

організми запобігають виникненню мутацій в їхньому генетичному матеріалі. Він з'ясував, що всі живі клітини містять особливі білкові системи, головним завданням котрих є виправлення помилок у ДНК, які з'являються в ній у результаті дії агресивних сполук, радіації чи помилок під час поділу клітини. Такі білки вміють знаходити «прогалини» в ланцюжку ДНК, «неправильні» букви – нуклеотиди, виправляти їх або ініціювати систему самознищення клітини, якщо помилки не можна виправити. Пол Модріч відомий, зокрема, тим, що йому вдалося знайти ще один механізм лагодження ДНК, який називається «репарація помилково спарених нуклеотидів». Ця система починає працювати, коли під час поділу клітин і копіювання ДНК на дочірній нитці ДНК утворюються вставки, пропуски чи помилкові спарювання нуклеотидів. Окрім того, роботи дослідника довели, що репарація помилково спарених нуклеотидів скорочує кількість помилок під час копіювання ДНК приблизно в тисячу разів!

Усі цьогорічні Нобелівські лауреати з хімії – не тільки вчені найви-

шого рівня, вони мають цілу плеяду учнів і послідовників. Завдяки їхнім напрацюванням проблема репарації ДНК стала однією з центральних у молекулярній біології й генетиці. Наразі нараховують щонайменше 8 типів репараційних систем, у них задіяно близько 200 різних генів, до того ж у клітинах є білки, що спеціально «патрулюють» ДНК і здійснюють пошук дефектів. Якщо всі репараційні системи працюють ефективно, маємо генетичну стабільність. Якщо трапляється неповна репарація, виникає реальна загроза таких негараздів, як онкологічні та спадкові захворювання. Наведу лише один приклад. У разі порушення ексцизійної репарації виникає трихотіодистрофія, клінічними проявами якої є розумова відсталість, підвищена світлочутливість, іхтіоз (луска та шкіра), неврологічні порушення, дефекти росту й розвитку.

Репарація ДНК є глибокою фундаментальною проблемою, але, як кожна справа в важливій фундаментальній проблемі, вона набуває практичного значення. Теоретично можна обговорювати два напрями: підвищен-

ня ефективності системи репарації ДНК або її пригнічення. Перший напрям передбачає використання підходів клітинної та генної інженерії й поки що не дістав належного розвитку. Другий напрям розвивається досить інтенсивно, зокрема в галузі онкології. Уже розроблено ліки, які діють на ферменти репарації ДНК ракових клітин. Річ у тім, що при хіміо- та радіотерапії руйнується ДНК чутливих ракових клітин, система репарації яких надзвичайно сильно пручається цим пошкодженням. Тому ферменти репарації – це одні з найважливіших мішеней під час лікування раку. До речі, в цьому напрямі працює й один із відділів нашого Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Але на останній конференції з цієї проблеми, що відбулася в Осло в червні цього року, Томас Ліндаль, людина з великим почуттям гумору, на своєму заключному слайді продемонстрував... розірваний черевик. Такий вигляд, на його думку, мають дослідження прикладних галузей репарації ДНК. Тобто потрібно розробити єдину концепцію проведення цих досліджень.

Препарат, потрібний половині людства



Ту Юю



Сатосі Омурі



Вільям Кемпбелл

Володимир ШИРОБОКОВ,
завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Національного медичного
університету
імені О. О. Богомольця,
академік Національної
академії наук України й
Національної академії медичних
наук України



Нобелівську премію 2015 року в галузі фізіології і медицини присуджено за розробку антибіотиків проти гельмінтів і найпростіших, які уражають людину. Перші антибіотики проти бактерій – пеніцилін і стрептоміцин – було винайдено в 40-х роках минулого століття, і за їх відкриття також присуджено Нобелівську премію. За час, що минув, відкрито багато нових класів антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, активних проти бактерій і деяких вірусів. Проте арсенал препаратів проти грибів, найпростіших і гельмінтів залишається вкрай незначним. А тим часом глистовими й протозойними інвазіями уражено більше половини людства, особливо мешканців країн із тропічним кліматом.

Ось чому присудження цьогорічної Нобелівської премії за відкриття й впровадження в медицину практики антибіотиків, активних проти гельмінтів і найпростіших, є знаковою подією. Половина премії присуджена американцю ірландського походження Вільяму Кемпбеллу та японцю Сатосі Омурі за їхні дослідження методів лікування захворювань, спричинених круглими пара-

зитичними черв'яками – нематодами. Друга половина премії дісталася китайці Ту Юю за відкриття нових методів лікування малярії.

У 1979 році в журналі *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* з'явилася стаття 'Avermectins, New Family of Potent Antihelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation', у якій повідомлялося про те, що група

японських дослідників під головуванням Сатосі Омурі виділили з ґрунту, відібраного біля міста Іто (Японія), стрептоміцет *Streptomyces avermitilis*, здатний продукувати новий антибіотик, який вони назвали **авермектин**. Цей антибіотик чинив нервово-паралітичну дію на гельмінтів та інших паразитів, але не діяв на корисні бактерії та гриби. Згодом до досліджень японських учених

приєдналася творча група хіміків і біотехнологів із компанії *Merck&Co* на чолі з Вільямом Кемпбеллом, яким удалося виділити з авермектину ключову структуру молекули, що забезпечує протипаразитарну дію. На цій основі було синтезовано препарат **івермектин** із підвищеною ефективністю.



Полин однорічний, або цінхào (*Artemisia annua*)

Івермектин виявився ефективним для лікування низки паразитарних захворювань тварин, потужним інсектицидом у рослинництві та знайшов широке практичне застосування. Але основну його якість виявили пізніше, коли довели його ефективність для лікування захворювань людини, спричинених нематодами і надзвичайно поширених у країнах із тропічним кліматом. Йдеться передовсім про онхоцеркоз, так звану річкову сліпоту людини, дуже поширене тяжке захворювання в деяких країнах Африки, Південної Америки та Аравійського півострова. Збудником річкової сліпоти є паразитична нематода *Onchocerca volvulus*, яка передається через укуси інфікованих мошок. За оцінками ВООЗ, у 70-х роках минулого століття близько 500000 людей втратили зір саме через це захворювання. За допомогою лікування івермектином поширення річкової сліпоти різко зменшилося. Було доведено також, що івермектин ефективний для лікування інших поширених гельмінтозів людини: лімфатичного філяріозу (так званої слонової хвороби), стронгілоїдозу та інших. Саме за це дослідники одержали Нобелівську премію.

Висока антипаразитарна активність авермектину привернула увагу мікробіологів і паразитологів усього світу, а пошуки нових продуцентів розпочалися в багатьох лабораторіях. Долучилися й мікробіологи України. Враховуючи унікальні антипаразитарні властивості авермектину, а також надзвичайну цінність його продуцента, вчені Інституту мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України в 90-х роках минулого століття розпочали роботу з пошуку власного українського штаму-продуцента. Серед більш як 800 досліджених мікробних культур тільки один штам виявив здатність

продукувати авермектин: це був виділений із чорноземного ґрунту стрептоміцет *Streptomyces avermitilis*, проте активність синтезу антибіотика була невеликою. Після кропіткої селекційної роботи вдалося значно підвищити продуктивність штаму до конкурентоспроможної. Крім того, виявилось, що вітчизняний продуцент відрізняється від японського тим, що, крім антибіотика авермектину, одночасно продукує комплекс біологічно активних речовин: фосфоліпідів, ненасичених жирних кислот, фітогормонів (ауксини, цитокініни, гібереліни, брасиностероїди), амінокислот, вітамінів групи *B*. Такий збалансований комплекс біологічно активних сполук у поєднанні з антипаразитарною дією антибіотика авермектину є надзвичайно важливим для захисту рослин, підвищення їхньої стійкості до захворювань, стимуляції росту й розвитку та формування високого врожаю з покращеними якісними характеристиками. На основі селекціонованого продуцента *Streptomyces avermitilis* УКМ Ас-2179 був розроблений перший в Україні вітчизняний комплексний поліфункціональний препарат нематоцидної та фітостимулюючої дії **Аверком**, зареєстрований і дозволений до використання Держжіткомісією України. Препарат має попит у сільгоспвиробників, оскільки є екологічно безпечний, не чинить негативного впливу на мікроорганізми ґрунту, теплокровних тварин. Застосування його у рослинництві сприяє оздоровленню ґрунту від паразитичних фітонематод, підвищує врожайність, дає змогу отримувати продукцію, що відповідає екологічним вимогам.

Китайська дослідниця Ту Юю спрямувала свій творчий колектив на відбір рослин – продуцентів антибіотиків проти малярійних плазмодіїв. Унаслідок багаторічної кро-

піткої роботи (від 60-х років минулого століття) було апробовано більш як 2000 різних рослин. Ефективний антибіотик удалося виділити лише з одного виду досліджених рослин – полину однорічного, або цінхào (*Artemisia annua*).

Виділений антибіотик, що містився в цій рослині, виявився не стійким до дії температури, тому було розроблено особливу технологію його холодової екстракції. Ізольований препарат дістав назву артемізинін. Далі разом із Інститутом біофізики Китайської академії наук було розшифровано хімічну структуру **артемізиніну**. Це дало змогу отримати ще активнішу й стабільнішу форму препарату – дигідроартемізинін у кристалізованому стані.

Проведені модельні дослідження, а далі – широкі клінічні апробування довели надзвичайно високу ефективність артемізиніну під час лікування малярії. У наш час ВООЗ розглядає артемізинін як основний препарат для лікування малярії, на яку хворіють більш як 280 мільйонів людей щорічно і від якої понад 750 тисяч помирають. Застосування артемізиніну значно зменшило ці показники. Водночас ВООЗ наполягає на комбінованому його застосуванні з іншими протималярійними препаратами, щоб уповільнити формування резистентних форм збудників.

Нещодавно були винайдені високоефективні протигрибкові антибіотики з групи ехінокандинів. Тепер із великою приємністю можна констатувати, що арсенал антибіотиків поповнився також ефективними препаратами проти найпростіших і гельмінтів. Вражає багаторічна кропітка робота Нобелівських лауреатів над створенням цих препаратів, поєднання традиційних методів відбору продуцентів із високими сучасними технологіями.

