



Професор Жан-Марі Лен
(Jean-Marie Lehn)

ХІМІЯ ЯК МИСТЕЦТВО УСКЛАДНЕННЯ МАТЕРІЇ

До 75-річчя від дня народження
іноземного члена НАН України Жан-Марі Лена

30 вересня 2014 р. виповнюється 75 років від дня народження видатного французького вченого, нобелівського лауреата з хімії 1987 року, іноземного члена НАН України професора Жан-Марі Лена.

Книгу Хімії слід не лише читати,
її потрібно писати. Нотну партитуру Хімії
слід не тільки виконувати, її треба творити.

Жан-Марі Лен. 2011 р.

Жан-Марі Лен (Jean-Marie Lehn) — французький хімік, основоположник супрамолекулярної хімії, нобелівський лауреат у галузі хімії 1987 року, професор Університету Луї Пастера (Страсбург), іноземний член НАН України.

Жан-Марі Лен народився 30 вересня 1939 р. у Розхеймі, старовинному ельзаському містечку. Його батько, П'єр Лен, був пекарем, захоплювався музикою, грав на фортепіано й органі і згодом, відмовившись від пекарні, став органістом міста. Мати вела господарство і тримала магазин. Дитинство Жан-Марі припало на роки Другої світової війни, тому до школи він пішов лише в 11-річному віці. У цей період основним його захопленням була музика. Навчання в Колеж Фрепсель було класичним для того часу: латина, грецька, німецька та англійська мови, французька література і на останньому році — філософія, яка дуже зацікавила юнака. Однак після ознайомлення з основами хімії в нього виник інтерес і до цієї науки. Тому в липні 1957 р. Жан-Марі здобув ступінь бакалавра з філософії, а у вересні — в галузі природничих наук. У Страсбурзькому університеті він почав глибше вивчати фізику і хімію. Особливе враження справила на юнака органічна хімія, оскільки магія цієї науки дозволяла перетворювати одні складні речовини на інші. Навіть удома він виконував деякі досліді з лабораторного практикуму.

Дисертаційна робота Жан-Марі Лена була пов'язана з вивченням конформаційних та фізико-хімічних властивостей тритерпенів. Він досконало оволодів методом ядерного магнітного резонансу, що дуже допомогло йому в подальших дослідженнях. Здобувши ступінь доктора хімії в липні 1963 р., Жан-Марі Лен упродовж року стажувався в Гарвардському університеті в лабораторії Роберта Б. Вудворда (Robert Burns Woodward), нобелівського лауреата 1965 р., де взяв участь у видатному починанні Вудворда — синтезі вітаміну В₁₂. Прослухавши також курс квантової механіки, Лен виконував перші свої теоретичні обчислення молекул у Роальда Гоффмана (Roald Hoffmann), лауреата Нобелівської премії 1981 р., який, до речі, народився на території сучасної Львівської області. Так Жан-Марі Лен став свідком і учасником перших кроків зі створення знаменитого правила Вудворда — Гоффмана, що формулює принцип збереження орбітальної симетрії в перебігу хімічних реакцій.

Після повернення до Страсбурга Лен розпочав самостійний науковий пошук. Він був фахівцем з органічної хімії, при цьому добре знався на квантовій хімії та фізичних методах досліджень. Поступово його інтерес почав зміщуватися від вивчення окремих молекул до проблеми міжмолекулярних взаємодій, адже питання взаємного впливу молекул є ключовим для розуміння перебігу біохімічних процесів у живих організмах. Це й стало в 1966—1970 рр. лейтмотивом діяльності його лабораторії, яку було створено після призначення Лена асистент-професором хімічного факультету Страсбурзького університету. Належало зробити вирішальний крок — знайти точку прикладання накопиченого наукового потенціалу. Лен зацікавився процесами, що відбуваються в нервовій системі й пов'язані з розподілом іонів натрію і калію відносно клітинної мембрани. Він мав намір винайти хімічні речовини, які впливали б на процес іонного транспорту. Пошуки таких сполук привели його до створення криптантів, робота над якими розпочалася в 1967 р.

Річ у тім, що в 60-х роках американець Чарлз Педерсен (Charles Pedersen) під час експеримен-

ту випадково отримав сполуки, які згодом назвали краун-ефірами (від *crown* — корона) за особливості їхньої структури — пусте всередині рухоме кільце, побудоване з етиленових фрагментів, сполучених атомами кисню. Варіюючи розмір циклу, він установив, що краун-ефіри здатні вибірково зв'язувати деякі катіони, розміщуючи їх усередині «корони». Жан-Марі Лен і американський хімік Дональд Крам (Donald James Cram) значно розвинули це відкриття. Результатом паралельних зусиль трьох дослідників став синтез молекул, здатних вибірково реагувати з іншими молекулами, подібно до того, як ферменти сполучаються з іншими природними молекулами.

Жан-Марі Лен розширив коло краун-ефірів, синтезованих Педерсеном, а також створив нові тривимірні структури — криптанди (від грец. «прихований»), які також здатні селективно зв'язувати іони металів. Далі він синтезував молекулу, яка вибірково взаємодіє з ацетилхоліном — важливим передавачем нервових імпульсів. Його роботи заклали реальні передумови конструювання штучних ферментів, які можуть бути ефективнішими, ніж їх природні прототипи.

Краун-ефіри і криптанди розглядали спочатку як моделі систем, здатних до вибіркового зв'язування. Однак виявилось, що вони можуть бути також моделями біологічних транспортних систем. У подальшому розкрилася роль таких сполук у моделюванні ферментів. Краун-ефіри стали першими синтетичними аналогами природних речовин, що здійснюють перенесення іонів лужних металів крізь біологічну мембрану, — так званих іонофорів, які діють за тим самим принципом, що і краун-ефіри, хоча й мають більш складну структуру. Природні переносники катіонів у клітинах відносять до класу перемикальних іонофорів. Потрапивши всередину клітини, вони під впливом певних факторів вивільняють катіон і одразу ж повертаються за наступним. Швидкість таких човникових операцій може сягати кількох тисяч за секунду, причому нерідко вони відбуваються проти градієнта концентрації.

Краун-ефіри і криптанди виявилися перспективними речовинами для медицини, як

засоби лікування металодефіцитних і металонадлишкових станів. У лабораторії Жан-Марі Лена цей напрям досліджень швидко розростався, всебічно вивчалися аспекти взаємодій «гість — господар», і з часом сформувалася нова галузь науки, яку Лен назвав супрамолекулярною хімією.

Що ж таке супрамолекулярна хімія? Лен визначив її як «хімію поза межами молекули, що вивчає структуру і функції асоціацій двох і більше хімічних частинок, утримуваних разом міжмолекулярними силами». Класична хімія досліджує структуру, властивості й перетворення окремих молекул і має справу з реакціями, в яких відбуваються розриви й утворення валентних зв'язків. Об'єктом вивчення супрамолекулярної хімії є переважно невалентні взаємодії: водневий зв'язок, електростатичні взаємодії, гідрофобні сили, тобто структури «без зв'язку». Як відомо, енергія невалентних взаємодій на 1–2 порядки нижча за енергію валентних зв'язків. Проте, якщо таких зв'язків багато, вони уможливають утворення асоціатів, міцних і разом з тим здатних гнучко змінювати свою структуру. Саме поєднання міцності і здатності до швидких і зворотних змін є характерною властивістю всіх біологічних молекулярних структур: нуклеїнових кислот, протеїнів, ферментів, переносників частинок.

За короткий час супрамолекулярна хімія розвинулася в нову потужну галузь знань. Одним із найважливіших її напрямів став синтез сполук, здатних утворювати комплекси типу «гість — хазяїн» з органічними молекулами. Це потрібно для розділення і очищення органічних речовин, їх активації, створення лікарських препаратів нового покоління та вирішення безлічі інших наукових і прикладних завдань. Учені вже синтезували і вивчили багато складних структур і різновидів молекулярного розпізнавання, у перспективі — керування синтезом нуклеїнових кислот і матричним синтезом протеїнів. Хіміки створили молекулярні ансамблі, що здатні змінювати свою просторову будову залежно від кислотно-лужного стану середовища. У недалекому майбутньому на їх основі можна очікувати появу напівпро-



Візит українських учених до Страсбурзького університету. Зліва направо: чл.-кор. НАН України В.І. Кальченко, академік НАН України С.А. Андронати, проф. Ж.-М. Лен, академік НАН України В.П. Кухар. 2008 р.

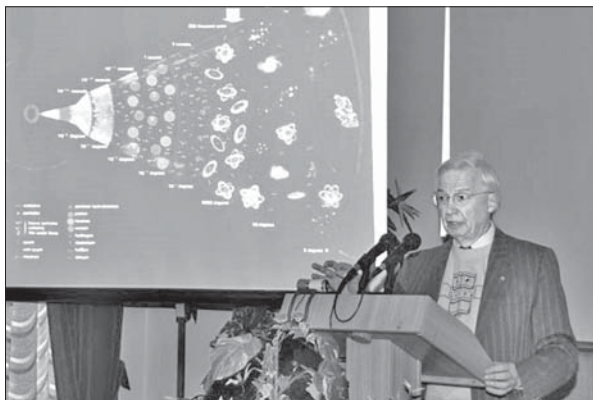
відників нового покоління. Супрамолекулярна хімія відкриває широкі можливості для розроблення нових нанорозмірних матеріалів із заздалегідь заданими фізичними, хімічними, біологічними властивостями.

У 1987 р. дослідження Жан-Марі Лена, Дональда Крама і Чарлза Педерсена було відзначено Нобелівською премією з хімії «за розроблення і застосування молекул зі структурно специфічними взаємодіями з високою селективністю».

У 1970 р. Лен став повним професором Страсбурзького університету. У 1972 і 1974 р. як запрошений професор Гарвардського університету читав лекції і керував науковим проектом. Ця співпраця тривала до 1980 р. Починаючи з 1976 р. Лен зацікавився ще одним напрямом досліджень у галузі штучного фотосинтезу, запасання і хімічного перетворення сонячної енергії. У 1979 р. він очолив лабораторію в Колеж де Франс і з того часу розподіляє свої зусилля між цією паризькою лабораторією і Інститутом супрамолекулярної науки та інженерії (Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires), який французький уряд організував при Страсбурзькому університеті з метою розвитку започаткованого Леном напряму супрамолекулярної хімії.



Зустріч у Президії НАН України. Зліва направо: координатор програми SupraChem д-р О. Варнек, проф. Ж.-М. Лен, президент НАН України академік Б.Є. Патон, віце-президент НАН України академік А.Г. Наумовець, директор бюро CNRS Франції в Москві В. Майєр. Київ. 2009 р.



Лекція Жан-Марі Лена на відкритті Фестивалю науки. Київ. 14 травня 2009 р.

Після здобуття Нобелівської премії Жан-Марі Лен не став спочивати на лаврах. Він змінив спрямування своїх досліджень і зміг досягти помітних успіхів у абсолютно новій сфері. Мета багатьох біохімічних і фармакологічних дослідів — відшукати з безлічі речовин найефективнішу. У середині 90-х років Лен запропонував незвичний підхід до пошуку біологічно активних сполук. Він показав, що замість традиційних методик комбінаторної хімії, які передбачають сотні експериментів з пошуку найоптимальнішого варіанта, можна обійтися всього кількома дослідями і при цьому надійно

визначити, яка речовина найбільш ефективно, скажімо, блокує фермент. Для цього треба використовувати не самі інгібітори, а їхні попередники, тобто реагенти, з яких їх синтезують. Основна вимога — синтез інгібітора з попередника має бути оборотним. Жан-Марі Лен назвав новий спосіб динамічною комбінаторною хімією.

Цей напрям наближає вчених до розуміння того, як саме відбуваються хімічні процеси в живій природі. У клітині одночасно є безліч реагентів, які, на відміну від лабораторних синтезів, ніхто не очищує і не ізолює від сторонніх речовин. Можна припустити, що необхідні сполуки утворюються самі собою в результаті оборотних реакцій за схемою динамічної комбінаторної хімії.

Жан-Марі Лен має давні й добрі зв'язки з українською наукою. У 1992 р. його було обрано іноземним членом Національної академії наук України за спеціальністю «органічна хімія». Завжди відстоюючи ідею інтернаціональності науки і необхідності якомога ширшого спілкування вчених заради наукового пошуку, Жан-Марі Лен був одним із організаторів і справжнім натхненником міждисциплінарної міжнародної програми «Супермолекулярні системи в хімії та біології» (SupraChem), яка тривала з 2005 по 2012 р. і об'єднала понад 30 наукових центрів Франції, Німеччини, України і Росії. У роботі української секції SupraChem було задіяно шість академічних установ (Інститут органічної хімії, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна, Інститут фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського, Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського, НТК «Інститут монокристалів») і три національні університети (Київський імені Тараса Шевченка, Львівський імені Івана Франка та Львівська політехніка).

У травні 2009 р. під час візиту до Києва Жан-Марі Лен узяв участь у V Міжнародному симпозіумі SupraChem та у відкритті Фестивалю науки й прочитав лекцію «Від матерії до життя: Хімія? Хімія!», присвячену еволюції

Всесвіту і тому, як утворювалися надскладні структури живих організмів.

Цікавий епізод трапився під час відвідання Жан-Марі Леном Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна. Після огляду Інституту та музею О.В. Палладіна відбувся неформальний семінар за участю молодих науковців. Директор Інституту академік НАН України С.В. Комісаренко розповів про дослідження, які можна було б віднести до «супрамолекулярної біохімії», тривала плідна дискусія. Аж раптом Сергій Васильович згадав: «До речі, у 1974 р. я був у Вашому Інституті хімії природних сполук у Gif-sur-Yvette, де проводив мас-спектрометричний аналіз фосфонатів. Я мав зустріч і довгу бесіду з тодішнім директором Інституту відомим французьким біохіміком Едгаром Ледерером (Edgar Lederer). Він розпитував мене про науку в СРСР, а потім сказав: «Я був знайомий із засновником Вашого Інституту академіком Палладіним, і він навіть пропонував мені перед війною посаду завідувача кафедри біохімії в Одеському університеті. На щастя, я відмовився». Жан-Марі Лен посміхнувся і відповів: «Ви бачили мою дружину, яка подорожує зі мною. Так це – донька Едгара Ледерера».

Потім нобелівський лауреат відвідав Одесу, де ознайомився з роботою науковців Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України. Цей візит став своєрідною даниною пам'яті його однодумця з розвитку супрамолекулярної хімії академіка Олексія Всеволодовича Богатського — одного з основоположників цього напрямку науки в колишньому СРСР. Під час свого перебування в Одесі у місцевому Будинку вчених Лен виступив з лекцією «Від молекулярної до супрамолекулярної хімії в напрямку адаптивної хімії».

У вересні 2010 р. професор Жан-Марі Лен знову завітав до України, цього разу до Львова. Він узяв участь у роботі III Міжнародної літньої школи «Супермолекулярні системи в хімії та біології» і виступив з доповіддю на Міжнародній конференції «Складні рідини: сучасні тенденції в дослідженнях та застосуванні», що проходила під егідою Європейської та Япон-



Відвідання проф. Ж.-М. Леном Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Дискусія з академіком НАН України С.В. Комісаренком. Травень 2009 р.



Під час візиту до Одеси. На передньому плані: проф. Жан-Марі Лен з дружиною і академік НАН України С.А. Андронаті. 2009 р.

ської груп молекулярних рідин (співорганізатори — Інститут фізики конденсованих систем НАН України та Львівський національний університет імені Івана Франка).

Ще один візит нобелівського лауреата до Львова відбувся у вересні 2012 р. За поданням ученої ради Національного університету «Львівська політехніка» Жан-Марі Лену було присвоєно почесне звання *doctor honoris causa*.



Виступ Жан-Марі Лена у Львівському національному університеті імені Івана Франка. 9 вересня 2010 р.



Ректор Львівської політехніки проф. Ю.Я. Бобало вручає диплом почесного доктора проф. Жан-Марі Лена. Львів. 25 вересня 2012 р.

Нагадаємо окремі фрагменти лекції нобелівського лауреата Жан-Марі Лена «Від матерії до життя: Хімія? Хімія!»*.

Усе почалося з Великого вибуху. Це — народження нашого Всесвіту. Космологи кажуть, що Великий вибух стався 13,7 млрд років тому. Спочатку була лише енергія — жодної хімії,

* За матеріалами конспекту лекції, записаної Д. Мокриком і опублікованої на інтернет-порталі ZAXID.NET. — http://zaxid.net/news/showNews.do?mozhlivokogos_shokuye_te_shho_ya_skazhu_nobelivskiy_laureat_z_himiyi_zhanmari_len&objectId=1110876.

тільки фізика. Фізика панувала на початку Всесвіту. Коли Всесвіт почав розширюватися, він поступово охолоджувався. В міру того, як він ставав холоднішим, спочатку з'явилися атоми, які з подальшим охолодженням почали з'єднуватися між собою у молекули. З цього і почалася хімія.

Далі, завдяки складним процесам, які ми лише намагаємося зрозуміти, але одного дня обов'язково зрозуміємо, молекули ставали дедалі складнішими і складнішими. І на певному етапі на Землі виникло життя, тобто почалася еволюція.

Еволюція живих організмів зумовила появу мислячого живого організму. Прості форми життя еволюціонували до рівня надзвичайно складного стану матерії — до розумної істоти, до людини. Однак я хотів би підкреслити, що ми, люди, не є кінцем еволюції. Еволюція триватиме ще багато-багато років, і людська сутність зміниться, я в цьому переконаний. Можливо, когось шокує те, що я скажу, але я вважаю, що через 10 тис. років, звісно, якщо ми не висадимо планету в повітря, ми дуже змінимося.

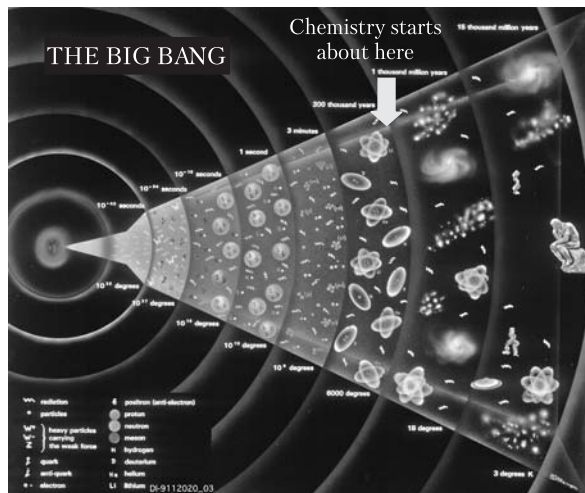
Ми можемо стверджувати, що матерія розвивалася завдяки інформації. Поступово ускладнюючись, матерія ставала дедалі більш «інформованою». Як же це відбулося? Яким чином з неживої матерії, що наповнювала Всесвіт, виникла матерія, здатна осмислювати цей Всесвіт? Відповідь на це запитання ми знаємо: завдяки самоорганізації, яка деякою мірою ґрунтувалася на силі тяжіння та електромагнетичних силах. Самоорганізація — це рушійна сила Всесвіту, певний космічний імператив. Самі закони Всесвіту, за якими він функціонує, просто не дозволяють уникнути самоорганізації. І покладаючись на цей імператив, ми можемо стверджувати, що на певному етапі жива і розумна матерія має виникнути у Всесвіті. Тому не виключено, що навколо нас є інші живі організми — Всесвіт наповнений мільярдами планет, і щось живе на якихось із них мусить бути.

Отже, перед тим, як виникло життя, завдяки самоорганізації мала відбуватися еволюція неживої матерії — адже якщо б матерія не

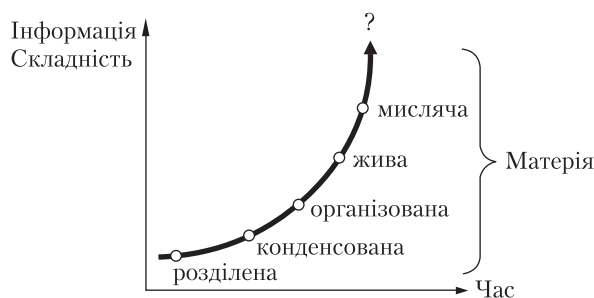
ставала щоразу складнішою, то життя ніколи не могло б виникнути. Це твердження дає нам змогу узагальнити дарвінівську концепцію еволюції на неживу матерію. Власне, хімія дозволяє об'єднати ці дві еволюції в один науковий розділ, адже хімік вивчає структури і перетворення як живої, так і неживої матерії. Зокрема, молекулярна хімія досліджує питання організації молекулярних структур і те, як ця організація відбувається.

Особливо потужною молекулярна хімія стала після того, як Роберту Вудворду і Альберту Ешенмозеру вдалося синтезувати вітамін B₁₂. Після цього прориву молекулярна хімія розвивалася надзвичайно швидко. Одне з головних завдань, які постали перед нею, полягало в тому, щоб зрозуміти, як молекули розпізнають одна одну для того, щоб взаємодіяти — адже одні молекули між собою взаємодіють, а інші — ні. Це добре ілюструє діяльність «клітин-убивць» у людському організмі, які повинні розпізнавати «погані» клітини, скажімо, ракові, і знищувати їх. При цьому їм не можна чіпати здорові клітини, оскільки це було б згубно для всього організму. Яким же чином вони це роблять? Відповідь на це запитання відкриє величезні можливості у боротьбі з хворобами. Процеси розпізнавання між молекулами вивчає супрамолекулярна хімія — сфера моєї діяльності. І тут рівень складності надзвичайно високий. Можна говорити, що супрамолекулярна хімія — це свого роду молекулярна соціологія: окремі люди — це молекули, а суспільство — це взаємозв'язки між ними.

Завдяки супрамолекулярній хімії ми можемо зрозуміти, наприклад, як відбувається зв'язок у молекулі ДНК. Відомо, що ДНК складається з чотирьох хімічних сполук, що несуть інформацію, — аденіну, гуаніну, тиміну і цитозину. При цьому аденін взаємодіє лише з тиміном, а гуанін — лише з цитозином. Саме завдяки інформації аденін автоматично знаходить собі до пари тимін, а гуанін — цитозин. Найпростіше пояснення того, як передається ця інформація, запропонував Еміль Фішер у своїй концепції «замка і ключа»: молекули мають підходити одна до одної, як ключ до замка.



Еволюція Всесвіту



→ Еволюція матерії під впливом інформації

Отже, оскільки супрамолекулярна хімія вивчає процеси розпізнавання і передавання інформації між молекулами, вона має велике прикладне значення. Наприклад, при виробництві ліків вона дає змогу зрозуміти, як зробити, щоб активна хімічна сполука подіяла саме так, як потрібно, і у потрібному місці. Вона також дозволяє проводити горизонтальний перенос генів: у разі, якщо та чи інша клітина має пошкоджений генний набір, ми можемо ввести в неї новий, здоровий ген. Для цього нам потрібно знати, які саме молекули пропускає клітинна мембрана і чому.

Сьогодні можна стверджувати, що саме розпізнавання, тобто передача інформації, керувала самоорганізацією — рушійною силою еволюції неживої матерії. Можна також стверджувати, що хімічні системи є інформаційними системами, що вони є запрограмованими — і це

дуже важливо для розвитку електронних технологій. Сучасні комп'ютери побудовано на основі мікрочипів, які намагаються зробити все меншими й меншими. Однак на певному етапі зробити їх меншими вже буде неможливо, і продовжувати цей розвиток можна буде завдяки хімічним сполукам, що передають інформацію. На основі здатності молекул самоорганізовуватися можна буде створювати чипи, які збиратимуться і розбиратимуться самостійно. Інакше кажучи, ми зможемо дозволити предмету самостійно себе створювати. Зрештою, людський мозок — це також комп'ютер, найпотужніший із відомих науці, і він працює саме на принципі самоорганізації. А майбутнє комп'ютерного розвитку має полягати не в тому, щоб робити речі меншими, а в тому, щоб робити їх складнішими.

Багато людей у світі готові опиратися по-дібному науковому прогресу. Проте знання, наука — це Прометей, що подарував людству вогонь, і ми не можемо повернути цей вогонь назад. Те, що ми знаємо — ми знаємо, і тому науку неможливо спинити. Наука виникла тоді, коли Єва скуштувала заборонений плід пізнання — і в майбутньому древо знань дасть нам контроль над власною долею. Я вірю, що ми дізнаємося таємниці Всесвіту. Я вірю, що багато хто з присутніх тут зробить у це свій внесок.

За матеріалами нобелівської лекції та автобіографії Жан-Марі Лена на сайті Нобелівського комітету <http://www.nobelprize.org/>

Заступник головного редактора журналу О.О. МЕЛЕЖИК