

ДРОБОТ

Людмила Борисівна — доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії сигнальних механізмів клітини Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України



ПРОТЕЇНИ: ВІД НАРОДЖЕННЯ ДО СМЕРТІ

ІХ Парнасівська конференція з біохімії та молекулярної біології

З 29 вересня по 2 жовтня 2013 р. в Єрусалимі (Ізраїль) проходила ІХ Парнасівська конференція з біохімії та молекулярної біології «PROTEINS: from Birth to Death», під час якої, як випливає з назви конференції, було розглянуто ключові аспекти структури і функцій протеїнів, починаючи від їх синтезу на рівні трансляції і закінчуючи їхньою деградацією.

Становлення і розвиток біохімічної науки на теренах етнічних українських земель тісно пов'язані з низкою непересічних особистостей, чільне місце серед яких посідає професор Якуб Кароль Парнас (Jakub Karol Parnas).

Яків Оскарович (як називали видатного вченого-біохіміка за радянських часів), людина складної і незвичайної долі, народився в 1884 р. в селі Мокряни поблизу Тернополя у польсько-єврейській родині. У різні періоди свого життя він був підданим трьох різних країн, пережив дві світові війни.

Львівська гімназія, хімічне відділення Політехнікуму в Шарлоттенбурзі, хімічний відділ природничого факультету Мюнхенського університету, стажування з біохімії у Страсбурзі, Цюриху і Кембриджі, докторський ступінь у Мюнхені (1907), асистент (1908–1914), а потім доцент (1914–1916) на медичному факультеті Страсбурзького університету, професор Варшавського університету (з 1916 р.), професор і директор Інституту медичної хімії Львівського університету/медичного інституту (з 1921 по 1941 р.) — такими були основні віхи передвоєнного періоду життя Я. Парнаса.

У 1939 р., згідно з пактом Молотова — Ріббентропа, Польщу було поділено між Німеччиною і СРСР. До Львова ввійшла Червона Армія. У бібліографічному нарисі про Якуба Парнаса російський біофізик Симон Шноль зазначає: «У Парнаса був вибір: він ще міг поїхати до Лондона або в Нью-Йорк, його б відпустили. Популярність його була міжнародною. Проте Парнас залишився у Львові. Він вважав неможливим кинути своїх учнів і

співробітників, кафедру, інститут, створений ним завод фармпрепаратів».

У перші дні Великої Вітчизняної війни Я. Парнаса разом із дружиною вивезли до Києва, а звідти евакуювали до Уфи, де він почав працювати над «оборонною» тематикою в Інституті біохімії АН УРСР. У 1942 р. Якуба Парнаса було обрано дійсним членом Академії наук СРСР. А коли в 1943 р. у війні позначився перелом, академіка Я. Парнаса викликали до Москви. Там він стає одним із засновників щойно створеної Академії медичних наук СРСР, фундатором і першим директором Інституту біологічної і медичної хімії АМН СРСР, організатором власної Лабораторії фізіологічної хімії, в якій разом із найближчими співробітниками продовжив дослідження з біохімії вуглеводів.

Де б не працював Я. Парнас, він вражав колег своєю ерудицією, широтою і глибиною постановки проблем, винятковою здатністю до теоретичних узагальнень великого масштабу. Його було нагороджено орденом Леніна та Сталінською премією. Наприкінці 40-х років учений зі світовим ім'ям став одним із мільйонів жертв сталінського терору. В день його народження 28 січня 1948 р. Якуба Парнаса було заарештовано, а наступного дня під час першого ж допиту в тюрмі на Луб'янці він помер чи то від серцевого нападу, чи то від діабетичної коми. Так трагічно обірвалося життя ймовірного претендента на Нобелівську премію...

Основні наукові праці Я. Парнаса присвячені вивченню обміну вуглеводів у тканинах та ензиматичних процесів, що лежать в основі м'язового скорочення. Головне досягнення біохімії першої половини ХХ ст. — з'ясування природи і «біологічного змісту» анаеробного перетворення вуглеводів — увійшло в історію під іменами основних дослідників цього процесу: Мейергофа — Ембдена — Парнаса. Крім того, Я. Парнасу належить відкриття фосфорулізу глікогену (процесу розщеплення глікогену за участю фосфорної кислоти). Серед напрямів наукових досліджень, що проводилися під керівництвом Я. Парнаса, слід також відзначити дослідження обміну похідних пу-



Якуб Кароль Парнас

рину та особливостей їх метаболізму при діабеті, дослідження особливостей метаболізму стереоізомерних молочних кислот в організмі. Він першим у світі в біохімічних дослідженнях використав радіоактивні ізотопи фосфору.

З розпадом Радянського Союзу і здобуттям Україною незалежності склалися сприятливі політичні умови, і за ініціативою Польського і Українського біохімічних товариств було започатковано двосторонні українсько-польські Парнасівські конференції із сучасних проблем біохімії, клітинної та молекулярної біології, перша з яких відбулася в 1996 р. у Львові. З того часу конференції проводилися раз на 2 роки по чергово в Україні й Польщі. Успішність періодичних зустрічей учених двох країн визначила трансформування Парнасівських конференцій у формат міжнародних із широким представництвом науковців з різних країн. Важливою віхою в цьому процесі стало залучення Ізраїльського товариства з біохімії та молекулярної біології до підготовки та проведення Парнасівських конференцій. Уперше це сталося у Варшаві 27–31 серпня 2011 р.

Цьогорічна ІХ Парнасівська конференція «Proteins: from Birth to Death» відбулася в Єрусалимі з 29 вересня по 3 жовтня на базі ізраїльського Інституту сучасних досліджень

(Institute of Advanced Studies of the Hebrew University). У Конференції взяли участь понад 200 вчених із 12 різних країн (Ізраїлю, Польщі, України, США, Великої Британії, ФРН, Швейцарії, Бразилії, Нідерландів, Угорщини, Греції та Росії), серед яких були 2 лауреати Нобелівської премії — А. Йонат (Ada E. Yonath) і А. Чехановер (Aaron Ciechanover).

Під час урочистого відкриття Конференції з привітаннями та побажаннями плідної роботи до учасників заходу звернулися представник Ізраїльського товариства з біохімії та молекулярної біології **Міхаель Села** (Michael Sela), президент Польського біохімічного товариства **Анджей Джугай** (Andrzej Dzugaj), президент Українського біохімічного товариства **Сергій Комісаренко** та генеральний секретар FEBS **Ізраель Пехт** (Israel Pecht).

Великий інтерес викликала пленарна лекція **Артура Горвіча** (Arthur L. Horwich) з Єльського університету (США), присвячена аналізу кінетичних закономірностей та механізмів участі молекулярних шаперонів у процесі згортання протеїнів з формуванням їх нативної конформації та ролі неправильно згорнутих поліпептидів у дегенерації моторних нейронів на моделі мишей, трансгенних за мутантною формою Cu/Zn-супероксиддисмутази.

Особливості структурної біології пухлинного супресора p53 та його інгібіторів MDM2/X як мішеней для розроблення фармакологічних препаратів скерованої дії було детально проаналізовано у пленарній доповіді **Алана Фершта** (Alan Fersht) з Кембриджського університету (Велика Британія).

У пленарній доповіді **Олександра Влодавєра** (Alexander Wlodawer) з Національного інституту раку (США) йшлося про рослинні протеїни з антипухлинними властивостями, зокрема про двох представників родини β-трилісника, що поєднують у собі властивості інгібітора протеаз з активністю лектинів.

Згідно з науковою програмою, подальша робота Конференції здійснювалася за секціями, тематика яких відповідає найактуальнішим напрямкам досліджень у галузі біохімії та молекулярної біології.

На першій секції *«Посттранскрипційна регуляція»* було проаналізовано роль mTOR/S6K-сигнального шляху в регулюванні трансляції, значення міжмолекулярних взаємодій, опосередкованих новими зв'язувальними партнерами S6K, у контролі її функціональної активності, можливість функціонування ідентифікованої авторами (**Валерій Філоненко**, Україна) нової форми S6Kβ як протоонкогена. **Егуд Разін** (Ehud Razin) з Єврейського університету Єрусалима навів дані стосовно участі фосфорильованої форми лізінової tРНК-синтетази (LysRS) у сигнальному каскаді, що спричинює продукування динуклеотиддіаденозинтетрафосфату (Ap4A) і, як наслідок, посилення активності транскрипційного фактора МІТФ, залученого до контролю виживання клітин та диференціювання. У доповіді співробітниці Єврейського університету Єрусалима **Гермони Сорег** (Hermona Soreq) йшлося про можливість модулювання гіпертензії і відчуття страху через конкуренцію цетилхолінестерази з іншими мішенями мікроРНК-608, специфічної для приматів. **Яір Аргон** (Yair Argon) з Пенсильванського університету розповів про роль протеїндисульфідізомерази A6 у послабленні сигналювання, залежного від сенсора стресу ендоплазматичного ретикулу, ензиму IRE1α; **Керен Деміштейн-Зогарі** (Keren Demishtein-Zohary) з Університету Людвіга-Максиміліана (Німеччина) — про важливість мотиву GxxxG протеїнового комплексу TIM23 внутрішньої мембрани мітохондрій у транслокації протеїнів до матриксу.

Роботу другої секції *«Взаємодії РНК — протеїни»* було присвячено рентгеноструктурним дослідженням фактора елонгації 1A2 як бази-су для розуміння динаміки його взаємодій з GDP/GTP, tРНК та 80S-рибосомою (**Борис Негруцький** з Інституту молекулярної біології і генетики НАН України); механізм формування функціонального комплексу AaRS-tRNA, в основу яких покладено взаємодії на короткій і довгій відстанях, що діють у тандемі (**Марк Сафро** (Mark Saftro) з ізраїльського Інституту Вейцмана); 3D-моделюванню структури комплексу протеїн — РНК (**Януш Буй-**



Учасники ІХ Парнасівської конференції з біохімії та молекулярної біології «PROTEINS: from Birth to Death». Єрусалим, Ізраїль. 2013 р.

ницький (Janusz M. Ujnicki) з Університету Адама Міцкевича, Польща); природним генетичним варіаціям, що визначають схильність до агрегації/токсичності за хвороби Хантінгтона на моделі *C. elegans* (**Талі Гідалевич** (Tali Gidalevitz) з Університету Дрекселя, США).

У доповідях, виголошених на третій секції «**Транспорт протеїнів і модифікації**», було зацентовано увагу на можливості N-глікозилування протеїнів у Archaea (**Джеррі Ейчлер** (Jerry Eichler) з ізраїльського Університету Бен-Гуріона); ролі гептамерного протеїнового комплексу COP1 в механізмах контролю транспорту мРНК до мітохондрій (**Джеффри Герст** (Jeffrey E. Gerst), Університет Бен-Гуріона); послідовності еволюційних подій, що забезпечили можливість подвійної локалізації фумарази дріжджів — у мітохондріях та в цитозолі (**Офрі Пінс** (Orhgy Pines) з Єврейського університету Єрусалима); молекулярних механізмів розвитку діабетичної нефропатії (**Нана Войтенко** з Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України).

Особливий інтерес у учасників Конференції викликали доповіді четвертої секції «**Згор-**

тання і неправильне згортання протеїнів». **П'єр Голубінофф** (Pierre Goloubinoff) з Університету Лозанни (Швейцарія) доповів про роль молекулярних шаперонів як ензимів, що каталітично відновлюють конформацію неправильно згорнутих поліпептидів, а **Кшиштоф Ліберек** (Krzysztof Liberek) з Університету Гданська (Польща) — про роль шаперонів у контролі процесів агрегування та дезагрегування протеїнів. Інформацію щодо структурних досліджень РНКаз Н і споріднених ензимів навів **Марцин Новотний** (Marcin Nowotny) з Міжнародного інституту молекулярної і клітинної біології (Польща).

У рамках п'ятої секції «**Структура протеїнів і міжпротеїнові взаємодії**» було заслухано доповіді, що стосувалися молекулярних основ розпізнавання повторів у протеїнах, схильних до агрегації, за участю шаперонової машинерії, яка включає шаперони Hsp70 і Hsp90 (**Стефан Рюдигер** (Stefan Rüdiger) з Університету Утрехта, Нідерланди); структурних і динамічних детермінант, що визначають зв'язування 17 варіантів інтерферонів І типу людини з одними й тими самими рецепторами

поверхні клітин, та функціональних наслідків ліганд-рецепторної взаємодії (**Гідеон Шрейбер** (Gideon Schreiber) з ізраїльського Інституту Вейцмана); структурних основ взаємодії пептидів з протеїнами (**Ора Фурман** (Ora Furman) з Єврейського університету Єрусалима); застосування підходів структурної маспектроскопії для з'ясування закономірностей алостеричного регулювання функції протеїнів (**Амнон Горовіц** (Amnon Horovitz) з Інституту Вейцмана); підходів інженерії протеїнів для функціонального аналізу мультиспецифічних протеїнів (**Амір Агароні** (Amir Aharoni) з Університету Бен-Гуріона, Ізраїль).

На шостій секції «**Фокус на мембранні протеїни**» було розглянуто проблеми механізмів редокс-регулювання імпорту протеїнів у мітохондрії (**Костас Токатідіс** (Kostas Tokatidis), Університет Глазго, Велика Британія); переносу електронів і протонів у мембранній формі цитохрому *bc1* (**Артур Осичка** (Artur Osyczka), Ягеллонський університет, Польща); регулювання калієвих каналів мітохондрій та їх функціональної ролі (**Адам Шевчик** (Adam Szewczyk), Інститут експериментальної біології імені Ненцького, Польща); молекулярних основ ензиматичної адаптації до холоду на моделі біофізичних досліджень пептидилпролілізомераз бактерій і людини (**Лукаш Яремко** (Lukasz Jaremko), Інститут Макса Планка, Німеччина); ролі інтегринів у міграції клітин гліоми C6, залежної від шляхів RhoA/ROCK і Rac/PAK (**Павел Поморський** (Paweł Pomorski), Інститут експериментальної біології імені Ненцького, Польща).

Сьому секцію «**Протеїни – від функції до терапії**», на якій головував президент Українського біохімічного товариства Сергій Комісаренко, було присвячено аналізу функціонування окремих протеїнів в умовах патологій різного генезису та їх використання як мішеней для терапевтичного втручання. У доповідях науковців з Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України йшлося про механізми формування фібринового згустка та використання антитіл проти специфічних центрів полімеризації фібрину для діагностики стану системи

зсідання крові, а також як антитромботичних препаратів (**Едуард Луговської**); роль нікотинових ацетилхолінових рецепторів в імунній відповіді та розвиток нейродегенеративних захворювань (**Марина Скок**); участь адаптерних/штурвальних протеїнів у канцерогенезі (**Людмила Дробот**). Було заслухано також дві короткі доповіді вчених з Ізраїлю щодо регулювання 20S-протеасоми за участю протеїнів, залучених у відповідь на стрес (**Міхал Шарон** (Michal Sharon) з Інституту Вейцмана), та впливу водного клітинного оточення на процеси згортання протеїнів і міжпротеїнові взаємодії (**Шагар Сукеник** (Shahar Sukenik) з Єврейського університету Єрусалима).

На восьмій секції «**Moonlighting proteins – протеїни з множинними функціями**» під керівництвом голови Польського біохімічного товариства Анджея Джугая було заслухано доповіді, в яких було розглянуто питання неоморфних множинних функцій протеїнів з неупорядкованою структурою TRPP/P25 (**Джудіт Оваді** (Judith Ovadi) з Інституту ензимології Угорської академії наук); партнерів глюкокінази, що визначають її локалізацію й функцію (**Лоран Агіус** (Loganne Agius) з Інституту клітинної медицини Університету Ньюкасла, Велика Британія); можливих функцій альдолази і фруктозо-1,6-бісфосфатази поза механізмами регулювання метаболізму вуглеводів (**Даріуш Ракус** (Dariusz Rakus) з Вроцлавського університету, Польща).

Тематика доповідей заключної, дев'ятої секції «**Новітні підходи**» включала аналіз механізмів регулювання функціональної активності убіквітинових рецепторів через аутоубіквітилювання на моделі структури убіквітильованого Rpn 10 (**Галі Праг** (Gali Prag), Університет Тель-Авіва, Ізраїль); механічних сил, що визначають функціонування рибосоми у процесі протеїнового синтезу як молекулярного мотора (**Аріель Каплан** (Ariel Kaplan), Ізраїльський інститут технологій); використання новітніх NMR-підходів для візуалізації подій на молекулярному рівні (**Джордан Хілл** (Jordan Chill), Університет Бар-Ілана, Ізраїль); ролі убіквітильованих протеїнів у скеровуван-

ні зв'язувальних партнерів з невпорядкованими «хвостами» до протеасомної деградації (**Андреас Матушек** (Andreas Matousheck), Техаський університет, США).

На Конференції ефективно працювали також постерні сесії, на яких переважно молоді науковці представили 42 доповіді з Польщі, 17 — з України, 6 — з Ізраїлю, по одній — зі Швейцарії, Греції та Росії.

Церемонія закриття IX Парнасівської конференції відбулася у приміщенні Ізраїльської академії наук та мистецтв під головуванням президента Академії професора **Рут Арнон** (Ruth Arnon). Із заключною пленарною доповіддю, присвяченою зародженню протеїнів

на рибосомах та шаперонній активності компонентів трансляційної машинерії (за результатами кристалографічних досліджень), виступила лауреат Нобелівської премії з хімії 2009 р. **Ада Йонат**.

Загальний аналіз 17-річного досвіду проведення Парнасівських конференцій свідчить про актуальність їхньої проблематики, високий міжнародний авторитет учених, що беруть у них участь, та необхідність подальшого розширення міжнародного формату. Наступну, X Парнасівську конференцію заплановано провести в 2015 р. в Україні (м. Київ) із широким залученням як провідних учених, так і молодих науковців із різних країн світу.