

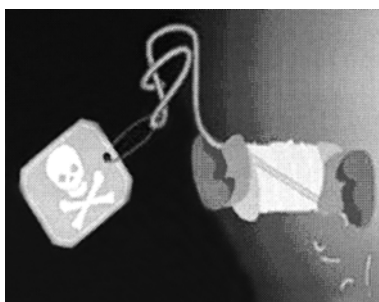
Вчені-біохіміки дедалі глибше проникають у складні механізми процесів, що на клітинному рівні відбуваються в організмі людини. І за чіткою конфігурацією молекул хімічних речовин їм відкривається їхня руйнівна чи життєдайна дія. «Портрет» деяких таких молекул — у добірці члена-кореспондента НАН України, заступника директора Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України Г.О. КОВТУНА.

ВИРОК ДЛЯ «ВІДПРАЦЬОВАНИХ» БІЛКІВ

Шведська королівська академія наук Нобелівську премію у галузі хімії за 2004 рік присудила трьом дослідникам. Винагороду — мільйон доларів — поділили порівну між двома ізраїльськими вченими — Аароном Цихановером й Оврамом Гершко та американцем Ірвіном Роузом. Як зазначено в офіційному прес-релізі, лауреати удостоєні премії за «дослідження механізму руйнування (деградації) білків за допомогою убиквітину».

Згадаємо, що білки є будівельним матеріалом для клітин усіх живих організмів. Механізм синтезу білкових молекул досить добре вивчено. Однак до публікацій роботи нобелівських лауреатів залишалося незрозумілим, яким же чином молекула розпізнає білки, призначені для знищення?

На початку 80-х років ХХ століття троє науковців виявили циклічний процес, який призводить до руйнування протеїнів.



Ілюстрація механізму відкриття, відзначеного Нобелівською премією у галузі хімії за 2004 рік.

З'ясувалося, що в клітині існує унікальний механізм перевірки білків «на потрібність». У кожен білок хімічним шляхом «вшита» інформація про час його дії та якість. Якщо молекула виявляється «відпрацьованою», то за допомогою хімічних реакцій з кількома ферментами вона позначається спеціальною молекулою-білком, що складається із 76 амінокислот. Молекула, яка на клітинному рівні отримує, образно кажучи, «поцілунок смерті», потрапляє у поле зору біологіч-

ного каталізатора (ферменту) з руйнування білків — протеасоми. Вчені виявили, що протеасомам «байдуже», який білок руйнувати, — головним фактором для знищення є наявність на кінці молекули позначки — убиквітину. За допомогою протеасоми позначений білок руйнується, а молекула убиквітину знову потрапляє до клітини, де включається у циклічну систему пошуку «відпрацьованих» молекул. До речі, сам убиквітин відкрив професор Каліфорнійського технологічного інституту (США) Олександр Варшавський, випускник Московського державного університету ім. М.В. Ломоносова і колишній співробітник Інституту молекулярної біології АН СРСР.

Залишається додати, що науковий світ з особливим інтересом очікував присудження премії з хімії, адже її засновник Альфред Нобель сам був хіміком, котрий за своє життя запатентував 355 винаходів.

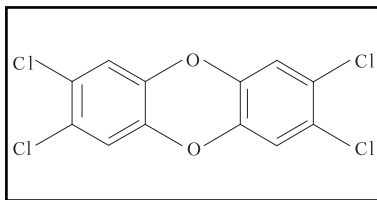
СУМНОЗВІСНИЙ ДІОКСИН

У період «помаранчевої» революції слово «діоксин» стало лиховісним... Про нього, певно, почув кожен пересічний громадянин України, та й не тільки України. А майбутній переможець президентських виборів відчув його лиху дію на своєму організмі.

З погляду хіміка, діоксин — це навдивовижу витончена хімічна формула, довершена у своїй простоті: два атоми кисню, що пов'язані з тривіальними бензольними кільцями, кожне з яких, у свою чергу, пов'язане із двома атомами хлору. Наведемо для знайомства з «портретом» ще й повне ім'я «героя» — 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-діоксин.

Це формула однієї з найбільш токсичних хімічних речовин. Вона діє сильніше від ціанідів, кураре або заборонених хімічних токсинів — зоману, зарину, табуну чи VX-газів. Діоксин є виключно рукотворною отрутою. Якщо відкинути один атом кисню, також одержимо токсин — тетрахлордибензофуран. Але й ця сполука — не єдиний «побратим» діоксину. З'ясувалося, що чотири атоми хлору у бензольному кільці — не магічне число, воно аж ніяк не обов'язкове і може бути й іншим. Однак щоразу хімік отримує нову отруйну речовину. Коли він замінить у цих формулах атоми хлору на бром, кількість отруту подвоїться. Якщо і цього буде йому замало, то можна одержати хімічні сполуки хлору і броду. Причому атоми кисню іноді зовсім зникають із цієї вишуканої формули.

Нині кількість хімічних формул із збірною назвою «діо-



Структура молекули діоксину

ксин» сягає кількох тисяч, і це ще не кінець.

Отже, під діоксинами мають на увазі не якусь конкретну речовину, а кілька десятків «хімічних кланів», які включають трицикличні кисневмісні ксенобіотики (речовини, неприйнятні для живих організмів). Сюди належить і сімейство біфенілів, які не містять у своїх структурах атомів кисню. Це близько 80 поліхлорованих дибензодіоксинів, 150 поліхлорованих дибензофуранів, 250 речовин із броморганічних сімейств та кілька тисяч змішаних хлор- і бромовмісних сполук. Не забуваймо ще і про їхніх найближчих родичів — ізомерів.

Класичний діоксин, з якого ми почали розповідь, — це лише один (найтоксичніший) із 22 можливих ізомерів 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-діоксину.

У чому ж причина такої виняткової токсичності цих хімічних речовин?

Будь-яка молекула діоксину має зовнішню форму, що нагадує нанопрямокутник за розмірами близько $0,3 \times 1 \text{ нм}$ ($1 \text{ нм} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ м}$). Саме це дає їй змогу напрочуд точно вписуватися у рецептори клітин живих організмів. Фізіологічна активність цих небажаних «гостей» пригнічує життєві функції організму і змушує його клітини працювати зовсім інакше. У малих

дозах діоксину навіть не отруюють, а видозмінюють живі клітини. Симптоматика діоксинового отруєння вкрай складна і часто незрозуміла фахівцям. Характерно, що той чи той діоксин може роками накопичуватися в організмі, не вступаючи там у взаємодію з іншими біохімічними речовинами. Однак згодом, коли досягне певної кількості, він проявляється найрізноманітнішими хворобами. Блокуючи рецептори, молекула діоксину, як і ВІЛ, пригнічує імунну систему організму. Причому початися все може з «дрібниці» — з подразнення шкіри, відтак з'являються незагойні фурункули, розвиваються психічні розлади, запускаються механізми злоякісних новоутворень.

Перше повідомлення про діоксини датоване 1957 роком. Вчені довго шукали лихого «призвідця» багатьох людських трагедій, поки зіставлення за аналогією не привели їх до відкриття. Уперше про таке масове захворювання, яке проявлялося у вигляді безлічі незагойних фурункулів, лікарі довідалися в 1949 році, після аварії, що сталася на заводі «Nitro» (штат Вірджинія, США). Постраждали тоді близько двохсот осіб і приблизно в половині із них виявили симптоми якоїсь нової хвороби. Втім, одразу ж згадали, що ця хвороба відома ще з кінця минулого століття, — «хлоракне» (від лат. *аспе* — позначення запальних захворювань сальних залоз і волосяних мішечків шкіри). Німецькі лікарі вбачали причину в отруйній дії молекулярного хлору. Тоді померли 32 хворих і більше половини потерпілих так і не змогли вилікуватися.

1953 року сталася аварія на заводі фірми «BASF» у ФРН. І знову в 55 працівників підприємства ідентифікували хлоракне. В 1956 році ще один нещасний випадок — вибух на заводі фірми «Rone Poulenc» у Франції. І цього разу та сама хвороба. Але тоді зрозуміли, що її збудник — не молекулярний хлор. Тим часом у ФРН і США над проблемою хлоракне працювали вже кілька груп дослідників. Німецьким науковцям вдалося синтезувати нову речовину і дослідити її. Висновок був однозначний: збудник хлоракне — речовина з «хімічного клану» діоксинів.

Далі відкриття хіміків і лікарів посипалися лавиною. Так, вдалося з'ясувати, що причиною азійських хвороб Юшо і Ю-Ченг (це назви сумнозвісних японського і тайванського селищ) послужив «побратим» класичного діоксину — тетрахлордобензофуран. Від двох техногенних катастроф у цих селищах потерпіло приблизно чотири тисячі осіб. Однак дослідження діоксину широко розгорнулися тільки після американсько-в'єтнамської війни. Упродовж 1961–1970 років армія США під приводом боротьби з партизанами розпорошила в лісах Південного В'єтнаму 57 тис. тонн дефоліанту «Agent Orange» (для видалення листя). Подібні операції довелося припинити через численні повідомлення про онкологічні та інші захворювання учасників тих подій — як в'єтнамців, так і американців. Цікаво, що сам по собі «Agent Orange» не може спри-

чинити нічого подібного. Але через недосконалість його виробництва згадана кількість дефоліанту містила 170 кг (це всього 0,0003 відсотка!) діоксину. Саме він і скоїв стільки лиха.

А що ж далі відбувається з цими діоксинами? Потрапивши у певне середовище — воду, повітря чи ґрунт, діоксини там закріплюються, нікуди не зникаючи, аж до повного розпаду. А це досить тривалий термін. Період їхнього напіврозпаду становить, наприклад, у ґрунті, 10–12 років, в організмі людини — 6–7 років.

Діоксини малорозчинні у воді, стійкі до змін температури, невідчуждні впливу кислот і лугів... Їх можна порівняти із радіоактивними речовинами, від яких постраждала Україна після Чорнобильської катастрофи. Але якщо останні не так вже й важко виявити лічильником Гейгера, то з діоксинами справа значно складніша. Досить сказати, що американці, вперше спробувавши визначити дозу діоксину, яка є смертельною для пацюка, не досягли мети, бо тоді ще не існувало подібних приладів. До речі, мінімальна доза діоксину, яка зумовлює подразнення шкіри в людини (і тільки це), становить 0,00025 міліграма на грам живої ваги.

Фіхівці розпочали пошуки джерел, звідки з'являється небезпечна хімія. З'ясувалося, що до цього причетні не тільки різні хімічні виробництва — діоксини виявили у відходах деревообробної, целюлозно-

паперової та металургійної промисловості. Утворюються вони і в процесі знищення відходів у сміттєспалювальних печах, на теплових електростанціях, у вихлопних газах автомобільного транспорту, у тютюновому димі, під час пожеж... Тож практично скрізь, де іони чи атоми хлору, брому або їхні сполуки взаємодіють із активним вуглецем у кисневому середовищі, виникають високотоксичні діоксини. Потім вони потрапляють з відходами виробництва до річок, морів, водойм, осідають у ґрунті. Ці ксенобіотики засвоюються живими організмами і вже згодом з'являються на столі людини разом із салом, крабами, рибою, м'ясом, молоком...

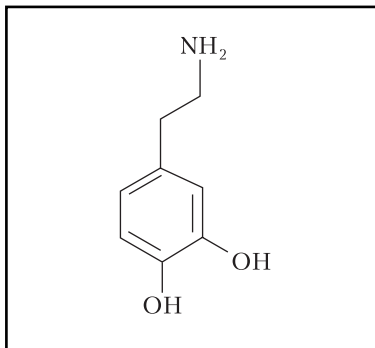
Для хлор- чи бромхімічних виробництв джерело діоксинів більш-менш нам зрозуміле. Звідки ж у нехімічних виробництвах з'являються бром та хлор? Ось, наприклад, діоксин як складова будь-якого паперу. Як передбачено технологією отримання целюлози, деревну масу хлорують, щоб звільнити її від лігніну. А потім у цей папір ми пакуємо каву або чай, зручні і зовні стерильні пакетики заливаємо окропом. Особливо небезпечні разові пакетики з розчинною кавою, адже кава — жиророзчинний продукт. Діоксин — речовина ліпофільна, тобто напрочуд легко розчиняється у жирах та оліях. Зате, слава Богу, у воді розчинити діоксини дуже важко. Це, певно, єдиний фактор, що стримує їх підступно-згубну дію.

МОЛЕКУЛА ЗАДОВОЛЕННЯ

Чому більшість людей не мислять собі життя без чашки міцної кави або шоколадних цукерок? Відповідь проста — вони одержують від цього задоволення. Але біохімічний механізм виникнення позитивних емоцій тривалий час залишався нез'ясованим. І тільки протягом останніх років дослідники виявили, що причиною цього — виділення в головному мозку молекул дофаміну.

Дофамін — речовина з величезного хімічного класу заміщених фенолів, яка бере участь у передачі сигналів між нервовими клітинами. У головному мозку роль «центру позитивних емоцій і задоволення» виконує так звана лімбічна система (це комплекс структур нашого мозку, який бере участь у мотиваційних та емоційних реакціях). Дофамін активує нейрони і дає людині відчуття внутрішнього комфорту, поліпшує настрій. Тож можна сказати, що саме ця хімічна сполука і є молекулою нашого задоволення. Вона синтезується у центральній нервовій системі після того, як ми з'їли спокусливу плитку шоколаду чи випили духмяну чашечку кави.

Звісно, не тільки шоколад і кава збуджують приємні емоції, будь-яка інша їжа може дати не менше задоволення. Та й не тільки їжа, а й улюблена мелодія, співзвучна душевному стану поезія, очікування свята, жаданої зустрічі — та мало що приносить



Структура дофаміну

людині радість, емоційне піднесення. Хтось отримує ще насолоду від крижаного душу або від скандалу з начальником. «Винуватицею» цього є та сама молекула дофаміну. А як же шоколад? Просто він посилює вироблення молекул задоволення у багатьох людей значно більшою мірою, ніж інші «істівні» чи «нейстівні» стимули. Але цим не обмежується приємна роль чудової молекули. Від концентрації дофаміну в нейронах головного мозку залежать також концентрація уваги, координація рухів, потяг до творчості, пошуку нового. Так, надлишок дофаміну зумовлює в експериментальних мишей підвищену активність, «допитливість».

Здавалося б, немає нічого «кримінального» в тому, що ми вживаємо продукти, які стимулюють синтез такої корисної для організму сполуки. Однак це не зовсім так, організм швидко звикає до таких стимуляторів. До-

фамін «переконає» мозок, що, наприклад, нікотин йому необхідний для того, щоб відчувати радість життя. Чим довше людина прислуховується до цих «переконань», тим складніше їй кинути палити.

Кілька років тому співробітники Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України довели, що дофамін — прекрасний антиоксидант біоорганічних речовин. Вони встановили і хімічний механізм його дії. Важливо, що дофамін більш як удесятеро ефективніший, аніж відомий біоантиоксидант (і теж фенол) — α -токоферол.

А ось лауреат Нобелівської премії Пол Грінгерд з Рокфеллерівського університету, що в Нью-Йорку, вирішив дослідити не хімічний, а біологічний механізм дії дофаміну. У 2002 році він з'ясував, що дофамін у головному мозку специфічно впливає на білок з молекулярною вагою 32 кілодальтони. Цей білок має шифр DARPP-32. У виявленій специфіці була цікава деталь: у мишей активувалося вироблення жіночих статевих гормонів — прогестерону й естрогену. Не дивно, що самки, яким вводили молекули дофаміну разом із білком DARPP-32, були готові до «залицання» самців постійно, а не тільки у певні періоди. Тож чоловіки, котрі поспішають на побачення не тільки з квітами, а й з шоколадом, діють цілком правильно.