

# ІСТОРІЯ БІОХІМІЇ

## ЛАУРЕАТИ ПРЕМІЇ НАН УКРАЇНИ ІМЕНІ ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРОВИЧА ПАЛЛАДІНА ЗА 2005 р., 2007 р.

У 2005 р. премію імені О. В. Палладіна присуджено доктору біологічних наук, професору, декану біологічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка **Людмилі Іванівні Остапченко** та член-кореспонденту (нині академіку) НАН України, професору, директору Інституту біології клітини НАН України **Андрію Андрійовичу Сибірному** – за серію наукових праць *«Молекулярні механізми регуляції метаболізму та їх використання в біології і біотехнології»*. У цих працях віддзеркалено дані багаторічних експериментальних досліджень універсальних систем регуляції трансдукції сигналу за розвитку різних патологічних станів в організмі, а також біотехнологічні підходи для розроблення нових лікарських засобів.

### ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА ОСТАПЧЕНКО



**Людмила Іванівна Остапченко** (14.02.1954 р.) – доктор біологічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, директор навчально-наукового центру «Інститут біології», завідувач кафедри біохімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Людмила Іванівна народилась в м. Києві. Після закінчення кафедри біохімії біологічного

факультету Київського державного (зараз національного) університету ім. Т. Г. Шевченка (КДУ) в 1976 р. працювала в науководослідному Інституті нейрохірургії АМН УРСР. Від 1980 до 1983 р. була аспірантом кафедри біохімії КДУ (науковий керівник професор М. Є. Кучеренко). У 1984 р. успішно захистила кандидатську дисертацію за спеціальністю «біохімія» на тему *«Свойства и регуляция активности cAMP-зависимых протеинкиназ мозга крыс в начальный период острого лучевого поражения»*. Із 1983 р. Л. І. Остапченко працювала в лабораторії фізико-хімічної біології біологічного факультету Київського державного університету ім. Т. Г. Шевченка – спочатку молодшим, потім старшим і провідним науковим співробітником. Після захисту докторської дисертації у 1997 р. на тему: *«Молекулярні механізми функціонування систем білкового фосфорилування в лімфоцитах селезінки щурів в умовах радіаційного впливу»* (спеціальність «біохімія») обіймала посаду головного наукового співробітника цієї ж лабораторії. Вчене звання старшого наукового співробітника вона одержала у 1993 р. Від 2000 р. Л. І. Остапченко – професор кафедри біохімії (у 2002 р. їй присвоєно вчене звання професора зі спеціальності «біохімія») і обрано деканом біологічного факультету, а з 2011 р. вона очолює навчально-науковий центр «Інститут біології» (ННЦ) і завідує кафедрою біохімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Наукова діяльність Л. І. Остапченко пов'язана з вивченням молекулярних механізмів функціонування універсальних регуляторних систем у клітинах різного походження. Експериментальні роботи під її керівництвом мають як фундаментальне, так і практичне значення; вони спрямовані на з'ясування ролі мессенджерних внутрішньоклітинних каскадів у розвитку різних патологічних станів організму тварин і людини.

Особливу увагу останнім часом привертає до себе постпроменева патологія лімфоїдних клітин, які є найбільш радіочутливими. Ушкодження їхньої функції та міграційних властивостей є причиною виникнення і розвитку імунодефіциту. Питання про природу фізико-хімічних процесів, які призводять до біохімічних і морфологічних порушень в лімфоїдних клітинах після дії радіації до змін їхньої функціональної активності або до пострадіаційного відновлення, ще остаточно не вирішено. Тому з'ясування молекулярних механізмів функціонування універсальної системи регуляції клітинного метаболізму – циклонуклеотид- та  $\text{Ca}^{2+}$ -залежного фосфорилування протеїнів лімфоцитів в умовах променевого ураження може відігравати важливу роль у пошуку причин, які призводять до пострадіаційного порушення функціональної активності і навіть до загибелі клітин.

Фосфорилування є найпоширенішим способом посттрансляційної ковалентної модифікації клітинних протеїнів і регуляції їхньої активності. Цей процес є ключовим кінцевим ефектором активації внутрішньоклітинних систем і відбувається у відповідь на дію зовнішніх чинників (нейромедіаторів, гормонів, факторів росту тощо) на клітину. Процес фосфорилування, який здійснюється системою протеїнкіназ, інтегрує своєю дією основні метаболічні шляхи, контролюючи транспортування іонів, активність ензимів циклазної системи, експресію генів і, крім того, бере активну участь у реалізації великої кількості функціональних та патологічних відповідей клітини.

Тому важливим було встановити основні закономірності та механізми радіаційної модифікації структурно-функціонального стану систем фосфорилування лімфоцитів селезінки після рентгенівського опромінення щурів у дозах низької потужності – 0,5 і 1 Гр. за різний проміжок часу. Виділена із селезінки щурів клітинна суспензія – радіочутлива популяція лімфоцитів, структура яких порушується рентгенівським опроміненням тварин у зазначених дозах. Встановлено, що молекулярними механізмами, які беруть участь у реалізації дії опромінення на клітини є системи вторинних посередників ( $\text{Ca}^{2+}$ , cAMP, cGMP). Це обумовлено зміною регуляторної активності  $\text{Ca}^{2+}$  і циклонуклеотидзалежних систем фосфори-

лування протеїнів. Пострадіаційні порушення у функціонуванні цих систем можна розглядати як складову загальної неспецифічної адаптаційної реакції клітин у відповідь на дію рентгенівських променів. Встановлено, що опромінення в досліджуваному діапазоні доз зумовлює якісно різні зміни в  $\text{Ca}^{2+}$ -залежному та циклонуклеотидзалежному фосфорилуванні протеїнів. Найбільшу радіочутливість виявляють системи  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфоліпідзалежного фосфорилювання.

Математичне модулювання дії випромінювання на імунокомпетентні клітини показало, що опромінення в дозі 0,5 Гр не порушує функціональний зв'язок між  $\text{Ca}^{2+}$  і циклонуклеотидзалежними системами, в той час як опромінення в дозі 1 Гр призводить до повного руйнування цього зв'язку.

Слід зазначити, що важливий науковий напрям, присвячений дослідженню молекулярних механізмів постпроменевих порушень функціональної активності лімфоїдних клітин, започаткований Л. І. Остапченко, розвивається і сьогодні. Але коло наукових інтересів Людмили Іванівни наразі розширюється: багато уваги вона приділяє дослідженню біохімічних механізмів у клітинах слизової оболонки шлунка та кишечника за виразкової хвороби з метою виявлення найчутливіших ланок метаболізму. Результати цих досліджень стали основою для розробки засобів корекції цих патологічних станів. Нею вперше запропоновано підходи до вивчення функціонування універсальних систем регуляції трансдукції сигналу (*циклонуклеотид-, кальцій- та 2',5'-олігоаденілатзалежних каскадів*) у клітинах слизової оболонки травного тракту за розвитку і загоєння нейродистрофічних уражень. Доведено, що ген *Egr-1* і НЗ-гістамінові рецептори відіграють ключову роль в експериментальному виразкоутворенні. Нею також досліджено механізми розвитку передпухлинних станів шлунка й товстого кишечника, розроблено ефективні методи їх профілактики в пацієнтів із гіпоацидним станом та ахілією. Розроблено технології діагностики, профілактики і лікування вищезазначених патологічних станів, що підтверджено патентами: «Спосіб профілактики раку шлунка та гіперплазії слизової оболонки товстої кишки у хворих гастроентерологічними захворюваннями», «Спосіб лікування хворих із запальновиразковою

патологією гастродуоденальної зони травного тракту», «Застосування екстракту фенугрека як засобу для лікування експериментальної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки у тварин», «Спосіб лікування експериментальної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки тварин». Також розроблено і запропоновано методичні рекомендації для лікарів: «Комплексна методика лікування хворих на хронічний простатит із використанням ультразвукового, лазерного випромінювань і пневмовібраційного дренивання передміхурової залози»; «Комплексна методика лікування пацієнтів із неутриманням сечі, синдромом хронічного тазового болю і порушенням в досягненні оргазму за допомогою фото-, пневмо- і електростимуляції»; «Комплексна методика лікування хворих на еректильну дисфункцію з використанням вакуумної стимуляції і лазерного випромінювання»; «Комплексна методика лікування хворих хронічним простатитом за допомогою трансуретальної вакуумної аспірації, трансректальної і трансуретральної електро- і фотостимуляції».

У науковому доробку Л. І. Остапченко біля 640 праць, серед них 4 монографії, 11 патентів, 275 наукових статей, 7 методичних рекомендацій. Експериментальний матеріал, викладений в монографії «Молекулярні механізми регуляції активності циклонуклеотид- та кальційзалежних протеїнів із лімфоїдних клітин в умовах радіаційного впливу» (К.: Фітосоціоцентр, 1999. 108 с.) в 2005 р. удостоєний премії імені академіка О. В. Палладіна НАН України.

Під керівництвом Л. І. Остапченко підготовлено і захищено 3 докторські і 30 кандидатських дисертацій. Багато уваги вона приділяє вдосконаленню університетської науки і освіти, розширенню й зміцненню зв'язків із науково-дослідними установами НАН і НАМН України. На базі провідних наукових інститутів НАН України понад 20 років функціонують філії кафедри біохімії, які готують фахівців найвищого рівня професійної кваліфікації за спеціальностями: молекулярна біологія (Інститут молекулярної біології і генетики),

радіобіологія (Інститут клітинної біології та генетичної інженерії), біотехнологія (Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна).

Матеріали науково-дослідної роботи Л. І. Остапченко використовує під час підготовки і викладання спецкурсів. Вона є співавтором 25 підручників, навчальних посібників, навчально-методичних праць, які рекомендовано МОН України для студентів вищих і середніх навчальних закладів.

Понад 10 років вона була головою методичної комісії з біології Міністерства освіти і науки (МОН) України, під її керівництвом розроблено державні стандарти з підготовки біологів-бакалаврів.

Л. І. Остапченко веде активну науково-організаційну роботу як голова спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальностями біохімія, фізіологія рослин, радіобіологія, екологія. Вона є відповідальним редактором наукових журналів «Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія» та «Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Проблеми регуляції фізіологічних функцій». Під керівництвом Л. І. Остапченко виконуються науково-дослідні роботи на замовлення Міністерства аграрної політики і продовольства України, Київської міської державної адміністрації. Вона є також керівником наукового проекту, який здійснюється згідно з угодою про творчу співпрацю між Київським національним університетом імені Тараса Шевченка та Каліфорнійським університетом Ірвайн (США), а також має спільні гранти з Угорською і Польською академіями наук.

За вагомий внесок у розвиток біологічної науки і високий професіоналізм Л. І. Остапченко було присвоєно почесні звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (2004 р.) і лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки (2012 р.). Вона нагороджена орденом княгині Ольги III ст. (2009 р.), знаками МОН України «Петро Могила» (2007 р.), «За наукові досягнення» (2008 р.), відзнакою НАН України «За підготовку наукової зміни» (2010 р.).

## АНДРІЙ АНДРІЙОВИЧ СИБІРНИЙ



**Андрій Андрійович Сибірний** (31.09.1948 р.) – доктор біологічних наук, професор, дійсний член НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, директор Інституту біології клітини НАН України народився в с. Хижа Виноградівського району Закарпатської області. Закінчив біологічний факультет Львівського державного (зараз національного) університету ім. Івана Франка в 1970 р., а в 1973 р. – аспірантуру Львівського відділення Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна АН УРСР. В цьому ж році він захистив кандидатську дисертацію на тему «*Транспорт пуринов в дрожжах *Pichia guilliermondii* и некоторые аспекты его регуляции*» за спеціальністю «біохімія». У подальшому він продовжував працювати в тому самому відділенні спочатку науковим, потім старшим науковим співробітником, головним науковим співробітником (1973–1988 рр.). У 1983 р. А. А. Сибірний організував лабораторію, яка пізніше стала відділом (1988 р.) біохімічної генетики. Від 2000 р. – відділ молекулярної генетики і біотехнології, який він очолює і зараз.

А. А. Сибірний провів значну роботу з організації на базі Львівського відділення Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України самостійного Інституту біології клітини НАН України; з моменту його створення (2000 р.) дотепер він є директором цього закладу.

У 1986 р. А. А. Сибірний захистив докторську дисертацію «*Генетический контроль биосинтеза рибофлавина и транспорта в дрожжах *Pichia guilliermondii**» за спеціальністю «генети-

ка». У 1990 р. йому присвоєно звання професора за спеціальностями «генетика» і «біотехнологія». У 2003 р. А. А. Сибірний було обрано членом-кореспондентом за спеціальністю «біологія клітини», а у 2012 р. – дійсним членом НАН України за спеціальністю «біологія дріжджів».

Багато уваги А. А. Сибірний приділяє педагогічній роботі: у 1983–1993 рр. він завідував кафедрою, а у 1993–1996 рр. був професором кафедри генетики і біотехнології Львівського національного університету імені Івана Франка, 1996–2000 рр. – професором кафедри біотехнології Ченстохівського технічного університету (Польща), а з 2000 р. дотепер – професор кафедри мікробіології і генетики у Жешівському університеті (Польща).

А. А. Сибірний є відомим спеціалістом у галузі клітинної біології і біотехнології дріжджів. Дріжджі є зручним еукаріотичним модельним об'єктом для дослідження сигнальних механізмів катаболічної регуляції. Такі дослідження становлять значний фундаментальний інтерес, водночас мають і прикладне значення для ефективного використання дріжджів у біотехнологічних виробництвах, зокрема синтезі гетерологічних протеїнів під контролем регуляторних промоторів генів.

Найвідомішими прикладами катаболічної регуляції, що індукуються вуглецевими субстратами, є *катаболічна репресія*, один з основних механізмів регуляції експресії генів у дріжджів, та *катаболічна інактивація* – механізм регуляції активності ензимів, що діє на рівні протеїнів. Обидва регуляторних шляхи взаємопов'язані та скоординовані, оскільки стосуються спільних об'єктів дії та індукуються тими самими субстратами – ефекторами. Водночас, вони мають різні молекулярні механізми, які залишаються малодослідженими.

А. А. Сибірний вперше виявив *явище азотної катаболічної інактивації, встановив закономірності регуляції біосинтезу і транспорту рибофлавіну* в дріжджів, вперше ідентифікував *регуляторні гени флавіногенезу*. Упродовж останніх років він досліджує закономірності біогенезу та автофагійної деградації спеціальних органел – пероксисом. Ним ідентифіковано п'ять із 35 відомих на сьогодні генів, що задіяні в автофагії (специфічній деградації протеїнів і органел). Крім того, під його керівництвом сконструйовано

активні продуценти рибофлавіну, флавінових нуклеотидів FMN і FAD, надпродуценти рекомбінантного протеїну поверхневого антигену вірусу гепатиту В, важливих для біотехнології і медицини ензимів (алкогольоксидази, глюкозооксидази, аргінази, аргініндезамінази). Також розроблено нові клітинні елементи біосенсорів, які придатні для визначення важливих сполук (етанолу, метанолу, формальдегіду); створено нові ензиматичні набори аналітичного призначення («*Діаглюк*» та «*Алкотест*»), які впроваджено у виробництво. Останнім часом він активно працює в галузі метаболічної інженерії дріжджів із метою конструювання ефективних продуцентів паливного етанолу з рослинної біомаси (лігноцелюлози).

У доробку А. А. Сибірського понад 400 наукових публікацій, в тому числі 180 наукових статей (з них близько 80 у міжнародних виданнях). Він є автором 4 монографій, 2 методичних посібників та 24 авторських свідоцтв і патентів України, СРСР, США, Японії та Південної Кореї. Андрій Андрійович Сибірський входить до складу редколегій чотирьох міжнародних журналів: *Autophagy*, *Cell Biology International*, *Yeast*, *FEMS Yeast Research* та 8 вітчизняних журналів. А. А. Сибірський виступав із пленарними доповідями на багатьох міжнародних конференціях. Він був головою Оргкомітету 12-го Міжнародного конгресу з дріжджів (Київ, 2008), 21-го Міжнародного спеціалізованого симпозіуму з дріжджів (Львів, 2001), 1-го Міжнародного симпозіуму з неконвенційних дріжджів (Львів, 2011) та інших міжнародних конференцій.

Науковій громадськості широко відома активна міжнародна діяльність А. А. Сибірського. Раніше і дотепер він є керівником (або співкерівником) 16 міжнародних довгострокових грантів, консультантом фірм *Archer Daniels Midland Co* (США) та *Artes Biotechnology GmbH* (Німеччина). Його також обрано головою Міжнародної комісії з дріжджів Міжнародного союзу мікробіологічних товариств (IUMS), головою комісії з неконвенційних дріжджів, членом Міжнародного комітету з молекулярної біології і генетики дріжджів, президентом Українського товариства клітинної біології, керівником секції «Біологія» Західного наукового центру НАН і МОН України, членом Центральної ради і президії Українського біохімічного товариства і Товариства мікробіологів України. Від останнього товариства він є делегатом у Федерації Європейських мікробіологічних товариств (FEMS), членом Центральної ради Українського товариства генетиків і селекціонерів ім. М. І. Вавилова. А. А. Сибірський є головою спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальностями «цитологія, клітинна біологія, гістологія та мікробіологія» при Інституті біології клітини НАН України.

Наукові досягнення А. А. Сибірського відзначено присвоюванням йому почесного звання заслуженого діяча науки і техніки України (2008 р.), лауреата премії ім. О. В. Палладіна НАН України (2005 р.), лауреата державної премії України в галузі науки і техніки (2011 р.), «Почесного знака святого Юрія» Львівського міського голови, «За заслуги» Варшавського природничого Університету.

Премію ім. О. В. Палладіна за 2007 р. присуджено **Олександрю Григоровичу Мінченку**, доктору біологічних наук, завідувачу відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України за цикл робіт «*Молекулярні механізми регуляції експресії генів*», опублікованих в 2001–2005 рр. Результати цих досліджень – істотний внесок у розшифрування молекулярних механізмів регуляції біохімічних процесів на рівні функціонування геному і започатковують новий актуальний і перспективний напрям біохімічних досліджень в Україні.

### ОЛЕКСАНДР ГРИГОРОВИЧ МІНЧЕНКО



**Олександр Григорович Мінченко** (24.06.1946 р.) – доктор біологічних наук, професор – народився у м. Львів. Після закінчення медичного училища від 1963 до 1969 рр. працював у лабораторії біохімічної фармакології Інституту біохімії АН УРСР старшим лаборантом, пізніше – інженером. У 1969 р. закінчив кафедру біохімії біологічного факультету (вечірнє відділення) Київського державного (тепер національного) університету імені Тараса Шевченка за спеціальністю «біолог – біохімік». Подальша робота (1970–1994 рр.) О. Г. Мінченка була пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин АМН України, де він пройшов шлях від старшого лаборанта з вищою освітою до завідувача лабораторії молекулярної ендокринології Інституту (1990–1994 рр.). Від 1994 до 2002 р. він працював запрошеним професором відділу фізіології і біохімії Університету ім. Томаса Джефферсона (США). Після повернення в Україну (2003 р.) О. Г. Мінченко бере активну участь у створенні в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України нового відділу

молекулярної біології, яким керує з 2005 р. Від 2008 до 2013 р. він виконував обов'язки заступника директора з наукової роботи Інституту (без оплати).

Кандидатську дисертацію за спеціальністю «біохімія» на тему «*Влияние гидрокортизона на обмен РНК в митохондриях белых крыс*» О. Г. Мінченко захистив у 1974 р. (науковий керівник доктор біологічних наук, професор Я. Л. Германюк), а докторську – «*Гормональный контроль экспрессии митохондриальных генов при некоторых формах экспериментальной эндокринной патологии*» в 1986 р. (спеціальність «ендокринологія»). У 1982 р. йому присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника, а у 2011 р. – професора.

Сфера наукової діяльності О. Г. Мінченка охоплює широкий спектр питань сучасної біохімії, молекулярної та клітинної біології. Йому належить пріоритет у вивченні структури мітохондріальних мРНК тварин, дослідженні мультигормональної регуляції експресії мітохондріальних генів, у відкритті феномену диференційної експресії цих генів за деяких ендокринних патологій, у розкритті молекулярних механізмів дії глюкокортикоїдних гормонів на експресію генів у мітохондріях, у вивченні механізмів регуляції експресії генів *VEGF*, *PFKFB*, *HIF*, *IRE-1*, *GLUT1*, *ET-1* та багатьох інших в умовах гіпоксії та в трансформованих клітинах. Ним виявлено регуляторний елемент у структурі гена *PFKFB-4*, що опосередковує транскрипцію цього гена за гіпоксії, створено репортерні конструкції для вивчення регуляції експресії генів *VEGF* і *PFKFB-4*. Йому також належить пріоритет у встановленні ролі й експресії гена *PFKFB-4* в різних трансформованих клітинах людини.

О. Г. Мінченко встановив понад 40 нуклеотидних послідовностей мРНК та їхніх унікальних сплайс-варіантів, виділив високоочищені індивідуальні тРНК мітохондрій і дослідив їхню первинну структуру, експресію низки сплайс-варіантів мРНК *PFKFB-4* в різних злоякісних пухлинах, а також у багатьох лініях пухлинних клітин різного походження. Ним створено домінантнегативні конструкції ізоензимів *PFKFB-3* та *PFKFB-4*, а також виявлено їх природні варіанти, що утворюються внаслідок альтернативного сплайсингу мРНК, які можуть бути використані для зниження

інтенсивності гліколізу в злоякісних пухлинах, їхнього росту і неоваскуляризації. Виявлено зміни в рівнях експресії ключових регуляторних генів *PFKFB*, казеїнкінази-1 $\epsilon$ , SHARK, Perl, Clock Bmallb та в альтернативному сплайсингу *PFKFB-2* за дії наночастинок срібла і розроблено способи прогнозування негативного впливу наночастинок срібла на організм (отримано патенти).

Слід детальніше зупинитись на роботах, за які О. Г. Мінченко одержав премію ім. О. В. Палладіна НАН України. Передусім, маємо відзначити, що дослідження молекулярних механізмів регуляції функції генів є одним із провідних напрямів біохімії і молекулярної біології на сучасному етапі.

За багатьох фізіологічних і патологічних процесів, у тому числі і в більшості злоякісних пухлин, має місце *гіпоксія*. Зокрема, вона спостерігається як під час утворення пухлин і метастазів, так і визначає їхню резистентність до лікування. Одним із ключових ензимів, що контролює гліколіз в умовах гіпоксії в злоякісних пухлинах, є біфункціональний ензим 6-фосфоглюкозо-2-кіназа/фруктозо-2,6-бісфосфатаза (ФФКФБ, PFKFB), який необхідний для забезпечення *de novo* синтезу нуклеїнових кислот у клітинах пухлин. Саме цим пояснюється зчеплення посиленого гліколізу і проліферації трансформованих клітин.

Відомо, що є чотири гени, які кодуєть синтез PFKFB, представлений групою ізоензимів. Ізоензими PFKFB-1-4 різняться між собою за тканинною локалізацією, за своїми кінетичними і регуляторними властивостями. О. Г. Мінченком вперше показано, що експресія всіх чотирьох генів значно посилюється в умовах гіпоксії як *in vivo*, так і в культурах клітин. Ним також було показано, що HIF-1 $\alpha$  є ключовим транскрипційним фактором в координації процесів адаптації за гіпоксії як нормальних, так і трансформованих клітин. Вперше виявлено органоспецифічність змін експресії різних ензимів PFKFB за гіпоксії *in vivo*. Але ця органоспецифічність не є абсолютною. Наявність експресії генів декількох ізоензимів PFKFB в клітинах пухлин та залежність їх експресії від гіпоксії свідчать про важливу роль цих ізоензимів у розвитку злоякісного процесу. У зв'язку з наявністю зчеплення посиленого гліколізу і проліферації трансформованих клітин, гени *PFKFB* можуть бути використані як мішені для розробки методів пригнічення росту пухлин.

Також показано, що чутливість клітин до нестачі кисню і активація HIF-1 істотно не змінюються в клітинах із мутантною мітохондріальною ДНК порівняно з нормальними клітинами. Ефект гіпоксії на стабілізацію HIF-1 $\alpha$ , ядерну транслокацію і здатність активувати транскрипцію був подібним в лініях клітин остеосаркоми і фібробластів людини.

Експериментальні дані О. Г. Мінченка свідчать, що гіпоксія значно посилює експресію гена ендотеліну-1 в ендотеліальних клітинах капілярів завдяки зв'язуванню транскрипційного комплексу HIF-1 зі специфічною послідовністю нуклеотидів (AACGTGCA), яку ідентифіковано ним у промоторній зоні гена ендотеліну-1 людини і яку він визначив як залежний від гіпоксії елемент-енхансер. Гіпоксія індукує зв'язування обох субодиниць транскрипційного комплексу HIF-1 (HIF-1 $\alpha$  і HIF-1 $\beta$ ) із залежним від гіпоксії елементом-енхансером гена ендотеліну-1 і цей процес залежить від активності тирозинкіназ.

У роботах О. Г. Мінченка було також показано, що за експериментального цукрового діабету експресія не лише ендотеліну-1, а й обох форм рецептора ендотеліну (A і B) посилюється, хоча експресія гена ендотеліну-3 при цьому не змінюється, а експресія гена ендотеліального фактора росту судин знижується.

Виявлено, що травматичний шок призводить до посилення експресії гена тканинного фактора в легенях і ці зміни залежать від П-селектину, що підтверджено дослідями на тваринах, дефіцитних за геном П-селектину. Вивчення експресії гена тканинного фактора і його інгібітору в генетично модифікованих мишей з гіперліпідемією (дефіцитні за геном рецептора LDL та гена *ApoE*) виявило порушення їхньої експресії в тканинах легень і нирок. За дії LPS експресія генів *CD14* та *TLR-4* посилюється виваженіше в мишей, дефіцитних за геном ApoE порівняно з контрольними тваринами. Експресія гена *CD14* на рівні мРНК і протеїну в печінці посилюється у разі експериментального запалення більшою мірою в мишей, дефіцитних за геном рецептора LDL, в той час як експресія гена LBP на рівні мРНК і протеїну в печінці посилюється однаково.

Крім того, О. Г. Мінченком було показано, що симвастатин значно посилює експресію гена ендотеліальної синтази закису азоту (eNOS), пригнічує експресію гена тканинного факто-

ра в контрольних мишей і не діє на експресію цього гена в мишей, дефіцитних за геном *eNOS*. Регуляторні елементи AP-1 і NF- $\kappa$ B в гені тканинного фактора відіграють важливу роль у механізмі дії симвастатину на експресію цього гена.

У дослідженнях О. Г. Мінченка також встановлено, що експресія гена VEGF (ендотеліального фактора росту судин) індукується естрогенами завдяки зв'язуванню активованого рецептора естрогенів зі специфічною послідовністю нуклеотидів (AATCA<sub>n</sub>nnTGACT) у промоторній зоні гена *VEGF*. Показано, що 17 $\beta$ -естрадіол значно посилював транскрипцію із промотора *VEGF* тільки за наявності цієї послідовності в 5'-регуляторній зоні. Якщо 5'-регуляторна зона гена *VEGF* не мала залежного від естрогенів елемента внаслідок делеції або містила мутантний елемент, то ефект естрогенів на транскрипцію із промотора VEGF не спостерігався.

Наприкінці слід ще раз зазначити, що одержані Олександром Григоровичем експериментальні результати мають істотне значення для розшифрування молекулярних механізмів роботи генетичного апарату клітин за різних патологічних станів, а також дають можливість їх корекції під час лікування.

Мінченко О. Г. бере активну участь у науково-організаційній роботі. Він є членом спеціалізованих вчених рад Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна та Інституту молекулярної біології і генетики НАН України із захисту докторських і кандидатських дисертацій. Крім того, він є членом експертної ради департаменту атестації кадрів МОН України, членом редколегії журналів «Біотехнологія» та «Праці Наукового товариства імені Шевченка. Хемія

і біохемія», рецензентом наукових статей в журналах: «FEBS Letters», «Biotechnology and Molecular Biology Review», «Biopolymers & Cell», «Українського біохімічного журналу».

О. Г. Мінченко має значний досвід у педагогічній роботі. Від 2005 р. він викладає студентам філії «Біотехнологія» кафедри біохімії Київського національного університету (КНУ) імені Тараса Шевченка такі спецкурси, як «Структурна організація геному», «Генна інженерія», «Конструювання генів» та «Сучасні біотехнології». У 2008–2013 рр. він був заступником керівника філії «Біотехнологія», яка працює на базі Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України. Окрім того, від 2007 р. він є членом, а від 2010 р. до 2013 р. головою Державної екзаменаційної комісії з біохімії, молекулярної біології, біотехнології і біофізики на біологічному факультеті КНУ імені Тараса Шевченка.

У науковому доробку О. Г. Мінченка майже 400 наукових праць, з них 2 монографії (Комиссаренко В. П., Мінченко А. Г., Тронько Н. Д. «Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов». К.: Здоров'я, 1986, 192 с.; Мінченко А. Г., Дударева Н. Д. «Митохондриальный геном». Новосибірск: Наука, 1990, 194 с.). Він є автором 7 патентів та 6 науково-популярних статей. Під його керівництвом захищено 6 кандидатських дисертацій.

Наукові досягнення О. Г. Мінченка відзначено нагрудним знаком МОН України «Петро Могила» (2009 р.).

Людина, яка закохана в науку – Олександр Григорович Мінченко – продовжує плідно працювати в улюбленій галузі сучасної молекулярної і клітинної біології, готуючи і навчаючи достойну зміну молодих науковців.

*Р. П. ВІНОГРАДОВА, В. М. ДАНИЛОВА*

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

У роботі використано матеріали наукової бібліотеки Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.