

АНАЛІЗ ДОСЯГНЕНЬ У ФАХОВИХ ГАЛУЗЯХ ДО 55-РІЧЧЯ ДВНЗ “ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”

УДК 612.015(09)

Я. І. Гонський

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ПОСТУП БІОХІМІЇ НА ПЕРЕХРЕСТІ ХХ–ХХІ СТ.

Проведено огляд літератури, присвяченої становленню біохімії як науки на межі ХХ–ХХІ ст. Показано особливості біохімічних напрямків у певні періоди розвитку науки, відмічено сучасні перспективні наукові біотехнології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: абзими, геноміка, імунні комплекси, нанотехнології, стовбурові клітини.

Біохімія як наука сформувалася у ХХ ст., хоча її корені губляться в сивій давнині. У першій половині ХХ ст. було сформовано основні положення з біохімії та відкрито головні структурні компоненти живих організмів: білки, ліпіди, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, гормони та мінеральні речовини. Застосування в біохімічних дослідженнях високочутливих і адекватних методів дослідження сприяло швидкому розвитку біохімії, що проявилось подвоєнням об'єму наукової інформації кожні 10 років. У кінці ХХ ст. та в перше десятиліття ХХІ ст., завдяки новим сучасним технологіям, основаним на використанні найсучасніших фізичних та фізико-хімічних методів, об'єм наукової інформації в біохімії подвоюється кожні 5 років, а то і швидше. Бум наукової інформації про структуру і роль складників живої матерії призвів до появи нових наукових відгалужень від біохімії (біофізика, біофізична хімія, молекулярна біологія), які розширюють можливості людини втручатися в перебіг фізіологічних процесів здорового і хворого організму.

В історії біохімії можна чітко виділити домінування певних напрямків, що припадають на окремі періоди. Так, перша половина ХХ ст. характеризувалась переважанням досліджень біохімії білків і ферментів. У 50–60 рр. чітко використовували в науці вчення про вітаміни і ферменти.

У наступні роки панівним став напрямок, що характеризувався вивченням ролі мінеральних речовин у поєднанні з ферментами і вітамінами. Відбулася класифікація мінеральних речовин на макро- і мікроелементи, формувалось вчення про незамінні біоеlementи

(мідь, залізо, цинк, кобальт) та біогеохімічні зони, яким властивий надмірний або обмежений вміст цих речовин у ґрунтах, продуктах харчування, на що живі організми реагують певними відхиленнями від норми.

Від початку 50-х рр. минулого століття з відкриттям плазматичних та внутрішньоклітинних мембран почались бурхливий розвиток біохімії клітини і вивчення всіх проявів життя на субклітинному рівні – досліджувалась роль ядра, мітохондрій, ендоплазматичної сітки, лізосом тощо. Таким чином, людина постійно збагачує своє уявлення про суть життя з біохімічної точки зору. В цей період інтенсивно вивчали різні види окисно-відновних процесів у клітині (оксидазне, переоксидазне, пероксидне, мікросомальне).

Стрімкий розвиток біохімії та молекулярної біології на межі ХХ–ХХІ ст. зумовив так званий інформаційний вибух, у результаті якого остаточно сформувалася нова біологічна дисципліна – геноміка із завданням вивчити структуру генів живих організмів, з'ясувати експресію та функції всіх генів, що входять до складу геному. З розвитком геноміки тісно пов'язані протеоміка, генетична інженерія та біоінформатика. Ефективний розвиток геноміки забезпечується використанням комп'ютерних методологій для вирішення інформаційних проблем [6].

На основі геноміки та інформатики створюються сучасні молекулярні біотехнології, що зумовлюють злиття фундаментальної біології з медициною та формування так званої біомедицини. Остання включає такі підрозділи, як гена діагностика, гена терапія, отримання рекомбінантних білків, специфічних моно-

клональних антитіл. Важливою складовою сучасних біотехнологій є клітинні технології, зокрема вирощування і використання стовбурових клітин. Поєднання генної терапії з технологією стовбурових клітин стає одним з дуже перспективних напрямків у медицині й біології. Ці напрямки інтенсивно розробляють в Інституті молекулярної біології і генетики НАНУ. Тут проводять фундаментальні дослідження тест-систем для генної діагностики спадкових та онкозахворювань, розробку аналітичних приладів нового покоління – біосенсорів [13, 14].

Великий крок зроблено в генній інженерії та використанні антитіл (імуноглобулінів) [5]. Опрацьовуються методи конструювання антитіл із заданою специфічністю дії (С. В. Комісаренко), створюються рекомбінантні моно- і біовалентні антитіла, розробляються бібліотеки імуноглобулінів із практично необмеженою кількістю специфічностей [5]. Уперше (1986 р.) отримано антитіла з каталітичною активністю (абзими), що було досягнуто шляхом скерованої імунізації тварин кон'югатами стабільних аналогів перехідних станів хімічних реакцій. Такі антитіла, що здатні гідролізувати пептиди, виділили із сироватки крові хворих на бронхіальну астму. Їх назвали “натуральними”, або “природними”, абзимами [7, 17].

Ці та подібні дослідження сприяли формуванню підрозділу молекулярної біології – абзимології. У наступні роки було вивчено цілий ряд абзимів, які проявляють протейназу, ДНК- і РНК-азну та полісахаридгідролазну здатність. Найбільше природних абзимів виявлено в крові людей, хворих на автоімунні захворювання (астма, системний червоний вовчак, розсіяний склероз та ін.). Склалося уявлення, що абзими є наслідком порушення імунного статусу організму. Але в 1991 р. з молока клінічно здорових жінок уперше виділено абзими, що викликають фосфорилування казеїну. Отже, поява абзимів необов'язково пов'язана з патологією, вони можуть бути у клінічно здорових людей. Згодом у молоці людини відкрили абзими, що володіють протейніназною, ліпідкіназною та полісахаридкіназною активністю. А з плазми крові здорових людей було виділено імуноглобулін G, здатний інгібувати протейніназну активність абзимів [7, 18]. Подальшого розвитку набув напрямок використання ензимів у лікуванні захворювань. У кінці 50-х рр. в ензимотерапії використовували, головним чином, ензимні суміші (панкреатин, хімотрипсин, амілаза, ліпаза і папаїн). Спожиті *per os*, вони проявляли протизапальну, імуномодулюючу та протинабрякову дії і застосовувалися у травматології, при лікуванні судинних, автоімунних

онкологічних захворювань. Установлено, що для ензимів характерний широкий спектр імуномодулюючої та імунонормалізуючої дії. Вони позитивно впливають на гуморальний (антитіла, імунокомплекси) та клітинний імунітет (ефективні Т-лімфоцити, цитокіни) [19]. Але найбільш важливою є їх дія на природний імунітет та запальні процеси. Донедавна вважалось, що патогенна дія імунокомплексних та автоімунних захворювань пов'язана з надмірним утворенням і нагромадженням імунокомплексів та розвитком запальної реакції. Нові дані свідчать про те, що імунокомплекси уражають всю імунну систему. Процес починається з фагоцитозу імунокомплексів клітинами мононуклеарної фагоцитарної системи за посередництвом імуноглобулінових рецепторів і рецепторів комплементу. Одночасно активуються фагоцитарні клітини, в яких проходить респіраторний спалах. Під впливом протеаз рослинного і тваринного походження зменшується кількість імунокомплексів. Ці ензими викликають проліферацію та активацію Т-лімфоцитів, збільшення кількості Т-хелперів і зменшення супресорних клітин. Одночасно посилюється синтез ключових цитокінів, зокрема TNF-альфа і TNF-бета (TNF – tumor nekrosis factor). Важливе значення має і цитокінтрансформуючий фактор росту (TGF-бета), який обмежує розмноження ракових клітин. Широко застосовують трансфер-фактор як імуномодулятор, який використовують при лікуванні автоімунних захворювань (діабет, рак, шкірні хвороби) [8, 9, 11].

Значним прогресом для медицини і біології є впровадження в практику нових біотехнологій, зокрема стовбурових клітин. У 2006 р. японський професор Яманака запропонував унікальну технологію генерування стовбурових клітин зі шкіри людини. Цим було закладено основу відновної медицини майбутнього, яка знаходить собі все більше прихильників у всьому світі. Стовбуровим клітинам притаманна унікальна властивість: самовідтворюватись і диференціюватись в різні типи спеціалізованих клітин [12]. Це означає, що будь-яка стовбутова клітина може стати клітиною шкіри, печінки, серця, легень тощо. Така фантастична властивість стовбурових клітин знайшла собі застосування в онкології, реконструктивній хірургії, трансплантації органів, кардіології, одержанні крові та ін. [3, 4, 10].

В Україні можливість застосування стовбурових клітин вивчають у багатьох науково-медицинських центрах. Зокрема, в Інституті клітинної терапії проводять клінічні випробування стовбурових клітин із пуповинної крові, створено перший кріобанк стовбурових клітин

пуповинної крові. Зараз апробовують лікування стовбуровими клітинами хворих на панкреанекрози, цирози печінки, цукровий діабет II типу.

За допомогою технології стовбурових клітин уперше було одержано повноцінну штучну тканину кишечника людини. Це перша робота, яка показала, що індуковані плюрипотентні стовбурові клітини в пробірці можна перетворити на тканини людського організму. Стовбурові клітини утворюються тільки в період ембріонального розвитку. Зараз за допомогою сучасних технологій із клітин і тканин дорослого організму одержують нові клітини з властивостями стовбурових. Їх називають індукованими плюрипотентними клітинами. Але для того, щоб направити розвиток клітин у потрібному напрямку, наприклад з метою утворення тканини кишечника людини, додають хімічні реактиви та біологічні молекули, імітуючи в пробірці умови росту тканин на стадії ембріонального розвитку людини [15]. Протягом 28 днів ці послідовні кроки дозволяють науковцям отримати тканини з тримірною структурою, яка віддзеркалює структуру тканин кишечника немовляти в утробі матері.

Дослідження людських стовбурових клітин дасть змогу з'ясувати ті складні біохімічні процеси, які відбуваються під час ембріонального розвитку людини, зокрема зрозуміти механізм перетворення недиференційованих клітин на диференційовані. Адже такі хвороби, як злоякісний ріст чи аномалії розвитку людини, виникають внаслідок неправильного поділу клітин та їх диференціації. Встановлення молекулярних і генетичних механізмів контролю цих процесів може допомогти зрозуміти виникнення захворювань і опрацювати нові стратегії їх лікування. Стовбурові клітини, спрямовані на диференціацію у специфічні типи клітин, можна використовувати для лікування багатьох захворювань, зокрема хвороби Паркінсона, інсультів, опіків, ревматоїдного артриту тощо [1, 8, 9]. Дослідження, проведені на лабораторних тваринах, показують, що стовбурові клітини з кісткового мозку при пересадженні в уражене серце можуть генерувати клітини серцевого м'яза і замінити тканини серця [9]. Зрозуміло, що в основі диференціації клітин, їх трансплантації та приживлення лежить складний механізм біохімічних перетворень, знання яких необхідне для практичного застосування [2, 7].

Важливим рушієм наукового процесу, основанийого на біохімічних категоріях і принципах, є нанотехнології. Нанотехнологія як різновидність біотехнології характеризується мініатюризацією приладів і матеріалів, які

застосовують у біомедичних дослідженнях. Відбувається поступовий перехід досліджень із мікросвіту в наносвіт, тобто в масштаби, характерні для окремих молекул (один нанометр складає 10^9 м). В кінцевому результаті, завдяки зменшенню розмірів вимірювальних приладів, стає можливим визначити не концентрацію молекул, а їх кількість. Спеціалісти з нанобіотехнологій використовують фундаментальні знання з попередніх періодів розвитку науки для конструювання аналогів живих об'єктів або їх частин, надаючи їм властивостей, що перевершують за своїми характеристиками живі системи [18–20].

Нанобіотехнологія – міждисциплінарна галузь, але головна складова медицини. Це і створення нових систем діагностики і контролю лікування, розробка нових лікарських сполук та систем адресної доставки ліків [15, 16]. Реальністю стає створення біосумісних матеріалів для заміщення пошкодженої тканини чи органа. Відпрацьовані або патологічно змінені біоструктури з метою попередження деградації, малігнізації або обструкції можна буде вибірково усувати. Розрізняють три головні напрямки розвитку сучасних нанобіотехнологій [21, 22]. Перший напрямок передбачає надання системам шляхом модифікації властивостей, необхідних для забезпечення певних функцій, використання мікроорганізмів як продуцентів наноматеріалів. Другий напрямок – напівсинтетичні нанобіотехнології. Тут використовують біополімери: білки, нуклеїнові кислоти й інші біомолекули та їх комплекси для утворення різних біонанотехнологічних пристроїв (пор, сенсорів, біомоторів). На основі самоукладки цих структур буде створено біокомп'ютери, що знайдуть своє застосування в діагностиці. Третій напрямок – "синтетичні" нанобіотехнології, призначені створювати пристрої для вимірювання молекулярних похибок і діагностики захворювань.

Існують нанобіотехнології одержання в природних біореакторах (бактеріальних клітинах) різних наночастинок, які застосовують у різних напрямках: в діагностичумах з використанням імунохімії, виділення нуклеїнових кислот, контролі за адресною доставкою ліків. Можна буде за допомогою бактеріального синтезу отримувати наночастинок, що містять метали. Наприклад, металопептид, металонуклеотидні комплекси з розміром мікропристроїв до 2-х нанометрів і менше. Синтез наноструктур можна реалізувати і в розчинах з використанням клітинної стінки бактерій, тобто будуть створені мембрани з білків, що мають певні контрольовані розміри пор. Звичайно, нанобіотехнології використовуватимуть

не тільки окремі молекули, але і великі молекулярні ансамблі (наприклад віруси). Такі структури можна застосовувати як контейнери для інших наночастинок. Дуже перспективним є спосіб доставки ліків до клітин організму за допомогою нанобіотехнології. Але тут виникає проблема безпечності таких середників і способів їх доставки [23, 24].

Треба відзначити, що нові наукові технології і досягнення сучасної біохімії та її дочірніх дисциплін стали можливими тільки завдяки працям науковців із класичної біохімії. В розвиток біохімії ХХ ст. значний внесок зробили українські науковці. Першим, хто ініціював дослідження нуклеїнових кислот, був академік І. Я. Горбачевський, який ще в 1882 р. розпочав вивчення нуклеїнового обміну, синтезувавши сечову кислоту як кінцевий продукт розпаду нуклеїнових кислот. А на початку ХХ ст. він вперше у світі запропонував теорію біосинтезу сечової кислоти, основні положення якої не втратили свого значення і сьогодні.

Значний внесок у вчення про імунітет, зокрема про фагоцитоз, зробив лауреат Нобелівської премії І. І. Мечников.

О. М. Бах сприяв розробці теорії біологічного окиснення, зокрема механізму пероксидного окиснення, спираючись на який, німецький дослідник О. Варбург запропонував теорію тканинного дихання. Перший президент УАН академік В. І. Вернадський розробив нові наукові напрямки – біогеохімію, кристалографію. Він опрацював учення про ноосферу як сферу панування розуму. В. І. Вернадський, ризикуючи життям, уперше в 1940 р. у своїй праці “Біогеохімічні очерки” розкритикував марксистський метод діалектичного матеріалізму як такий, що зовсім не може дати основ для розвитку науки.

П. Г. Костюк опрацював теорію іонних каналів у плазматичних мембранах, механізм транспорту іонів через мембрани [10].

О. Й. Войнар, Г. О. Бабенко – основоположники вчення про мікроелементи в медицині. Завдяки їм цей напрямок знайшов широке визнання не тільки в Україні, але й далеко за її межами.

О. В. Палладін зробив внесок у вчення про вітаміни. Він уперше шляхом синтезу одержав водорозчинний вітамін К і довів його роль у згортанні крові.

Академік С. В. Комісаренко плідно опрацьовує проблему імунітету.

Академік Малюта – праці з молекулярної біології, автоімунні хвороби, синтез біосенсорів, які застосовують в експериментальній і практичній медицині.

Важливо, що завдяки науковцям, які працюють на кафедрах біохімії в університетах та інститутах, було вивчено метаболізм біологічно важливих сполук (білки, ліпіди, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, мінеральні речовини тощо) як у нормі, так і за різних патологічних станів. Результати їх досліджень впроваджують у практичну медицину, ветеринарію, сільське господарство. Зокрема, було розкрито механізми впливу на організм різних сторонніх чинників, розкрито патогенез дії ксенобіотиків на різні види окисних процесів. Показано роль антиоксидантів, сорбентів у збереженні стаціонарного стану організму. Вивчено і показано практичну доцільність дослідження активних форм кисню та азоту. Встановлено роль захисних систем організму (антиоксидантної, детоксикаційної, імунної) за дії різних патологічних чинників. Одержано ряд патентів на винаходи і практичне застосування ентеросорбентів, металокомплексів трансплантації гепатоцитів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бехтерева Н. М. Про трансплантацію ембріональних нервових тканин в лікуванні паркінсонізму / Н. М. Бехтерева, Е. Г. Гилерович, Ф. А. Турчин // Невропатологія і психіатрія ім. С. С. Корсакова. – 1990. – № 11. – С. 10–13.
2. Ватутин Н. Т. Роль трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин в регенерації пошкоджених тканин / Н. Т. Ватутин, В. К. Гринь, Н. В. Калинкина // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3. – С. 42–49.
3. Владимиров В. К. Новини захисту рослин / В. К. Владимиров // Біотехнологія в Україні: проблема трансгенної картоплі. – 1999. – № 8. – С. 65–75.
4. Грищенко В. І. Клітинна і тканинна терапія:

сучасне і майбутнє / В. І. Грищенко // Трансплантологія. – 2000. – 1, № 1. – С. 15–17.

5. Ефетов К. А. Моноклональна імуносистематика / К. А. Ефетов // Матер. IX укр. біохім. з'їзду. – 2006. – 1. – С. 39–40.

6. Єльська Г. В. Геноміка та протеоміка як основа сучасних технологій / Г. В. Єльська, Д. М. Говорун // Матер. IX укр. біохім. з'їзду. – 2006. – 1. – С. 6.

7. Кіт Ю. А. Каталітично активні антитіла (абзими) молока людини і деякі механізми регуляції їх активності / Ю. А. Кіт, Р. С. Стойка // Матер. IX укр. біохім. з'їзду. – 2006. – 1. – С. 20.

8. Комісаренко С. В. Інженерія та використання

антитіл / С. В. Комісаренко // Матер. ІХ укр. біохім. з'їзду. – 2006. – 1. – С. 6.

9. Кордюм В. А. Стволові клітини і їх терапевтичний потенціал / В. А. Кордюм, В. І. Дерябіна // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 7–9.

10. Костерин С. А. Транспорт іонів кальцію у гладких м'язях / С. А. Костерин. – К. : Наукова думка, 1990. – С. 216.

11. Кравцов А. В. Механізм регуляції векторних ферментів біомембран / А. В. Кравцов, І. Р. Алексеєнко. – К. : Наукова думка, 1990. – С. 176.

12. Лукаш Л. Л. Стволові клітки млекопитаючих *in vitro* як основа для створення сучасних біотехнологій / Л. Л. Лукаш, С. В. Васильовська // Біополімери і клітина. – 2001. – 17, № 3. – С. 205–211.

13. Маруненко І. М. Викладання біології / І. М. Маруненко // Біотехнологія: перспектива розвитку. – 1997. – № 7. – С. 12.

14. Москаленко В. Ф. Нанонаука: стан, перспективи досліджень / В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, І. С. Чекман // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2008. – № 4. – С. 19–25.

15. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Патон, В. Москаленко, І. Чекман, Б. Мовчан // Вісн. НАН України. – 2009. – № 6. – С. 18–26.

16. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1 (48). – С. 3–7.

17. Селезнева Е. В. Влияние трансплантации стволовых клеток на регенерацию панкреатических островков / Е. В. Селезнева // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2006. – 142, № 3. – С. 248.

18. Стойка Р. С. Сучасна стратегія біохімічних досліджень ролі біологічно активних речовин / Р. С. Стойка // Матер. ІХ укр. біохім. з'їзду. – 2006. – 1, № 11. – С. 14.

19. Субота Н. П. Біохімічні та імунологічні механізми дії трансплантованих фетальних препаратів / Н. П. Субота, В. А. Пітько, В. І. Грищенко // Трансплантологія. – 2000. – 1, № 1. – С. 290–292.

20. Сучков А. Нанотехнологии: когда наноразмер имеет вселенские размеры / А. Сучков // InfoCom.uz. – 2004. – № 3. – С. 25–26.

21. Baun A. Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing / A. Baun // Ecotoxicology. – 2008. – 17. – P. 387–395.

22. Dreher K. L. Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles / K. L. Dreher // Toxicol. Sci. – 2004. – 77. – P. 3–5.

23. Moore R. Nanomedicine and risk: further perspective / R. Moore // Med. Device Technol. – 2007. – 18, № 6. – P. 28–29.

24. Hoet P. H. M. Nanoparticles – known and unknown health risks / P. H. M. Hoet, I. Bruske-Hohlfeld, O. V. Salata // J. Nanobiotechnology. – 2004. – № 2. – P. 1–15.

Я. И. Гонский

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
РАЗВИТИЕ БИОХИМИИ НА РУБЕЖЕ XX–XXI В.

Резюме

Проведен обзор литературы, посвященной становлению биохимии как науки на рубеже XX–XXI в. Показано особенности биохимических направлений в определенные периоды развития науки, отмечено современные перспективные научные биотехнологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абзимы, геномика, иммунные комплексы, нанотехнологии, стволовые клетки.

Ya. I. Honskyi

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

MOVEMENT OF BIOCHEMISTRY IN XX–XXI CENTURIES

Summary

There was made the literature review devoted to the formation of biochemistry as a science in XX–XXI centuries. There were shown the peculiarities of biochemical directions at certain development periods of the science and the modern perspective scientific biotechnologies were mentioned.

KEY WORDS: abzim, genomics, immune complexes, nanotechnologies, stem cells.

Отримано 22.02.12

Адреса для листування: Я. І. Гонський, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.