

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.16+577.164.1

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.04.095>

ВНЕСОК ЛАУРЕАТІВ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ В РОЗВИТОК ЗНАНЬ З БІОХІМІЇ ВІТАМІНІВ: Х. ЕЙКМАН, Ф. Г. ГОПКІНС, А. СЕНТ-ДЬОРДІ, У. ХОУОРС, П. КАРРЕР, Р. КУН, Х. ДАМ, Е. А. ДОЙЗІ, ДЖ. МАЙНОТ, У. МЕРФІ, ДЖ. ВІПЛ, Д. ХОДЖКІН, Р. ВУДВОРД

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: 07 травня 2019; Затверджено: 17 травня 2019

У першій половині ХХ ст. експериментальні дослідження вчених (хіміків-органіків, біохіміків, фізіологів) у співпраці з лікарями привели до відкриття нового класу біологічно активних речовин – вітамінів. Багатьох з цих науковців було відзначено Нобелівськими преміями. Завдяки їх зусиллям було виявлено майже всі відомі на цей час вітаміни (B_1 , B_2 , B_6 , B_9 , B_{12} , С, А, Е, К), встановлено їхню структуру і, в основних рисах, охарактеризовано механізм їх біологічної дії. Виявилось, що багато вітамінів є коензимами в дуже важливих біохімічних перетвореннях. У цій статті йдеться про історію відкриття найвідоміших на сьогодні вітамінів і причетних до цього вчених, велич яких не можна переоцінити за той внесок, який вони зробили в розвиток сучасної біохімічної науки, зокрема вітамінології.

Ключові слова: вітаміни, коензими, вітамінологія, Х. Ейкман, Ф. Г. Гопкінс, А. Сент-Дьорді, У. Хоуорс, П. Каррер, Р. Кун, Х. Дам, Е. А. Дойзі, Дж. Майнот, У. Мерфі, Дж. Віпл, Д. Ходжкін, Р. Вудворд.

До середини ХІХ ст. вчені встановили, що основними сполуками, які забезпечують енергетичну цінність продуктів харчування, є насамперед *протеїни* (білки), *жири* та *вуглеводи*. Їх окислення з подальшим розщепленням на складові компоненти та кінцеві продукти в організмі дає необхідну енергію й такі «цеглинки», з яких будуються нові біомолекули. Одночасно з розвитком цих знань вчені й лікарі накопили значний досвід про виникнення хвороб, пов'язаних не тільки з кількістю їжі, а й насамперед з її **якістю!** Такі хвороби як, наприклад, *пелагра*, *куряча сліпота*, *рахіт*, *цинга* та *бері-бері* відомі вже багато століть. Їх розвиток пов'язували зі специфічним харчуванням населення певних регіонів земної кулі, а та-

кож груп людей, що знаходилися в обмежених умовах (мореплавство, облогові війни, тюремні ув'язнення).

Слід зазначити, що лікарі навчилися лікувати ці хвороби раніше, ніж вчені встановили причину їх розвитку. Лікування зводилось до простої зміни раціону харчування. Але головну роль у встановленні причин виникнення цих розповсюджених і небезпечних захворювань відіграли експериментальні дослідження вчених першої половини ХХ ст., результатом яких стало відкриття нового класу біологічно активних речовин – *вітамінів*. Багатьох науковців, які досягли значних результатів з цієї тематики, було відзначено Нобелівськими преміями. Саме про деяких з них йдеться в цій статті.

Так, Нобелівську премію з фізіології та/або медицини за 1929 р. одержали нідерландський (голандський) лікар-мікробіолог *Христіан Ейкман* та англійський біохімік *Фредерік Гоуланд Гопкінс* (*Хопкінс*) за внесок у відкриття вітамінів, а саме «за відкриття вітамінів, які стимулюють процеси росту».

ВІДКРИТТЯ ВІТАМІНУ B₁

Христіан Ейкман

Ейкман Христіан (нідерл. *Christiaan Eijkman*) народився 11.08.1858 в Нейкеркі в родині шкільного вчителя Христіана і Іоганни Аліди (Пул) Ейкман. У 17 років Христіан отримав стипендію для навчання у Військовій медичній школі Амстердамського університету з умовою подальшої служби в армії. В університеті завдяки своїм успіхам у навчанні став асистентом професора – викладача фізіології. У 1883 р. закінчив університет з відзнакою, одержав ступінь доктора медицини і став до військової служби.

Спочатку Х. Ейкмана було призначено офіцером медичної служби в Самаранге (зараз Індонезія). У 1886 р. Х. Ейкман прийняв запрошення членів медичної комісії королівства Нідерландів і відправився на о. Ява. Метою цієї комісії було дослідження проблеми захворюваності на *бері-бері* та її лікування у військових і мешканців острова.

Захворювання *бері-бері* на той час було широко відомим і розповсюдженим не тільки на о. Ява, але й в багатьох країнах Океанії,



Христіан Ейкман (1858–1930)

Індокитаю і Далекого Сходу, а також в Японії. Багато років воно залишалось такою самою серйозною проблемою для японських мореплавців, як і цинга – для англійських. Ще на початку XVI ст. воно було описано одним із нідерландських лікарів. Назва хвороби *бері-бері* походить від сингальської «*сильна слабкість*», тобто під час цієї хвороби людина настільки слабшає, що стає нездатною щось робити. Хвороба супроводжується паралічем і втратою чутливості нижніх кінцівок, страждають серце й легені; часто вона закінчується летально. Найчастіше хворіли на *бері-бері* люди, які знаходились в умовах спеціального режиму: у військових частинах, в'язницях і т. п. На о. Ява ув'язнення фактично означало смертний вирок.

Але повернемося до відрядження Х. Ейкмана на о. Ява. На той час існувало, як мінімум, дві теорії, що пов'язували захворювання на *бері-бері* із харчуванням рисом. Згідно з однією з них у рисі знаходиться отруйна речовина, яка і спричинює симптоми захворювання; згідно з другою – причиною хвороби є нестача в рисі жирів і протеїнів. Але багато дослідників вважало, що рис є інфікованим, а захворювання на *бері-бері* має бактеріальну природу. Адже тоді бактеріологія була новою революційною наукою, що відкривала великі перспективи у вивченні і лікуванні багатьох хвороб.

Саме такої думки спочатку дотримувався і Х. Ейкман. У 1887 р. він розпочав роботу в лабораторії бактеріології і патології, яка знаходилась на базі військового шпиталю в Батавії (зараз Джакарта) на о. Ява. Згодом Х. Ейкмана було призначено також директором медичної школи Яви, яка потім стала Університетом Індонезії.

У пошуках причини хвороби та шляхів порятунку життя тисяч людей Х. Ейкману допомогли, як це не дивно, *курчата*. Коштували вони дешево і їх у великій кількості розводили на Яві. Х. Ейкман звернув увагу, що курчата так само як і люди хворіли на *бері-бері*, страждали недугою зі схожими симптомами. Всі експерименти вчений з колегами провів на цих домашніх птахів, яких використовували як піддослідних.

Виявилось, що в курчат, яких годували таким самим рисом, що й людей, виникали захворювання – *паралічі*, подібні до проявів хвороби *бері-бері* в людей. За розтину курчат Х. Ейкман виявив, що причиною паралічів було запалення багатьох нервів. Він назвав таку патологію *по-*

ліневрозом, але продовжував вважати її походження бактеріальним та шукати збудника.

Але тут допоміг випадок. Одного разу, прийшовши у віварій, Х. Ейкман виявив, що всі хворі курчата одужали. Х. Ейкман припустив, що це було пов'язано зі зміною раціону харчування курчат, оскільки новий робітник віварію давав в їжу курчатам неочищений дешевий рис. Робітник віварію вважав, що не можна годувати курчат коштовним шліфованим рисом, який споживають військові люди. Аби переконатися, що причина одужання знаходиться саме в рисовому лушпинні, піддослідних птахів знову починали годувати шліфованим рисом, і хвороба поверталася. Коли в раціон курчат починали вводити неочищений рис, знову спостерігали їх одужання.

Внаслідок одержаних спостережень за цим експериментом перед Х. Ейкманом виникло питання: чи відіграє очищений або неочищений рис якусь роль у виникненні хвороби *бері-бері* в людей?

Надалі він виявив, що в тих в'язницях о. Яви, де в раціоні харчування ув'язнені мали очищений рис, частота виникнення захворювання на *бері-бері* була в 300 разів більшою, ніж у в'язницях, де покараних годували неочищеним рисом.

У 1890 році вчений опублікував статтю «*Polineuritis у курчат*» («*Polineuritis in Chickens*»), в якій описав подібність симптомів захворювання *поліневритом* у курчат і *бері-бері* в людей, а також результати експериментів із неочищеним рисом. Але він помилково вважав, що до очищеного рису в процесі обробки може потрапляти якась *отрута*. На цьому робота Ейкмана обірвалася, оскільки через хворобу він змушений був повернутися на батьківщину в Нідерланди. У 1899 р. його було призначено професором охорони здоров'я Утрехтського університету і більше на о. Ява він не повернувся.

Проте на острові залишився асистент Ейкмана, *Гаррі Грійнс (Грейс)*, який вирішив продовжити розпочату шефом справу. Після серії додаткових експериментів в 1901 році він припустив, що хвороба *бері-бері* спричинюється нестачею якоїсь специфічної речовини, що знаходиться в рисовому лушпинні. Припущення Г. Грійнса наштовхнулося, як це досить часто буває, на стіну неприйняття, адже бактеріальна теорія виникнення цього захворювання залиша-

лась на той час самою визнаною в наукових та медичних колах.

Цим уявленням поклав край польський хімік *Казимир Функ*, який в 1911 р. виділив із рисового лушпиння (оболонки зерна) речовину, яка перешкоджала розвитку захворювання на *бері-бері*. Цієї речовини, яку сьогодні називають «*тіаміном*», або «*вітаміном В₁*», немає в очищеному рисі – вона знаходиться тільки в лушпинні. У 1914 р. К. Функ опублікував результати своїх досліджень в роботі, в якій припустив наявність в різних харчових продуктах хімічних речовин, які він назвав «*вітаміни*» – від латинських слів «*vita*» – життя і «*amine*» – азот. Термін «амін» не випадковий, тому що тіамін має саме аміногрупу. К. Функ запропонував і термін «*авітаміноз*», який, як і термін «вітамін», зберігся до нашого часу. Дату опублікування роботи К. Функа можна вважати відправною точкою у виникненні нової науки – «*вітамінології*». У 1936 р. К. Функ встановив і хімічну структуру тіаміну.

А що ж Христіан Ейкман? ...У 1929 році, майже через 40 років від початку робіт, проведених на о. Ява, за рік до своєї смерті *Христіан Ейкман* став одним із двох лауреатів Нобелівської премії з фізіології та/або медицини «*за відкриття вітамінів, які стимулюють процеси росту*». Проте людина, яка фактично створила *концепцію про вітаміни* і виділила перший з них – *тіамін*, Нобелівську премію не отримала (К. Функ номінувався на Нобелівську премію чотири рази: двічі з хімії (1926 і 1946 рр.) і двічі з медицини (1914 і 1925 рр.). Його можна вважати рекордсменом з нобелівських номінантів). Нобелівський комітет вирішив, що саме експериментальні роботи Х. Ейкмана вважаються початковим етапом на шляху з'ясування причини різних захворювань, що пов'язані з порушенням раціону харчування.

Х. Ейкман, який вийшов на пенсію ще в 1928 р., був хворим і не зміг отримати нагороду персонально. Він надіслав текст нобелівської лекції – свою статтю про хворобу *бері-бері*, в якій прізвище К. Функа навіть не згадувалось.

Х. Ейкман пішов з життя 05.11.1930 р. в Утрехті після тривалої хвороби.

Він був членом Нідерландської королівської академії наук і мистецтв, іноземним співробітником Американської національної академії наук і почесним членом Лондонського королівського інституту санітарії. Х. Ейкман отримав декілька дворянських титулів. Нідерландським урядом

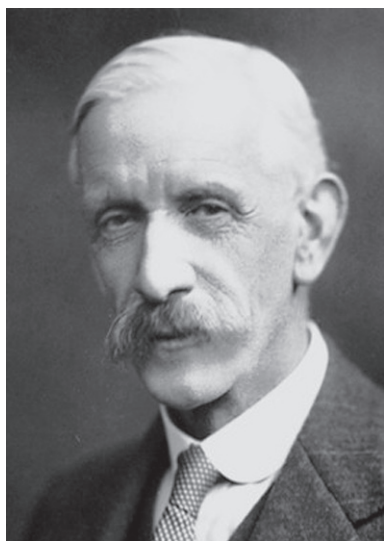
на його честь було засновано медаль Ейкмана і названо астероїд – «9676 Ейкман» [1-4].

Отже, дослідження, проведені Х. Ейкманом на о. Ява, сприяли початку розвитку науки вітамінології, а також подальшому відкриттю методів лікування багатьох хвороб, що пов'язані з нестачею вітамінів в їжі. На о. Ява Х. Ейкман зробив і низку інших відкриттів у галузі медицини. Так, у серії експериментів він спростував пануючі уявлення про те, що в європейців, які живуть в умовах тропіків, змінюється склад крові і обмін речовин, начебто пов'язаних з пристосуванням організму до жаркого клімату.

Гопкінс Фредерік

Другим лауреатом Нобелівської премії з фізіології та/або медицини за 1929 р. був англійський біохімік *Фредерік Гопкінс* (*Хопкінс*) також «за відкриття вітамінів».

Гопкінс Фредерік Гоуланд (англ. *Frederick Gowland Hopkins*) народився 20.06.1861 в Ісборні (Східний Суссекс) в сім'ї Фредеріка та Елізабет (Гоуланд) Гопкінсів. Батько Фредеріка був книготорговцем і пристрасним прихильником науки, але він раптово помер, майже відразу після народження сина. В дитинстві Фредерік полюблив самотність, багато читав. Коли йому виповнилось 8 років, йому дозволили користуватись мікроскопом, що залишився від батька, для вивчення живих істот, яких він виловлював у морі. Після закінчення лондонської школи, коли Фредеріку виповнилось 17 років, родина вирішила, що його освіту завершено, і він став працювати



Фредерік Гоуланд Гопкінс (1861–1947)

в страховій компанії. Але в цей час Фредерік написав статтю про фіалковий дим, який випускає жук-бомбардир. Цю статтю опублікували в журналі «Ентомолог» (англ. «*The Entomologist*»). Пізніше він напише: «*З тих пір я в серці біохімік*».

Саме тому впродовж наступних трьох років Фредерік Гопкінс почав вивчати аналітичну хімію у фармацевтичній фірмі. А потім, використавши невелику спадщину, що дісталася від дідуся, він зміг вивчати хімію спочатку в Королівській школі Південного Кенсінгтона, а потім в Університетському коледжі Лондона. Висока оцінка, отримана на екзамені з хімії, дала йому змогу стати асистентом сера *Томаса Стівенсона*, експерта з токсикології та фахівця із судової медицини в шпиталі Гюї.

Під час роботи зі Стівенсоном, Фредерік Гопкінс отримав ступінь бакалавра природничих наук у Лондонському університеті. За рекомендацією Т. Стівенсона він у 1888 р. був зарахований до медичної школи Гюї зі стипендією Гулла для досліджень. У 1891 р. він опублікував роботу про *осадження сечової кислоти амонію хлоридом* – аналітичний метод, який потім використовувався впродовж багатьох років для її визначення.

У 1894 р. Ф. Гопкінс отримав медичний ступінь і на чотири роки залишився в медичній школі Гюї викладачем фізіології, хімії, токсикології. В останні два роки він очолював клінічне дослідницьке відділення, де проводив наукову роботу, внаслідок якої розробив *методи виділення протеїнів із крові та яєчного білка*, а також *методи кристалізації протеїнів* для їх подальших досліджень.

У 1898 р. Ф. Гопкінс був запрошений до Кембриджського університету як дослідник і викладач фізіологічної хімії (тепер біохімії). У Кембриджі Ф. Гопкінс відкрив й ідентифікував амінокислоту *триптофан*, виділивши її із протеїнів.

Триптофан поповнив перелік амінокислот, які вже було відкрито нобелівськими лауреатами Е. Фішером і А. Косселем [5, 6]. Він показав, що різні протеїни, якими годували мишей, по-різному впливають на ріст і розвиток тварин. Протеїни, до складу яких не входив *триптофан*, не задовольняли потреби організму повністю. Звідси він зробив висновок, що поживні властивості протеїнів залежать від наявності



Структура триптофану

або відсутності в них певних амінокислот. Крім того, деякі амінокислоти, які входять до складу протеїнів, не синтезуються в організмі людини і тварин, а мають надходити з їжею. Так з'явилась концепція «незамінних амінокислот», проте її було прийнято в науці значно пізніше.

З метою з'ясування ролі харчових продуктів для росту тварин Ф. Гопкінс вирощував мишенят на дієті, яка складалась із свинячого жиру, крохмалю і казеїну. Тварини отримували з їжі необхідні основні компоненти – жири, вуглеводи і протеїни, але через деякий час у них припинявся ріст. Тоді він до цієї дієти почав додавати невелику кількість молока, в якому, за його розумінням, знаходились відповідні фактори, необхідні для росту тварин. І справді, тварини починали рости. Такі сполуки Ф. Гопкінс назвав «додатковими факторами їжі», які у 1914 р. К. Функ назвав вітамінами. Проте дослідження Ф. Гопкінса були проведені раніше (в 1906–1908 рр.). Про результати своєї роботи він повідомив у статті «Експерименти з харчування, які ілюструють значення додаткових факторів у нормальній дієті» («Feeding Experiments Illustrating the Importance of Accessory Factors in Normal Dietaries») тільки у 1912 р.

У 1914 р. Ф. Гопкінс отримав призначення на посаду керівника відділу біохімії в Кембриджі, а в 1925 р. перейшов працювати до нового Інституту біохімії Данна.

Ф. Гопкінс розглядав свої досліді з вітамінами, або додатковими факторами, другорядними порівняно зі своїми дослідженнями, які стосувались проміжного обміну речовин в організмі, тобто комплексу хімічних реакцій окислення і відновлення, за участю яких клітина отримує енергію. Він продемонстрував, що в м'язах за зниження вмісту кисню накопичується молочна кислота (лактат). Так, він разом

з колегою Уолтером Флетчером заклав основи для відкриття ефекту використання енергії для м'язового скорочення завдяки метаболізму вуглеводів, що було підтверджено пізніше Отто Мейєргофом і Арчибальдом Хіллом – нобеліантами з фізіології та/або медицини за 1922 р. [6].

У 1921 р. Ф. Гопкінс виділив із тканини тварин трипептид, який складався із залишків гліцину, цистину й глутамінової кислоти і який він назвав глутатіоном. Останній виявився необхідним для перенесення кисню в клітинах тварин і рослин. Він зробив це незалежно від Е. Кендалла, який синтезував глутатіон і встановив його хімічну будову. Ф. Гопкінс також відкрив ензим ксантиноксидазу, за участю якої ксантин і гіпоксантин окислюються до сечової кислоти.

У 1929 р. Ф. Гопкінс одержав Нобелівську премію з фізіології та/або медицини, яку розділив з Х. Ейкманом. В нобелівській лекції «Початок історії дослідження вітамінів» (не додаткових факторів), віддавши належне К. Функу за його внесок у дослідження вітамінів, Ф. Гопкінс відзначив, що саме К. Функ насправді був «першим, хто усвідомив істинне значення виявлених факторів».

У 1930–1935 рр. Ф. Гопкінс був президентом Лондонського королівського товариства, що давало йому змогу вільно проводити наукову роботу. Незважаючи на погіршення здоров'я, він і після 1935 р. продовжував свої дослідження.

Говорячи про Ф. Гопкінса, слід наголосити, що він був першовідкривачем в науці. Однією з найцінніших рис цієї людини було вміння виявляти основні невирішені питання і викликати до них зацікавленість в інших дослідників. Він відкрив триптофан (1901), глутатіон (1901). У 1906 р. сформулював положення про незамінні фактори харчування (незамінні амінокислоти), першим встановив накопичення молочної кислоти в працюючому м'язі. Він був одним із засновників вітамінології: відкрив у складі молока вітаміни, що стимулюють ріст (A і D). Талант Ф. Гопкінса як експериментатора привернув увагу цілої плеяди молодих дослідників до його лабораторії в Кембриджі. Багато його учнів стали видатними вченими.

У 1925 р. Ф. Гопкінсу було присвоєно лицарське звання («приведений в лицарську гідність»). Він мав численні нагороди: Королівську медаль (1918 р.), медаль Коплі Королівського товариства (1926 р.), медаль Альберта Королівського това-

риства мистецтв (1934 р.), Орден Заслуг (Велика Британія, 1935 р.). Він був іноземним почесним членом Академії наук СРСР (1934 р.) і почесним доктором багатьох університетів [7–11].

Фредерік Гопкінс пішов з життя 16 травня 1947 р. в Кембриджі у віці 76 років.

Ф. Гопкінс зробив великий внесок у розвиток біохімічної науки. Його вважають організатором кембриджської школи біохіміків і одним із засновників динамічної біохімії та біохімії харчування.

Таким чином, наприкінці XIX і на початку XX ст. науковими дослідженнями Христіана Ейкмана і Фредеріка Гопкінса – нобелівськими лауреатами, а також Казимира Функа (який не отримав премію) було чітко показано, що крім протеїнів, жирів та вуглеводів для нормального існування людини і тварин необхідні «додаткові» речовини, які ще в 1914 р. К. Функ назвав «вітамінами». Саме ці дослідники започаткували новий напрям в біохімії – вітамінологію. Зараз не викликає сумніву необхідність і важливість профілактичного і лікувального використання вітамінів для людей. Без перебільшення можна сказати, що сьогодні великим попитом користується професія дієтолога. Адже здоровим харчуванням заради продовження повноцінного життя переймається практично кожен, але без вітамінів це неможливо.

ВІТАМІН С

Альберт Сент-Дьорді (Szent-Györgyi Albert) – американський біохімік угорського походження вперше зумів виділити вітамін С і провів фундаментальні дослідження в області біологічного окислення і м'язового скорочення, про що йшлося в нашій попередній статті. У 1937 році він був удостоєний Нобелівської премії з фізіології або медицини за цикл робіт по біологічному окисненню, в тому числі за аскорбінову кислоту (вітамін С).

Наступну Нобелівську премію за роботи з вивчення вітамінів, але вже з хімії, отримали англійський хімік і біохімік Уолтер Н. Хоуорс «за дослідження вуглеводів і вітаміну С» і швейцарський хімік Пауль Каррер – «за дослідження каротиноїдів і флавінів, а також за вивчення вітамінів А і В₂» у 1937 р.



Уолтер Нормен Хоуорс (1883–1950)

Уолтер Хоуорс

Уолтер Нормен Хоуорс (англ. Sir Walter Norman Haworth) народився 19 березня 1883 р. в маленькому містечку Чорлі (Ланкашир, Велика Британія) в родині Томаса і Ханни Хоуорс. В 14 років Уолтер розпочав працювати на фабриці з виробництва лінолеума, якою керував його батько. Знайомство з барвниками, які використовувались на фабриці, викликало в нього зацікавленість до хімії. Батьки зрозуміли, що слід дати хлопчику освіту. Спочатку в нього був приватний вчитель із сусіднього містечка, а потім – Манчестерський університет і робота під керівництвом декана хімічного факультету Уільяма Перкіна молодшого – дослідника терпєнів, – і сина Уільяма Генрі Перкіна – першовідкривача анілінових барвників. Після закінчення у 1906 р. університету з відзнакою він наступні три роки був асистентом в У. Перкіна молодшого і досліджував *терпени* – вуглеводи, які було знайдено в деяких рослинних оліях.

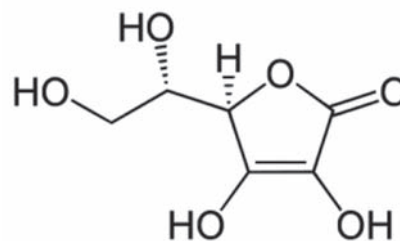
У 1909 р. У. Хоуорс їде до Геттінгена, де працює з Отто Валлахом (нобелівський лауреат з хімії, 1910 р.) в Геттінгенському університеті і отримує докторський ступінь за дослідження терпєнів. Після повернення до Манчестера в 1911 р. він *вдруге отримує ступінь доктора* і працює в Імперіал-коледжі в Лондоні. У 1912 р. У. Хоуорс став викладачем з хімії в об'єднаному коледжі Університету св. Ендрю в Шотландії,

де познайомився з роботами Томаса П'єрді та Джеймса Ірвіна – першовідкривачами структури деяких вуглеводів. Саме в Шотландії галузь наукових інтересів У. Хоуорса зміщується *від терпенів до вуглеводів*. На той час багато вуглеводів вже було ідентифіковано, але їхня просторова структура не була відома.

Дослідження вуглеводів У. Хоуорсом були перервані розпочатою Першою світовою війною. У 1914–1918 рр. лабораторія, де він працював, займалася виробництвом ліків для армії, однак деякі роботи з цукрами все одно проводилися (саме у 1915 р. У. Хоуорс розпочав експерименти з простими цукрами і запропонував спосіб одержання метилових ефірів моносахаридів).

У 1920 р. У. Хоуорс став професором органічної хімії в Армстронг-коледжі (Кінг-коледж) в Дархемському університеті (Ньюкасл), де наступного року він очолив хімічний факультет. У 1925 р. він перейшов до Бірмінгемського університету на посаду професора хімії. Працюючи в цих університетах, У. Хоуорс повернувся до дослідження структури моно- та олігосахаридів. Так, в 1925 р. він зробив геніальне припущення: структура глюкози складається з шести атомів вуглецю, з'єднаних між собою в кільце. Його модель просторової структури глюкози відрізнялась від запропонованої Емілем Фішером, який вважав, що цукри мають лінійну, незамкнену будову [5]. Так в органічній хімії з'явилися славнозвісні просторові формули вуглеводів У. Хоуорса, якими ми користуємось до цього часу. Завдяки цій і наступним роботам наприкінці 20-х років ХХ ст. м. Бірмінгем стало провідним центром з дослідження вуглеводів, а одна з будівель Бірмінгемського університету зараз носить ім'я У. Хоуорса. Саме він встановив просторові структури великої кількості цукрів. До 1928 р. ним було встановлено і підтверджено будову *мальтози, лактози, рафінози, целобіози, гентіобіози, малібіози, гентіанози*.

Продовжуючи свої дослідження цукрів і споріднених до них сполук, У. Хоуорс із колегами почав вивчати *гексуронову кислоту*, яку було виділено А.Сент-Дьорді з надниркових залоз тварин і з червоного перця (паприки), про що йшлося в нашій попередній статті [6]. У 1932 р. У. Хоуорс встановив, що цей вуглевод має в структурі шість атомів вуглецю, вісім атомів водню, шість атомів кисню і що він має п'ятичленну кільцеподібну структуру із трьома



Формула аскорбінової кислоти

короткими розгалуженими ланцюгами. У. Хоуорс перейменував *гексуронову кислоту* в *аскорбінову* (протискорбутну) і синтезував її. У 1933 р. У. Хоуорс став першим в історії науки дослідником, який синтезував *вітамін – вітамін С*.

«За дослідження вуглеводів і вітаміну С», Уолтер Н. Хоуорс у 1937 р. був удостоєний Нобелівської премії з хімії. Презентуючи лауреатів, член Шведської королівської академії В. Палмер у своїй промові зазначив: «Дослідження У.Хоуорсом вітаміну С відчинили двері для одержання синтетичним шляхом сполуки, надзвичайно важливого вітаміну, який знаходиться в природі в дуже мізерних концентраціях. Зараз вітамін С вже виробляється в промислових об'ємах, причому коштує синтетичний вітамін С значно дешевше, ніж природний продукт». Таким чином, саме завдяки дослідженням У. Хоуорса, завдання налагодження синтезу вітамінів було вирішено.

(Цікавим є той факт, що саме у 1937 р. майже вперше трапилось так, що «Нобеля» з медицини легко було сплутати з «Нобелем» з хімії. У. Хоуорс одержав премію з хімії – «у тому числі за аскорбінову кислоту», і того самого року Альберт Сент-Дьорді отримав премію з фізіології та/або медицини – «в тому числі за аскорбінову кислоту».)

У 1941 р. У. Хоуорс очолив Британську хімічну комісію з атомної енергетики. Від 1943 до 1946 р. він був деканом факультету в Бірмінгемському університеті, а від 1944 до 1946 р. – президентом Британського хімічного товариства.

В день свого народження 19 березня 1950 р. У. Хоуорс помер у себе вдома від серцевого нападу. Він пережив дружину і двох синів, які загинули під час Другої світової війни.

Крім Нобелівської премії, У. Хоуорс мав велику кількість нагород: медаль Лонгстафа Британського хімічного товариства (1933 р.), медаль Деві (1934 р.) і Королівську медаль Лондонського королівського товариства. Він був членом і пре-

зидентом Британського хімічного товариства, почесним членом Швейцарського хімічного товариства, Баварської і Віденської академії наук, низки інших академій. Йому було присвоєно почесні вчені звання університетів Манчестера, Кембриджа, Цюриха, Університету Королеви в Белфасті [12–16].

Таким чином, основні роботи У. Хоуорса присвячено *хімії вуглеводів*. Він розшифрував структуру *моносахаридів*: *глюкози, галактози, манози* та деяких інших. Вперше запропонував *формули цих моносахаридів*, які відображають їхню структуру (*формули Хоуорса*). Він також дослідив будову складних вуглеводів – *крохмалю і целюлози*, ввів термін «*конформація*» і удосконалив *номенклатуру цукрів*. У. Хоуорс дослідив структуру *вітаміну С* і синтезував його в 1933 р. одночасно і незалежно від Т. Рейхштейна [17]. Одним з перших він показав *важливість досліджень полісахаридів методом рентгено-структурного аналізу*, створив дослідницький центр і наукову школу з вивчення цукрів. Саме за ці видатні досягнення в галузі хімії і біохімії вуглеводів і синтезу вітаміну С *Уолтер Н. Хоуорс* отримав Нобелівську премію з хімії в 1937 р.

ВІТАМІНИ А І В₂

Пауль Каррер

Другим нобелівським лауреатом з хімії за 1937 р. був швейцарський хімік-органік і біохімік *Пауль Каррер*.



Пауль Каррер (1889–1971)

Пауль Каррер (нім. *Paul Karrer*) народився 21 квітня 1889 р. в Москві (Росія), де його батько працював дантистом. Коли хлопчику було три роки, сім'я повернулася на батьківщину до Швейцарії. Серйозну зацікавленість до науки Пауль проявив ще тоді, коли навчався в гімназії. Девізом цієї гімназії було: «*Вивчай, думай, а потім говори*».

У 1908 р. Пауль вступив до Цюрихського університету, де вивчав хімію в *Альфреда Вернера* (Нобелівського лауреата з хімії за 1913 р.). Після одержання докторського ступеня в 1911 р. П. Каррер став асистентом А. Вернера в Хімічному інституті Цюрихського університету. А. Вернер доручив талановитому учневі самостійну роботу – *вивчення органічних сполук арсену*. П. Каррер успішно одержав нові *арсеновмісні барвники* і запатентував їх. Його помітив *Пауль Ерліх*, нобелівський лауреат з фізіології та/або медицини у 1908 р. «*за роботи з імунітету*», але більш відомий тим, що запропонував «*препарат 606*», або *сальварсан*, для лікування сифілісу [18]. Перша наукова стаття Каррера, присвячена органічним сполукам арсену, справила таке глибоке враження на Пауля Ерліха, що він у 1912 р. запропонував Карреру стати його асистентом у Науково-дослідному хіміотерапевтичному інституті у Франкфурті-на-Майні (Німеччина).

В цьому інституті П. Каррер досліджував комплекси сальварсану із солями різних металів з метою встановлення структури препарату. Під час досліджень з'ясувалось, що *комплекс сальварсану з міддю* виявляє високу активність відносно бактерії спірили і паразитичних одноклітинних трипаносом. А синтезований ним *комплекс сальварсану зі сріблом* пізніше було введено в медичну практику. Ці роботи з органічними похідними арсену продовжувались до 1916 р. і закінчились науковим доробком П. Каррера із 15 публікацій і 8 патентів. П. Карреру пощастило – він був учнем двох великих учених – *Альфреда Вернера і Пауля Ерліха*.

Під час Першої світової війни П. Каррер перебував у швейцарській армії як артилерійський офіцер. У 1915 р. після смерті П. Ерліха він повернувся до Франкфурта-на-Майні для того, щоб продовжити наукові дослідження в Хіміотерапевтичному інституті, очоливши його хімічний напрям в 26 років. Працюючи в інституті, П. Каррер протягом трьох років досліджував хімію рослинних продуктів, а потім повер-

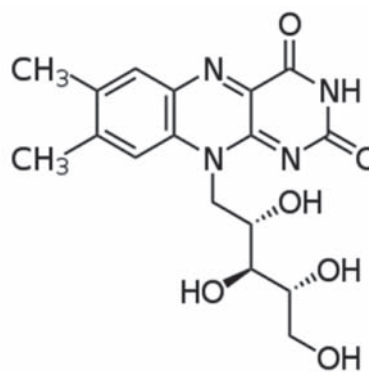
нувся до Цюрихського університету, де в 1919 р. став професором хімії і директором Хімічного інституту замість померлого А. Вернера. Саме тоді він зацікавився *стереохімією цукрів, амінокислот і протеїнів*. Забігаючи наперед, відзначимо, що П. Каррер залишався на керівних посадах в цьому університеті чотири десятки років, а у 1950–1952 рр. він був його ректором. Коли П. Карреру виповнилось 70 років, він пішов з посади директора Інституту (1959 р.).

У 1927 р. П. Каррер почав досліджувати *антоціани* – пігменти, які забарвлюють квіти рослин в червоний і синій колір. На цей час Ріхард Вільштеттер (нобелівський лауреат з хімії у 1915 р.) вже виділив ці сполуки і дослідив їхню молекулярну структуру [6], а П. Каррер вивчив склад *антоціанів*. Досліджуючи жовтий пігмент рослин, він в 1930 р. визначив структуру β -каротину, який знаходиться в моркві і в інших рослинах із жовтим забарвленням. Незалежно від П. Каррера β -каротин було знайдено Ріхардом Куном (нобелівський лауреат з хімії, 1938 р.).

П. Каррер встановив, що молекула β -каротину складається з двох симетричних частин, кожна з яких є дзеркальним відображенням іншої. З'ясувавши, що каротин перетворюється в організмі у вітамін А, Каррер виділив його із жиру риб'ячої печінки і до 1931 р. визначив не тільки його склад, а й молекулярну структуру. Він виявив, що вітамін А складається з 20 атомів вуглецю, 30 атомів водню і 1 атома кисню, які разом вони утворюють шестичленне замкнуте кільце, на двох кінцях якого прикріплено три метильні групи, а до третього – довгий зигзагоподібний ланцюг. Ця конфігурація є половиною молекули бета-каротину із приєднаною до неї молекулою води. Встановивши це, Каррер став першим науковцем, який описав *молекулярну структуру вітаміну А*.

На початку 30-х років Каррер, спираючись на знання органічних пігментів, продовжив вивчення вітамінів. Так, з понад 100 тон сироватки молока йому вдалося отримати невеличку кількість жовтого, водорозчинного, азотовмісного пігменту, який він назвав «*лактофлавіном*», і який пізніше став відомий як *рибофлавін*, або вітамін B_2 . Шляхом хімічного аналізу Каррер встановив формулу і молекулярну структуру, а в 1935 р. синтезував його.

У 1937 р. вченому було присуджено Нобелівську премію з хімії «за дослідження



Структура вітаміну B_2

каротиноїдів і флавінів, а також за вивчення вітамінів А і B_2 ». Він розділив цю премію з англійським хіміком У. Н. Хоуорсом. У своїй нобелівській лекції П. Каррер підкреслив, що за допомогою нових аналітичних методів всього за кілька років було відкрито існування приблизно 40 каротиноїдів. Він нагадав про те, що «*минуло лише 10 років з того часу, коли багато вчених ще сумнівалися в матеріальній специфічності вітамінів і дотримувалися тієї думки, що причиною особливостей спостережуваного впливу вітамінів ... є (специфічний) особливий стан матерії*». На закінчення Каррер сказав: «*Хімічний бік проблеми вітаміну по суті своїй вирішено. Завдання фізіології ... пояснити втручання цих агентів у процеси діяльності клітин*».

Через рік після вручення Нобелівської премії Каррер синтезував вітамін Е (α -токоферол), а за цим успіхом швидко прийшов ще один – виділення в чистому стані вітаміну К₁. Потім Каррер вивчав *нікотинамідаденіндинуклеотид* (NAD) – ензимну речовину, що регулює обмін водню між молекулами всередині клітини і, таким чином, створює внутрішньоклітинну енергію. У 1942 р. вчений визначив структуру цієї речовини. Пізніше, в 40-ві роки, він повернувся до вивчення *каротинів* і до 1950 р. завершив синтез всіх цих сполук. У той самий час він керував науковими роботами з дослідження *кураге* – природної отрути, похідні якої з того часу застосовуються в хірургії як засіб для розслаблення м'язів.

У 1950–1953 рр. П. Каррер був ректором Цюрихського університету, а потім став його почесним професором. Одночасно, ще з 1919 р., він був директором Хімічного інституту в Цюриху і продовжував займатися науковою діяльністю і після виходу в 1959 р. у відставку.

П. Каррер є засновником відомої наукової школи в галузі хімії й природних сполук. Сучасники вважали П. Каррера видатним педагогом [19–23]. Його підручник «*Kурс органічної хімії*» («*Lehrbuch der organischen Chemie*», 1928 р.) перевидавався 13 разів; його було перекладено багатьма мовами, в тому числі російською. У 1948 р. спільно з Е. Юккером (E. Jucker) було видано монографію Пауля Каррера «*Каротиноїди*».

Виключно педантичний дослідник завдяки своїй доброті і скромності, П. Каррер користувався глибокою повагою. Пішов з життя П. Каррер 18 червня 1971 р. в Цюриху після нетривалої хвороби на 83-му році життя.

Крім Нобелівської премії, П. Карреру було вручено премію Фонду Марселя Бенуа (1923 р.), премію Станіслао Канніццаро Італійської національної академії наук (1935 р.), багато інших нагород. Він був членом наукових товариств: Лондонського королівського товариства, Академії наук у Парижі, національних академії наук Італії та США; мав почесні ступені університетів Парижа, Лондона, Цюриха, Базеля, Страсбурга, Бреслау, Брюсселя, Турина і Мадрида.

На честь 70-річчя від дня народження П. Каррера було засновано наукові читання імені Пауля Каррера з врученням переможцям золотої медалі його імені. Крім того, П. Каррер заснував «Фонд підтримки міждисциплінарних семінарів у Швейцарії Фріца Гоффмана – Ла Роше» і «Стипендіальний хімічний фонд». У 1979 р. Міжнародний астрономічний союз присвоїв ім'я Пауля Каррера кратеру на зворотньому боці Луни.

Таким чином, великою заслугою Пауля Каррера перед біохімією є те, що хімік-органік, досліджуючи біологічно активні природні сполуки, з'ясував структуру вітаміну А, довівши його утворення з β -каротину. Крім того, він визначив структуру і синтезував вітаміни В₂, Е і К₁, розширив коло невідомих до цього часу біологічно активних сполук, встановив їхню будову.

Пауль Каррер займався також вивченням цукрів, барвників, амінокислот і протеїнів. У сфері інтересів П. Каррера одночасно було багато розділів органічної хімії. Досліджуючи амінокислоти і протеїни, він встановив перетворення амінокислот з D- у L-форму і зробив висновок, що всі незамінні амінокислоти людини належать до L-ряду. У 1924–1925 рр. він виділив два протеїни-токсини: *рицин* із насіння рицини і *кротин*, а також встановив структуру *сквалену*.

Пауль Каррер був талановитим вченим і чудовим наставником, мав гостру наукову інтуїцію, але, в першу чергу, був прекрасним хіміком-синтетиком. Синтезуючи і модифікуючи десятки хімічних сполук, він приділяв багато уваги спектроскопічним характеристикам і методам виділення органічних речовин; деякі з методів він удосконалив і впровадив у практику. В хімії цукрів і вуглеводів, амінокислот і протеїнів є багато сторінок, які написані дослідницькою рукою Пауля Каррера.

Зазвичай, якщо ти маєш значні досягнення і водночас є учнем нобелівського лауреата або видатного вченого, то твої шанси на отримання цієї премії значно підвищуються. Стосовно П. Каррера можна стверджувати, що він мав повне право одержати Нобелівську премію, зважаючи ще і на те, що багато разів номінувався на неї.

Ріхард Кун

Нобелівську премію з хімії за 1938 р. було присуджено австрійсько-німецькому хіміку і біохіміку Ріхарду Куну «*як відзнаку за проведену ним роботу з каротиноїдами і вітамінами*».

Ріхард Кун (нім. *Richard Johann Kuhn*) народився 03.12.1900 р. у Відні в родині інженера Клемента і вчительки початкової школи Анжеліки (Родлер) Кун. Після закінчення гімназії в 1917 р. Ріхарда було призвано на військову службу і відправлено на фронт Першої світової війни. На його очах рушився світовий порядок, поховавши під своїми уламками імперію, за яку він воював.



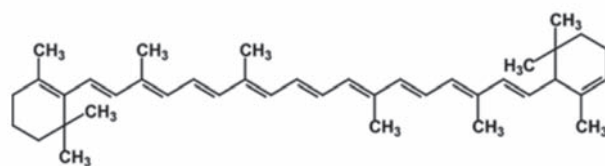
Ріхард Кун (1900–1967)

У листопаді 1918 року Р. Кун неушкодженим повернувся до Відня, тоді ж вступив до Віденського університету, але через три семестри перейшов до Мюнхенського університету, який на той час був відомий славетними традиціями хіміків *Ю. Лібіха* і *А. Байєра*. У Мюнхені він вивчав хімію у *Р. Вільштеттера* (нобелівського лауреата з хімії за 1915 р.) і в 1922 р. отримав докторський ступінь за дисертацію «*Про специфічну роль ензимів у вуглеводному метаболізмі*». В лабораторії Р. Вільштеттера Р. Кун пройшов велику школу дослідника складних органічних речовин рослинного і тваринного походження. Із перших кроків роботи в лабораторії Р. Кун зарекомендував себе як природжений експериментатор. Під впливом Р. Вільштеттера і сформувались його основні наукові інтереси.

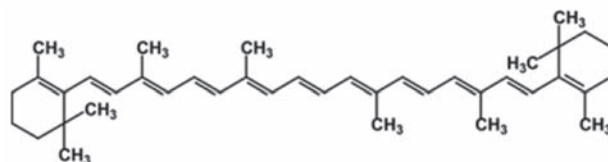
У 1926 р. Р. Кун отримав запрошення на роботу до Федерального технологічного інституту в Цюріху, а у 1929 р. вже очолив хімічне відділення Інституту медичних досліджень кайзера Вільгельма, який тільки-но було створено при Гейдельберзькому університеті (від 1950 р. – Інститут Макса Планка), і одночасно займав посаду професора хімії. У 1937 р. він став директором цього Інституту і залишався на цій посаді до кінця своєї наукової діяльності. Саме в цьому інституті Р. Кун підготував майже півтора десятиліття учнів і саме тут повною мірою розкрився його талант експериментатора й організатора науки.

На перших етапах своєї наукової діяльності під глибоким впливом авторитету Р. Вільштеттера Р. Кун досліджував *ензими*. Його зацікавило питання, яким чином структура органічних сполук пов'язана з їх функціонуванням у біологічних системах. *Ензими*, або *біологічні каталізатори*, – це протеїни, які прискорюють хімічні реакції, що відбуваються в клітинах живих організмів. Кожний ензим специфічно реагує з певною хімічною речовиною (субстратом). Р. Кун прагнув з'ясувати питання розміщення атомів в тих або інших органічних молекулах (тобто *визначити конформацію молекул*). Він також намагався з'ясувати, яким чином ці молекули спроможні відхиляти світло, що через них проходить, з метою встановлення їхньої *оптичної ізомерії*. Його також цікавила природа *спряжених подвійних зв'язків* в органічних молекулах.

Всі ці наукові напрями Р. Кун поєднав, коли почав досліджувати *каротиноїди* – біологічні пігменти, які є важливою складовою частиною багатьох живих, особливо рослинних, клітин.



Структура альфа-каротину



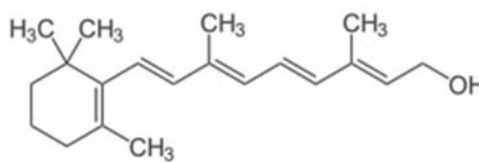
Структура бета-каротину

Хімічну формулу одного з пігментів, а саме *каротину*, велика кількість якого міститься в моркві, було раніше встановлено Р. Вільштеттером. У 1930–1931 рр. Р. Кун і П. Каррер, незалежно один від одного, виявили в *каротині* два компоненти, що відрізнялись один від одного. Це був *α-каротин*, який здатний відхиляти світло (оптично активний), і *β-каротин*, що не відхиляє світла (*оптично неактивний*).

Два роки потому Р. Кун знайшов ще третій вид каротину – *γ-каротин*. Всі три ізомери мають однакову хімічну формулу, але різну просторову конфігурацію молекул. Надалі він відкрив *δ-каротин* та *ε-каротин*.

Продовжуючи дослідження, Р. Кун з'ясував, що *каротин* є вихідною речовиною для *вітаміну А*, тобто він є *провітаміном*, з якого утворюється вітамін А. Цей вітамін відіграє життєво важливу роль в організмі людини і тварин. Фізіологічні функції вітаміну А прийнято поділяти на дві групи: *фоторецепторну*, пов'язану з його участю в зоровому акті, і *системну* – в процесах росту, клітинного диференціювання, репродуктивної функції, забезпечення адекватного імунологічного і гематологічного статусу.

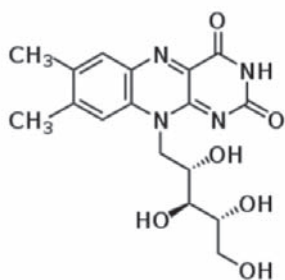
Р. Куном також було визначено роль печінки в утворенні вітаміну А. Так, він встановив, що в печінці з однієї молекули *β-каротину* або з двох молекул *α-каротину* утворюється дві молекули



Структура вітаміну А

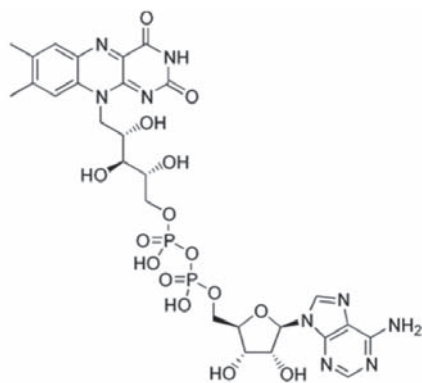
вітаміну А. Використовуючи метод адсорбційної хроматографії, запропонований М. С. Цвєтом, Р. Кун зі співробітниками виявили *каротиноїди* в організмах багатьох тварин і рослин.

Від вітаміну А Р. Кун перейшов до вивчення наступної букви алфавіту – вітамінів В. На той час вже було відкрито вітамін В₂, проте його не було ізольовано. Незалежно від П. Каррера, Р. Кун у 1933-му році в співробітництві із двома іншими вченими: Паулем Дьорді (не переплутати з нобелівським лауреатом за 1938 р. Альбертом Сент-Дьорді і Теодором Вагнером-Яуреком (не переплутати з нобелівським лауреатом за 1927 р. Юліусом Вагнером-Яуреком, який запропонував лікування третинного сифілісу зараженням малярією) виділив близько одного грама *лактофлавіну* з тисячі літрів молока. Спочатку Р. Кун встановив структуру *люміфлавіну*, який був продуктом розпаду *лактофлавіну*, а потім хімічний склад самого *лактофлавіну*, і, кінець-кінцем, синтезував ці обидві сполуки. Він також показав, що *лактофлавін* (тепер він має назву *рибофлавін*, або вітамін В₂) є важливим компонентом дихальних ензимів.



Структура вітаміну В₂

У 1936 р. П. Кун синтезував *рибофлавін-5-фосфат*, а у 1938 р. встановив будову *флавінаде-ндинуклеотиду* (FAD) – коферменту, що бере

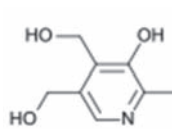


Структура флавінаде-ндинуклеотиду

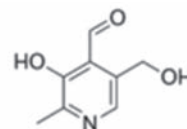
участь в окисно-відновних метаболічних процесах. Як простетична група він входить до складу багатьох ферментів *флавінопротеїнів*. FAD утворюється з вітаміну В₂ (рибофлавіну) шляхом конденсації з аденозиндифосфатом (ADP). Отже, Р. Кун одним із перших (якщо не перший) зробив крок для розуміння функції вітамінів у живих організмах як *коензимів*.

У 1938 р. Р. Кун виділив із дріжджів *адермін*, який зараз називають *вітаміном В₆*, визначивши спочатку його елементарну, а потім і структурну формулу. Тепер відомо, що він міститься в багатьох продуктах, а в організмі синтезується кишковою флорою.

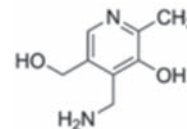
У 1939 р. Р. Кун одночасно з групою американських дослідників синтезував *адермін*, або *вітамін В₆* (це загальна назва трьох речовин – *піридоксину*, *піридоксалу*, *піридоксаміну*).



Піридоксин



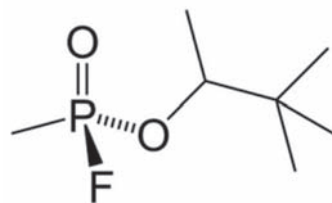
Піридоксаль



Піридоксамін

У 1939 р. Ріхарду Куну було присуджено Нобелівську премію з хімії за 1938 р. «*в знак визнання проведеної ним роботи з каротиноїдами і вітамінами*» (for his work on carotenoids and vitamins). Але нацистське керівництво не дозволило йому отримати нагороду. Нобелівську медаль і чек на гроші Р. Кун зміг отримати тільки в 1949 р. на церемонії в Стокгольмі.

(Слід зазначити, що Ріхард Кун, можливо, через свій конформізм, під час Третього рейха з дивною легкістю спілкувався з його верхівкою. Якщо йому говорили не спілкуватися з євреями – він припиняв з ними працювати. Якщо дали команду розробити отруйні речовини – будь ласка! Якби Німеччина наважилась застосувати створений Куном у 1944 р. *зоман* (фосфорорганічна бойова отруйна речовина, «прадідусь» «Новичка»), то хто знає, чи не опинився би Кун замість Стокгольма у 1949 р. у Нюрнберзі у 1945-му...).



Структура зоману

Після війни Р. Кун продовжив активно займатися науковою діяльністю, яка виявилась навіть більш плідною, ніж до Нобелівської премії. Вже після одержання її Р. Кун виділив *пара-амінобензойну кислоту* – сполуку, яка входить до складу *фолієвої кислоти* (вітамін B_9 , або B_{12}). Коензимна функція фолієвої кислоти полягає в міжмолекулярному перенесенні одновуглецевих фрагментів (*метильних, оксиметильних, формільних* тощо). Вона бере участь у біосинтезі азотистих основ нуклеїнових кислот, креатину, метіоніну та інших. *Фолієва кислота* біохімічно пов'язана з обміном та функціями вітаміну B_{12} .

У 1950 р. Р. Кун обійняв посаду професора біохімії на медичному факультеті Інституту Макса Планка, де він з метою з'ясування молекулярної взаємодії між організмом людини й її «ворогами», досліджував *віруси грипу, вібріони холери і личинки колорадського жука*. Ці дослідження зробили певний внесок у розуміння молекулярного механізму опірності організму.

Ріхард Кун пішов з життя 1 серпня 1967 р. в Гейдельберзі у віці 66 років.

Як вченого-професіонала Р. Куна характеризувала точність, наполегливість у роботі, творчий підхід і надзвичайна інтуїція. Він був глибоко зацікавлений в практичному використанні одержаних результатів, особливо в сільському господарстві та медицині. В цьому аспекті його порівнюють з такими вченими, як Луї Пастер і А. Віртанен (Нобелівська премія, 1945 р.), які намагались поєднати академічні дослідження з практичними потребами.

Ріхард Кун був рідкісним зразком всебічно обдарованої особистості. Наприклад, він був футболістом і входив до основного складу команди «Аустрія»; грав на скрипці у Віденському симфонічному оркестрі; досконало володів шістьма європейськими мовами, а хінді і японською міг читати.

Р. Кун був членом наукових товариств багатьох країн і мав почесні ступені Мюнхенського технічного і Віденського університетів, Університету св. Марії у Бразилії та низки інших. Він також був президентом німецького хімічного товариства і віце-президентом Товариства Макса Планка. Крім того, був нагороджений пам'ятною медаллю Адольфа фон Байера (1934), медаллю Котеніуса (1937), премією Гете (1942), медаллю Вільгельма Екснера (1952), премією Пауля Ерліха і Людвіга Дармштадтера (1958), премією сторіччя (1962) тощо. На його честь названо «ме-

даль Ріхарда Куна», а його зображення увічнено на поштовій марці Австрії у 1992 р. Міжнародний астрономічний союз присвоїв ім'я Ріхарда Куна кратеру на зворотному боці Місяця [24-29].

Таким чином, хімік-органік *Ріхард Кун* зробив величезний внесок у розвиток біохімічної науки, головним чином, у дослідження структури *каротиноїдів і вітамінів*. Ще раз нагадаємо його основні наукові досягнення: методом адсорбційної хроматографії він разом зі співробітниками *розділив каротиноїди*; незалежно від П. Каррера *встановив структуру α - і β -ізомерів каротину і запропонував його синтез*; *виділив кристали вітаміну B_2 (рибофлавіну)* і, що особливо важливо, (одночасно з О. Варбургом) *синтезував рибофлавін-5-фосфат* і встановив будову *флавінаденіндинуклеотиду*, поклавши тим самим початок з'ясуванню коензимної функції вітамінів. Крім того, він *виділив з дріжджів вітамін B_6 (адермін)* і *встановив його структурну формулу*. Ним було синтезовано біля 300 рослинних пігментів, опубліковано майже 700 наукових праць. Узагальнюючи, коротко можна зазначити, що життя Р. Куна – це приклад відданого служіння науці. Його ім'я вкарбовано в історію хімії і біохімії ХХ ст.

ВІТАМІН К

У 1943 р. Нобелівську премію з фізіології та/або медицини отримали данський біохімік *Генрік Дам* «за відкриття вітаміну К» і американський біохімік *Едуард Дойзі* «за відкриття хімічної структури вітаміну К».



Генрік Дам (1895–1976)

Генрік Карл Петер Дам

Генрік Карл Петер Дам (дан. *Carl Peter Henrik Dam*) народився 21 лютого 1895 р. в Копенгагені (Данія), в сім'ї хіміка-фармацевта та автора історичних і біографічних книжок Еміля і вчительки Емілії (Петерсон) Дам. Він вивчав хімію у Копенгагенському політехнічному інституті (нині – Данський технічний університет) і в 1920 р. одержав ступінь магістра. Три роки Г. Дам викладав хімію в Королівській сільськогосподарській школі, а у 1923 р. отримав посаду асистента у фізіологічній лабораторії Копенгагенського університету. Тоді до його нобелівського відкриття залишалося шість років. За цей час він встиг пройти стажування в австрійського аналітика *Фріца Прегля* (нобелівського лауреата 1923 року з хімії «за створення методів мікроаналізу речовин»). Із 1928 р. у створеному на гроші Рокфеллера *Данському інституті біохімії і фізіологічної хімії* Генрік Дам почав працювати на посаді асистента професора, а вже в наступному році став ад'юнкт-професором. За дисертацію з біологічного дослідження стеринів в 1934 р. він отримав ступінь доктора філософії.

В період між 1928 і 1930 рр. Г. Дам досліджував метаболізм *холестеролу* в курчат. Він годував їх знежиреною їжею, майже позбавленою *холестеролу*. Через кілька тижнів такої «дієти» у піддослідних тварин починалися *важкі крововиливи*. Виявилось, що кров у курчат перестала згортатися. Зрозуміло, першою гіпотезою було те, що на згортання крові впливає холестерол. Однак, додавання чистого холестеролу також не рятувало курчат, проте рятувало додавання зерна. Науковець дійшов висновку, що справа не в жирі, а в невідомому «*жиророзчинному факторі*», який і впливає на згортання крові. Пізніше Генрік Дам напише: «... можна упевнено сказати, що нове експериментальне захворювання обумовлено відсутністю в харчовому раціоні невідомого до цього часу фактора в дієті».

За кошти Рокфеллівського фонду Г. Дам у 1932–1933 рр. продовжив свої дослідження з *Рудольфом Шейнгеймером* у Фрайбурзі (Німеччина), а двома роками пізніше – у Цюріху (Швейцарія). Тут знадобились його знання і навички з мікроаналізу органічних речовин, а також співпраця з відомим швейцарським хіміком-органіком і біохіміком *П. Каррером*, який мав досвід дослідження і синтезу вітамінів. Їм необхідно було виділити цей невідомий фактор і встано-

вити його будову. Разом вони виділили харчовий фактор із зеленого листа рослин і з'ясували, що це і є невідомий «*жиророзчинний фактор*». Пізніше Г. Дам назвав цю речовину вітаміном К (від першої літери німецького і скандинавського слова «коагуляція»), підкресливши таким чином його здатність прискорювати процес зсідання крові і запобігати крововиливам. Цей вітамін був також виявлено в печінці тварин, що вказувало на механізм його дії. Виявилось, що в печінці виробляється ензим, який бере участь у зсіданні (коагуляції) крові; за відсутності вітаміну К він не працює і вся система зсідання крові виходить з ладу.

Ключова робота Г. Дама вийшла в журналі «*Nature*» в 1935 р. під назвою «*The Anti-haemorrhagic Vitamin of the Chick: Occurrence and Chemical Nature*», в якій він вже використовує не термін «*фактор*», а слово «*вітамін*» – з літерою К.

Після виділення *вітаміну К* Генрік Дам і Пауль Каррер зрозуміли, що насправді існує дві форми вітаміну К. Але в цій частині досліджень їх випередила група американських вчених на чолі з професором біохімії університету Сент-Луїса *Едуардом Адельбертом Дойзі*, які у 1939 р. виділили дві різні форми вітаміну К – одну з рослини (*люцерни*), другу з тварин (*риб'ячого борошна*) і назвали їх *вітамінами К₁ та К₂*. (Слід зазначити, що у 1942 р. співробітниками нашого інституту під керівництвом акад. О. В. Палладіна було розроблено технологію одержання водорозчинного препарату вітаміну К – *метилнафтохінону*, названого *вітаміном К₃*, який згодом отримав торговельну назву «*вікасол*»).

Досліджуючи роль вітаміну К в процесі зсідання крові, Г. Дам виявив, що утворення тромбіну із протромбіну залежить від наявності в ній вітаміну К. Він також з'ясував, що вітамін К в людини і тварин синтезують бактерії кишечника і що у здорових людей синтезованої його кількості достатньо для зупинення кровотеч. (Насправді зараз встановлено, що всмоктування природних вітамінів К й їх синтетичних жиророзчинних аналогів відбувається не в товстому відділі, де знаходяться ці бактерії, а у верхніх відділах тонкого кишечника).

Генрік Дам вказав також напрями застосування вітаміну К в медицині: *для зупинки кровотеч, за хірургічних операцій, для лікування захворювань печінки, а також у гінекологічній практиці*. Спостереження показали, що зви-

чайна доза вітаміну К, яку призначали вагітним жінкам до пологів, а потім – немовлятам, значно знижувала їх смертність від кровотеч. (Цікавим, на нашу думку, є те, що однією з перших, коли була ще немовлям, отримувала вітамін К з метою попередження кровотеч і майбутня королева Данії Маргрете II, яка народилась 16 квітня 1940 р. і залишається королевою дотепер. Історія також свідчить про те, що Г. Дам врятував не тільки її життя, але й життя дуже великої кількості як немовлят, так і дорослих).

У 1940 р. Г. Дам за підтримки Американсько-Скандинавського фонду читав лекції в Канаді, а згодом і в Сполучених Штатах Америки. Після окупації Данії нацистами він вирішив залишитись в США, де проводив дослідження спочатку в лабораторії біології моря в Вудс-Голлі (1941 р.), а згодом – впродовж наступних трьох років – у Рочестерському університеті як старший науковий співробітник. У 1945 р. Г. Дам став членом ради Рокфеллерівського інституту медичних досліджень (нині – Рокфеллерівський університет).

Генріка Дама було номіновано на Нобелівську премію з фізіології та/або медицини за відкриття вітаміну К ще в 1940 р. Але під час війни (1940–1942 рр.) Нобелівські премії не присуджувались. Її було присуджено Г. Даму і Е. Дойзі тільки в 1943 р. Не відбувалось і церемоній вручення цієї високої нагороди в Стокгольмі під час Другої світової війни. Саме тому обидва номінанти отримали премії від посла Швеції в США на спеціальній церемонії в Нью-Йорку під егідою Шведсько-Американського фонду. А нобелівську лекцію «Відкриття вітаміну К, його біологічні функції та терапевтичне використання» Г. Дам прочитав тільки в 1946 р. після повернення на батьківщину.

Під час перебування Г. Дама за кордоном Політехнічний інститут Копенгагена в 1941 р. обрав його професором біохімії, але цю посаду він обійняв тільки у 1946 р. Тут він продовжив дослідження вітамінів К і Е, жирів, холестеролу, а також умов утворення жовчних каменів. За результатами цих досліджень він опублікував понад 100 статей. Взагалі впродовж всього життя ним було надруковано понад 400 робіт. Від 1956 до 1962 р. Г. Дам керував біохімічним відділенням Данської ради з дослідження жирів. Особливо важливою вважають його роботу, в якій висвітлено роль вітаміну Е як антиоксиданта.

Генрик Дам пішов з життя 17 квітня 1976 р. в Копенгагені на 82-му році життя.

Г. Дам був членом Американського товариства біохіміків, Американського інституту харчування, Ботанічного товариства Америки, Королівської академії наук Данії, Данського біологічного товариства, Швейцарського хімічного товариства і Американського товариства експериментальної біології та медицини.

За своїм характером Г. Дам був дуже скромною людиною і трудоголіком. Навіть як головний експерт із харчування в своїй країні впродовж трьох десятиліть і як нобелівський лауреат він залишався абсолютно не публічною людиною і вважав свою премію випадковою, хоча дуже приємною нагородою. Він постійно повторював, що наявність «нобеля» зовсім не свідчить про те, що така людина дуже талановита. В одній із статей Данського біохімічного товариства (дан. *Biokemisk Forening*; англ. *The Danish Society for Biochemistry and Molecular Biology*) підкреслюється, що «як дослідник і як людина Г. Дам «...належав до останнього покоління, яке має всі класичні чесноти» [30-34].

На закінчення цього короткого опису наукової діяльності нобеліанта Генріка Дама слід зазначити, що головною його заслугою перед біологічною наукою, зокрема перед вітамінологією, є те, що він першим відкрив вітамін К, розробив методи його виділення й очистки, дослідив біологічні функції і вказав на шляхи його використання в медичній практиці. Проте, на думку багатьох науковців, він є «найневідомішим нобеліантом» так само, як і Едуард Адельберт Дойзі, який досі залишається в тіні.

Едуард Дойзі

Разом з Генріком Дамом Нобелівську премію з фізіології та/або медицини за 1943 р. отримав і американський біохімік Едуард Дойзі «за відкриття хімічної структури вітаміну К».

Едуард Адельберт Дойзі (англ. *Edward Adelbert Doisy*) народився 3 листопада 1893 р. в селищі Хьюм (штат Іллінойс) в родині комівояжера французького походження Едуарда Перетця і Ади (Аллей) Дойзі. Незважаючи на сільське походження, Едуард отримав вищу освіту. Він навчався в Іллінойському університеті (який одночасно працює у двох містах: у Шампейні і Ербані). У студентські роки Едуард цікавився громадською роботою, займався спортом, був членом студентських наукових товариств, але й не забував про навчання.



Едуард Дойзі (1893–1986)

У 1914 р. Дойзі отримав ступінь бакалавра, а через два роки – магістерський ступінь і одночасно розпочав викладати біохімію в Гарвардській медичній школі, але спокійне викладання продовжувалося всього три роки: в 1917 р. США вступили у Першу світову війну, і Е. Дойзі встав під знамена армії США. Спочатку він пройшов військову медичну підготовку в Рокфеллерівському інституті, а потім два роки прослужив офіцером медичної служби в шпиталі Вальтера (Уолтера) Ріда.

До «цивільної» біохімії Дойзі повернувся у 1919 р. Тоді він займав посаду викладача біохімії в медичній школі Вашингтонського університету, в 1920 р. – отримав науковий ступінь доктора філософії. З цього моменту почалася його самостійна наукова робота і надалі його кар'єра складалася таким чином: 1922 р. – ад'юнкт-професор Вашингтонського університету, 1923 р. – повний професор в медичній школі Університету в Сент-Луїсі і завідувач відділу біохімії; 1951 р. – провідний професор. В 1965 р. отримав звання заслуженого професора у відставці.

За перші десять років Е. Дойзі зробив роботу нобелівського рівня: він досліджував жіночі статеві гормони і в 1930 р. незалежно від Адольфа Бутенандта, про якого йшлося в нашій попередній статті [18], відкрив естрон. Разом з Едгаром Алленом вони розробили тест для визначення профілю жіночих гормонів (*естрону*, *естріолу* й *естрадіолу*) в мазку з піхви, який отримав назву *тест Аллена–Дойзі*. Проте в 1939 р. Нобелівську

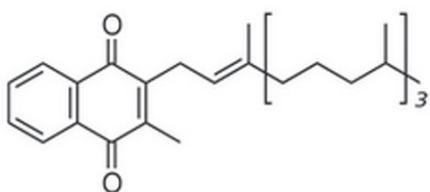
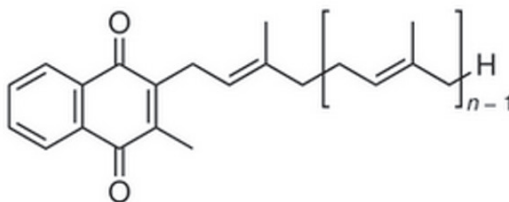
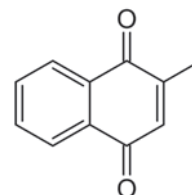
премію одержав лише А.Бутенандт, хоча Е. Дойзі номінували на цю премію і в 1931 р. і в 1936 р.

Наукові інтереси Е. Дойзі були різнобічними. Вони стосувалися таких питань, як буферні системи крові, транспорт двоокису вуглецю, вміст молочної кислоти в м'язах, дослідження нервової тканини і антибіотиків, очистка інсуліну тощо.

Але одна робота Дойзі, за яку він все ж таки був відзначений Нобелівською премією, потребує детальнішого аналізу. Як ми вже писали вище, в 1936 р. данський біохімік Генрік Дам відкрив речовину, яка одержала назву «вітамін К» і яка прискорювала процес зсідання крові, що попереджувало кровотечі. Е. Дойзі з колегами почав досліджувати структуру цього загадкового вітаміну. Перші два роки роботи не дали результатів, оскільки виявилось, що вітамін К є світлочутливою сполукою і світло значно знижує його активність. Ще рік пішов на експерименти в умовах «світломаскування», і результат не забарився. Виявилось, що вітамін К існує у двох різних формах: вітамін, який було виділено із люцерни (*вітамін К₁*), і вітамін, одержаний із рибної муки (*вітамін К₂*), мали однаковий біологічний ефект, але дещо різну структуру. Е. Дойзі визначив структури цих двох форм вітаміну К і синтезував їх. Це відбулося у 1939 р., саме тоді, коли Бутенандт отримав Нобелівську премію.

Окрім відкриття двох форм вітаміну К та їхніх структур, Е. Дойзі і його колеги також синтезували в 1940 р. вітамін К₃, який був значно простіший за структурою, але був вдвічі активнішим за природний вітамін. Він отримав назву «*менадіон*» (аналог «вікасолу» О. В. Палладіна, про який згадувалося вище в цій статті). Вітамін К₃ посилював синтез факторів зсідання крові, підвищуючи активність протромбіну (внаслідок так званої вітамін-К-залежної модифікації протромбін перетворюється в тромбін, який і спричинює незворотне склеювання тромбоцитів).

Хоча вітамін К одночасно було синтезовано і очищено в різних лабораторіях США, Університет Сент-Луїса, де працював Е. Дойзі, отримав патент на *менадіон*. Фармацевтична фірма «Парк-Девіс енд компані» фінансувала роботи Е. Дойзі й університету, що є зразком взаємодії між промисловими фірмами і науковими установами за проведення досліджень.

Вітамін K_1 (філлохінон)Вітамін K_2 (менахінон)Вітамін K_3 (менадіон)

Тому й не дивно, що «за відкриття хімічної структури вітаміну К» Едуард Дойзі разом з Хенріком Дамом отримали Нобелівську премію з фізіології та/або медицини за 1943 р. Як вже відзначалось, під час Другої світової війни церемонії вручення премій в Стокгольмі не проводились, і премія була вручена Е. Дойзі разом із Х. Дамом послом Швеції в США в 1944 р., але нобелівської лекції Е. Дойзі так і не прочитав.

Після вручення Нобелівської премії Едуард Дойзі прожив ще 42 роки, але важливішого, ніж відкриття двох форм вітаміну К не зробив. Він пішов з життя в Сент-Луїсі від хвороби серця 23 жовтня 1986 р.

Серед численних нагород Е. Дойзі – медаль Уїларда Гіббса Американського хімічного товариства (1941 р.), премія Свібба Американського товариства інфекційних захворювань (1944 р.) і медаль Баррена (1972 р.). Його було обрано почесним доктором низки університетів, таких як Йельський, Вашингтонський, Чеський, Чиказький, Паризький; він був членом кількох наукових товариств, членом Національної академії США, президентом Американського товариства біохіміків, членом Товариства ендокринологів і товариства експериментальної біології та медицини [35-37].

Отже, Едуард Дойзі увійшов в історію біохімічної науки як дослідник, який вперше виділив у кристалічній формі жіночі статеві гормони: *естрол* (1929) і *естрадіол* (1936 р.). У 1939–1940 рр. одночасно з Г. Дамом відкрив і встановив *структуру вітаміну K_1 та K_2 і синтезував вітамін K_3 (менадіон)*. Крім того, він відкрив декілька жовчних кислот і здійснив їх синтез. Тобто Е. Дойзі був одним із засновників таких наук, як ендокринологія та вітамінологія, і за це наступні покоління біохіміків щиро йому вдячні.

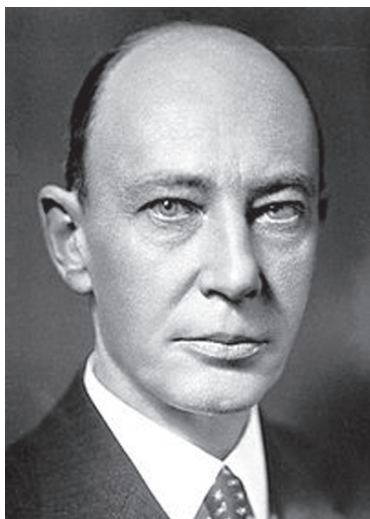
ВІТАМІН B_{12}

Цікавою, на наш погляд, виглядає історія відкриття вітаміну B_{12} , який ще має назви *антианемічний вітамін*, або *кобаламін*. Він був одним з останніх вітамінів із вітамінного алфавіту, відкритий в першій половині ХХ ст. Відкриття цього вітаміну було важливим досягненням у дослідженні такої хвороби, як злаякісна анемія та її лікування. До відкриття, встановлення структури і механізму дії цього вітаміну доклали руки, знання і вміння багато медичних працівників і дослідників, вчених-хіміків, наслідки роботи яких були відзначено Нобелівською премією.

Справа в тому, що анемію довгий час вважали невиліковною хворобою. Її називали *злаякісним недокрів'ям* (*перніціозною анемією, хворобою Addisona-Бірмера*). Лікарі не мали можливості вилікувати цю хворобу і тому вважали її страшнішою за злаякісну пухлину, тому що останню можна видалити хірургічним шляхом і покращати стан хворого.

Цю страшну форму недокрів'я вперше описав у 1855 р. англійський лікар *Addison*. За цієї хвороби виникали зміни в крові: сироватка крові ставала золотаво-жовтого кольору через високий вміст білірубіну; значно зменшувалась кількість еритроцитів, і вони були різної форми, значно пригнічувалось кровотворення, а в кістковому мозку і крові накопичувалось багато особливих клітин – *мегалобластів* (неповноцінних клітин еритроцитів). За злаякісної анемії значно порушувались і функції шлунково-кишкового тракту.

Наукове рішення важливого завдання з лікування злаякісної анемії було знайдено майже випадково. Американський гематолог і патофізіолог **Джордж Річардс Майнот** (англ. *George Richards Minot*) (2.12.1885–25.02.1950 рр.), який працював в клінічному центрі в Гарварді і досліджував харчування хворих на злаякісну анемію,



Джордж Майнот (1885–1950)



Вільям Мерфі (1892–1987)



Джордж Віпл (1878–1976)

в 1921 р. захворів на цукровий діабет. Це було за рік до відкриття інсуліну *Ф. Дж. Бантингом* і *Чарлзом Бестом*, тому основним методом лікування *цукрового діабету* на той час була малокалорійна дієта. *Дж. Майнот* вирішив перевірити, чи можна лікувати спеціальною дієтою і *злаякісну анемію*. В той самий час (1921 р.) він почав співробітничати з американським лікарем і патологом, терапевтом-гематологом **Вільямом Паррі Мерфі** (англ. *William Parry Murphy*) (06.02.1892–09.10.1987 рр.), і вони встановили, що деякі види їжі можуть бути корисними для хворих зі злаякісним недовкрів'ям. Між тим, ще один американський лікар і патофізіолог **Джордж Хайт Віпл** (англ. *George Hoyt Whipple*) (28.08.1878–01.02.1976 рр.) завершив свої експерименти на собаках (1923–1925 рр.), в яких спочатку спричинював кровотечу і анемію, а потім з'ясовував, яка їжа впливає на відновлення еритроцитів в їхній крові. Саме таким чином було встановлено, що для кровотворення деякі види м'яса (бараняче, яловичина), а також овочі є достатньо ефективними. Але найбільший терапевтичний ефект спостерігався за додавання до їжі собакам *сирої печінки*. Після того, як *Дж. Майнот* включив сиру (або напівсиру) печінку в дієту своїм приватним пацієнтам і виявив позитивний ефект, він і *В. Мерфі* стали вводити сиру печінку і в раціон хворих у шпиталях.

У 1926 р. на конференції Асоціації американських лікарів *Дж. Майнот* і *В. Мерфі* доповіли, що у 45 хворих на анемію у разі «лікування сирою печінкою протягом двох тижнів» спостерігалось клінічне покращення та підвищувалась

кількість ретикулоцитів і еритроцитів у крові. І якщо до 1926 р. кожний рік в світі вмирало загалом до 6 тис. хворих на перніціозну анемію, то використання дієти з високим вмістом печінки виявилось досить високоефективним, але для цього необхідно було в день з'їсти півфунта (226,8 г) сирої або напівсирої телячої печінки. У зв'язку з цим виникла необхідність зробити споживання печінки менш обтяжливим, а також зменшити ціну лікування.

У 1928 р. гарвардський спеціаліст з Медичної школи – лікар в галузі медичної хімії *Едвін Кон* отримав і очистив *екстракт печінки* для перорального і внутрішньом'язового використання. Цей препарат за своєю ефективністю був в 50-100 разів сильнішим, ніж сира печінка; крім того він був простішим у використанні і значно дешевшим. Коли екстракт печінки почала виробляти фармацевтична промисловість, то нагляд за стандартизацією препаратів було покладено на утворений Гарвардський комітет, членом якого став *Дж. Майнот*.

За «*відкриття, пов'язані з розробкою методу лікування перніціозної анемії з використанням печінки*» *Дж. Майнот*, *В. Мерфі* і *Дж. Віпл* у 1934 р. були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології та/або медицини [38-40]. Під час презентації *Ізраель Холмгрен* з Каролінського інституту сказав: «*Ми отримали нові знання відносно неоднозначного впливу різних продуктів харчування на стимулювання активності кісткового мозку. Ми ознайомились з новою інкреторною функцією печінки, що має дуже важливе значення, отримали спосіб лікування*

перніціозної анемії, а також інших захворювань, які допоможуть врятувати кожен рік життя багатьох тисяч людей».

Але діюча речовина, яка входить до складу печінки і дає позитивні результати, залишалась невідомою. Розкрити цілющі властивості печінки зміг інший американський фізіолог і гематолог, лікар *Вільям Ернест*. Він помітив, що видалення шлунку, пов'язане з онкологічним захворюванням, часто призводить до смерті пацієнтів від *перніціозної анемії*. Він також звернув увагу на те, що яловичина і баранина не є ефективними для лікування такого стану хворих і зробив припущення, що зміни в самому шлунку пов'язані з прогресуванням захворювання на анемію. Крім того, інший американський лікар, фізіолог і гематолог *В. Касл* (англ. William Castle) встановив, що за подібного до анемії захворювання під назвою *спру* (ентерит, який зустрічається в тропічних і субтропічних країнах) також виникають значні зміни в шлунково-кишковому тракті, а в кістковому мозку з'являється багато *мегалобластів*, і що цю хворобу успішно лікують в тому числі вітаміном B_2 (рибофлавіном). Одночасно В. Касл припустив, що в печінці здорових людей виробляється невідомий *фактор*, що сприяє кровотворенню і що цей *фактор*, можливо, утворюється в печінці з речовини, яка в нормі надходить із шлунково-кишкового тракту. Коротко і просто він описав цей процес таким чином: в шлунку здорової людини виробляється речовина (так званий «внутрішній фактор»), яка з'єднується з невідомою речовиною з їжі («зовнішнім фактором») і утворює ту саму речовину, яка потім накопичується в печінці і яка необхідна для *еритрогенезу* в кістковому мозку. У хворих на анемію цей «внутрішній фактор» (названий «фактором Касла») відсутній.

Передбачення В. Касла виявилось вірним, але для його підтвердження необхідно було понад 20 років наполегливої праці багатьох вчених. У 1948 р. нарешті було виділено печінковий фактор, який було названо *вітаміном B_{12}* . В його структурі виявився ціан і велика кількість *кобальту*. Звідси він одержав назву «*ціанкобаламін*». Саме в слизовій оболонці шлунку виробляється «внутрішній фактор», який був виявлений польським вченим *Гласом* в 1952 р. Це був складний протеїн *гастромукопротеїн* (апоеритрин), який необхідний для транспортування вітаміну B_{12} через кишковий бар'єр до печінки, а з



Александр Тодд (1907–1997)

неї – у кров і з кров'ю – до кісткового мозку, де B_{12} і стимулює утворення еритроцитів.

У подальшому вчені виділили, а потім синтезували вітамін B_{12} , одержавши його в чистому стані для широкого використання в клініці, що дало змогу вважати злорякісну анемію переможеною.

Хімічну структуру вітаміну B_{12} було встановлено в 1955 р. нобелівським лауреатом з хімії за 1957 р. шотландським хіміком **Александром Робертусом Тоддом** (англ. Alexander Robertus Todd) (02.10.1907–10.01.1997 рр.) «за роботи з нуклеотидів і нуклеотидних коензимів» [41].

Вітаміном B_{12} ще в 1948 р. зацікавилась британський хімік і біохімік **Дороті Мері Кроуфут-Ходжкін** (англ. Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin)



Дороті Ходжкін (1910–1994)

(12.05.1910–29.07.1994 рр.). Структуру вітаміну B_{12} вона досліджувала методом рентгеноструктурного аналізу, в галузі якого була високим спеціалістом. Для розрахунків вона використовувала електронні комп'ютери, які з'явилися на той час, і в 1957 р. Д. Ходжкін остаточно визначила молекулярну структуру вітаміну B_{12} – місцезнаходження всіх 90 його атомів.

Ще раніше, у 1949 р. Д. Ходжкін та її колеги визначили молекулярну структуру пеніциліну – антибіотику, який був відкритий в 1928 р. *Александром Флемінгом* і пізніше очищений *Ернстом Б. Чейном* і *Хоуардом У. Флорі* – нобелівськими лауреатами з фізіології та/або медицини за 1945 р.

Нобелівську премію з хімії «за визначення за допомогою рентгенівських променів структур біологічно активних речовин» Д. Ходжкін отримала у 1964 році [42].

Під час вручення Нобелівської премії з хімії Дороті Ходжкін в 1964 р. член Шведської королівської академії наук *Гуннар Хегг* сказав: «Знання структури сполуки є абсолютно необхідним для того, щоб інтерпретувати її властивості і реакції та вирішувати яким чином її синтезувати із простіших сполук... Визначення структури пеніциліну було дивовижним стартом нової ери кристалографії... Визначення структури вітаміну B_{12} – це тріумф рентгеноструктурного аналізу кристалів з точки зору хімічного і біологічного значення результатів через велику складність цієї структури».

У 1972 р. після сорока років роботи Д. Ходжкін закінчила аналіз *Zn-інсуліну* (майже 800 атомів). Робота була ускладнена тим, що інсулін кристалізується з утворенням декількох структурних форм.

Розроблені Д. Ходжкін методи рентгеноструктурного аналізу кристалів органічних сполук були використані пізніше *Максом Перутцем* і *Джоном К. Кендрю* за дослідження структури протеїнів, а також *Розалінд Франклін*, *Морісом Х. Ф. Уілкінсом*, *Джеймсом Д. Уотсоном* і *Френсісом Кріком* для аналізу спіральної структури ДНК.

Вінцем досліджень вітаміну B_{12} слугує його синтез, який виконав у 1971 р. американський хімік-органік і біохімік **Роберт Бернс Вудворд** (англ. *Robert Burns Woodward*) (10.04.1917–08.07.1979).



Роберт Вудворд (1917–1979)

У 1965 р. Р. Вудворту було присуджено Нобелівську премію з хімії «за видатний внесок у мистецтво органічного синтезу» [43]. У своїй промові від імені Шведської академії наук *Арне Фредта* відзначав: «Інколи говорять, що органічний синтез одночасно є точною наукою і витонченим мистецтвом. Тут незаперечний Майстер – природа. Але я наважусь стверджувати, що теперішній лауреат доктор Р. Вудворд по праву займає друге місце». Колеги Р. Вудворда вважали його «надзвичайним спеціалістом свого часу в галузі синтетичної та структурної органічної хімії».

На початку 1960-х років Вудворд приступив до складного на ті часи синтезу природного продукту – синтезу вітаміну B_{12} . Плідно співпрацюючи з колегою із Цюриха, Вудворд з командою, яка складалась майже зі 100 студентів і молодих науковців, кілька років працював над синтезом цієї молекули. Роботу було закінчено і опубліковано в 1973 році, проте до 2006 року практично ніяких публікацій з питання повного синтезу вітаміну B_{12} не було.

Синтез вітаміну B_{12} став поворотним пунктом в історії органічної хімії. Він включав майже 100 стадій, кожна з яких ретельно планувалася й аналізувалася, що було характерно для всіх робіт Вудворда. Він переконував хіміків-органіків в тому, що синтез будь-якої складної речовини можливий за достатнього часу і розумного планування. Вудворд і *Роалд Гоффман* (Нобелівський лауреат 1981 р. з хімії «За розробку теорії

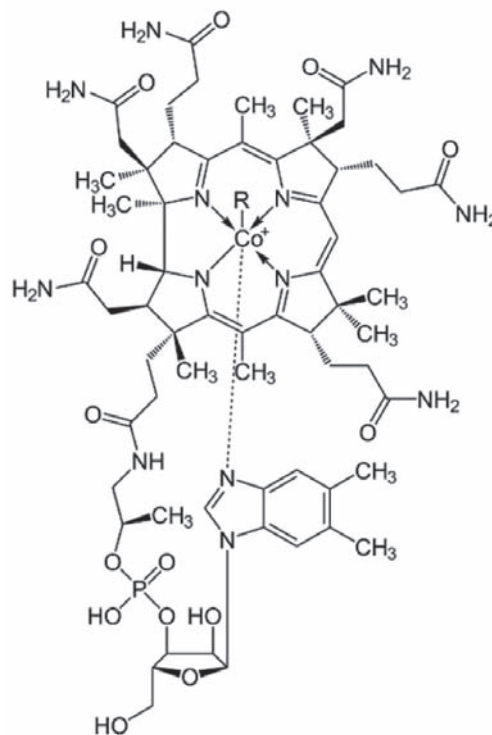
перебігу хімічних реакцій», про що ми писали в роботі [44]), розробили правила, нині відомі як правила Вудворда–Гоффмана, які пояснюють стереохімію продуктів органічних реакцій. Вудворд, ґрунтуючись на своєму досвіді хіміка-синтетика, сформулював свої ідеї, які базуються на симетричних властивостях молекулярних орбіталей, а потім попросив Гоффмана виконати теоретичні обчислення для підтвердження цих ідей, що й було зроблено. Коректність правил Вудворда–Гоффмана було підтверджено й багатьма експериментами. Вудворд безсумнівно отримав би й другу Нобелівську премію, якби на той час був живим.

Окрім вітаміну B_{12} , Р. Вудворд розробив методи синтезу також таких біологічно важливих речовин, як *хлорофіл*, *ланостерин*, *резерпін*, *простагландин F*, *колхіцин* та багато інших, які знайшли застосування у фармацевтичній промисловості. Зокрема, він синтезував антибіотики *нефалоспорин С* (типу пеніциліну) та *еритроміцин*.

Але повернемося до вітаміну B_{12} – за будовою він найскладніший з усіх вітамінів, належить до класу *коринноїдів* (має коринове кільце); його молекула складається з двох частин – *кобальтвмісної порфіриноподібної* (хромоформної) та *нуклеотидної структури*. Тому його синтез і вважається верхівкою досягнень в органічному синтезі.

Таким чином, довга історія досліджень вітаміну B_{12} завершилась з'ясуванням його структури і механізму дії [45]. Згідно з даними літератури він є фактором росту, необхідним для нормального кровотворення і визрівання еритроцитів, бере участь у синтезі лабільних метильних груп і утворенні холіну, метіоніну, адреналіну, азотистих основ нуклеїнових кислот, протеїнів. Вітамін B_{12} сприяє накопиченню в еритроцитах сполук, що мають сульфгідрильні групи, стимулює функцію печінки і нервової системи. Біохімічна функція цього вітаміну тісно пов'язана з фолієвою кислотою. Вітамін B_{12} бере участь в багатьох хімічних процесах клітинного метаболізму, але механізм його дії вивчено ще не остаточно. Тому є поле для діяльності майбутніх молодих поколінь біохіміків-експериментаторів.

Вітамін B_{12} майже не синтезується в тваринних і рослинних організмах. Його синтезують деякі гриби і мікроорганізми. Мікрофлора кишечника жуйних тварин продукує вітамін B_{12} в необхідній для них кількості. Для людини ак-



Структурна формула вітаміну B_{12}

тивним джерелом цього вітаміну є тільки продукти тваринного походження.

Завершуючи огляд робіт нобелівських лауреатів, присвячених дослідженню вітамінів, слід зазначити, що в першій половині ХХ ст. завдяки експериментальним роботам лікарів, хіміків-органіків, біохіміків було виявлено всі відомі на цей час вітаміни, встановлено їхню структуру і в основних рисах охарактеризовано механізм їх біологічної дії. Виявилось, що багато вітамінів є коензимами в дуже важливих біохімічних перетвореннях.

Результати експериментальних досліджень в галузі біохімії вітамінів, що були одержані в різних лабораторіях світу в останні роки, показали, що транспорт, обмін і реалізація біологічної дії вітамінів у клітинах відбувається за участю протеїнів (транспортувальних, рецепторних, ензимних). Дослідження протеїнів, які зв'язують вітаміни, дало початок новому ефективному методологічному підходу в дослідженні обміну та функції вітамінів і нової галузі біохімії та вітамінології – молекулярної вітамінології. Все це слугує науково-експериментальним обґрунтуванням створення і впровадження в практику нових препаратів на основі вітамінів, коензимів та інших біологічно активних речовин.

THE CONTRIBUTION OF THE NOBEL PRIZE LAUREATES TO THE DEVELOPMENT OF KNOWLEDGE OF VITAMIN BIOCHEMISTRY:

Ch. EIJKMAN, F. G. HOPKINS, A. SZENT-GYÖRGYI, W. HAWORTH, P. KARRER, R. KUHN, H. DAM, E. A. DOISY, G. MINOT, W. MURPHY, G. WHIPPLE, D. HODGKIN, R. WOODWARD

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

In the first half of the 20th century, the experimental research of chemists, biochemists and physiologists in collaboration with doctors led to the discovery of a new class of biologically active compounds – vitamins. Many of these scientists were awarded the Nobel Prizes. Thanks to their efforts, almost all currently known vitamins (B₁, B₂, B₆, B₉, B₁₂, C, A, E, K) were identified, their structure and the mechanism of biological action were characterized. Many vitamins were found to serve as coenzymes in important biochemical conversions. This article talks about the history of the discovery of the most familiar vitamins and scientists involved in their research. The contribution made by these distinguished scientists to the development of modern biochemical science, in particular, vitaminology, cannot be overestimated.

Key words: vitamins, coenzymes, vitaminology, Ch. Eijkman, F. G. Hopkins, A. Szent-Györgyi, W. N. Haworth, P. Karrer, R. Kuhn, H. Dam, Ed. A. Doisy, G. Minot, W. Murphy, G. Whipple, D. Hodgkin, R. Woodward.

References

1. Eijkman Christiaan. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 793-796.
2. Eijkman Christiaan. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 721.
3. Neurologist who opened the way to vitamins: Christiaan Eijkman. Regime of access : <https://biomolecula.ru/articles/nevrolog-otkryvshii-put-k-vitaminam-khristian-eikman>.
4. Eijkman Christiaan. Regime of access : <http://n-t.ru/nl/mf/eijkman.htm>.
5. 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.
6. Danilova VM, Vynogradova RP, Komisarenko SV. 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. *Ukr Biochem J.* 2019; 91(1): 108-126.
7. Hopkins Frederick Gowland. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 682-685.
8. Hopkins Frederick Gowland. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyscha shkola, 1991. P. 477-478.
9. Hopkins Frederick Gowland. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 184-185.
10. Hopkins Frederick Gowland. Regime of access : <http://biographerai.net/biography/php>.
11. Hopkins Frederik Goulend. Regime of access : [http://www.krugosvet.ru.enc/nauka i tehnika/biologiya](http://www.krugosvet.ru.enc/nauka_i_tehnika/biologiya).
12. Haworth Walter Norman. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 685-687.
13. Haworth Walter Norman. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyscha shkola, 1991. P. 474-475.
14. Haworth Walter Norman. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 675-676.
15. Regime of access : <https://indicator.ru/article/2018/01/17/uolter-houors/>
16. Regime of access : https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/HOUORS_UOLTER_NORMAN.html.
17. 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.
18. Danilova VM, Vynogradova RP, Komisarenko SV. Nobel Laureates of the early 20th century E. Behring, I. Mechnikov, P. Ehrlich, C. Richet, J. Bordet, K. Landsteiner and their contribution to the development of molecular immunology. *Ukr Biochem J.* 2018: 90(6): 126-142.
19. Karrer Paul. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 519-521.
20. Karrer Paul. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 195.
21. Karrer Paul. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 290.
22. Regime of access : <https://indicator.ru/article/2018/03/16/paul-karrer/>
23. Karrer Paul. Regime of access : <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
24. Kuhn Richard. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 6180-620.
25. Kuhn Richard. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 238.
26. Kuhn Richard. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 347.
27. Kuhn Richard. Regime of access : <http://www.chem.msu.su/rus/elibrary/nobel/1938-Kuhn.html>
28. Regime of access : <https://www.library.ethz.ch/en/Resources/Digital-library/Short-portraits/Richard-Kuhn-1900-1967>.
29. Regime of access : <https://www.britannica.com/biography/Richard-Kuhn>.
30. Dam Henrik. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 384-385.
31. Dam Henrik Carl Peter. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 142.
32. Dam Henrik. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 208.
33. Regime of access : <https://med-history.livejournal.com/6477.html>.
34. Regime of access : <http://www.biokemi.org/biozoom/issues/489/articles/1922>.
35. Doisy Edward. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 419-421.
36. Doisy Edward Adelbert. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 229.
37. Regime of access : <https://indicator.ru/article/2018/03/23/nobelevskie-laureaty-eduard-dojzi/>
38. Minot George R. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 4-7.
39. Murphy William P. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 65-67.
40. Whipple George H. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 523-526.
41. Regime of access : https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/TODD_ALEKSANDER.html.
42. Hodgkin Dorothy. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 677-680.
43. Woodward Robert Burns. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English. M.: Progress, 1992. P. 291-293.
44. Danylova TV, Komisarenko SV. Born in Ukraine: Nobel prize winners Ilya Mechnikov, Selman Waksman, Roald Hoffmann, and Georges Charpak. *Ukr Biochem J.* 2019: 91(3): 127-137.
45. Regime of access : http://vitaminas.ru/vit_b12hist.html.