

## ЛЮДИ ВІД МОЛЕКУЛ

*Пам'яті професора Рассела Дуліттла, професора Едуарда Луговського та їхньої дружби, що пережила їх обох*

*В. О. ЧЕРНИШЕНКО*

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ; електронна пошта:  
*bio.cherv@gmail.com*

*Пригадуючи Едуарда Луговського та Рассела Дуліттла ми наводимо декілька епізодів їхнього життя та наукової праці. Рассел Дуліттл, американський біохімік, та його друг і колега український вчений Едуард Луговський присвятили свої наукові життя вивченню структури і функцій фібрин(оген)у та об'єднали свої зусилля у виявленні нового механізму міжмолекулярних взаємодій молекул фібрину через суперспіральну область. Результати їхньої спільної роботи та дискусій викладено в статті «Сайт фібрину В $\beta$ 125-135, який бере участь у латеральній асоціації протофібрил». Суттєва частина публікації присвячена поезії Едуарда Луговського, яка надихала обох учених на працю та життя. Тут ми наводимо спогади про їхню співпрацю, їхні листи, надіслані один одному, фрагменти рукописів та спільну фотографію Рассела Дуліттла і Едуарда Луговського.*

*К л ю ч о в і с л о в а: Луговської, Дуліттл, фібриноген, полімеризація фібрину, суперспіральна область.*

*К e y w o r d s: Lugovskoi, Doolittle, fibrinogen, fibrin polymerization, coiled coil region.*

Статтю «Сайт фібрину В $\beta$ 125-135, який бере участь у латеральній асоціації протофібрил» опубліковано в Українському Біохімічному журналі [1]. У ній наведено грандіозні наукові дані, інтерпретація яких є фінальним прикладом гармонійної співпраці між двома видатними вченими. Один є головним автором цієї статті, а інший - співавтором, що залишався поза нашим полем зору. Обидва присвятили життя вивченню важливої проблеми зсідання крові та пішли у вічність у 2019 році.

Професор Рассел Дуліттл із університету Каліфорнії (Сан-Дієго, США) був найбільш відомий завдяки його важливій роботі щодо секвенування поліпептидних ланцюгів фібриногену [2]. Він був одним із

тих, хто відкрив комплементарні сайти полімеризації фібрину «А»:«а» та «В»:«b» та характер їх взаємодії [2, 3]. Роботи Рассела Дуліттла щодо кристалічної структури фібриногену та його протеолітичних фрагментів є основою наших уявлень про властивості цієї молекули [4].

Професор Едуард Луговської присвятив своє життя Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (Київ, Україна). Він успішно інтегрував вивчення структури фібриногену й фібрину, розпочаті під керівництвом Володимира Беліцера, із їх дослідженням за ідеєю професора Сергія Комісаренка з використанням високоспецифічних моноклональних антитіл, створивши наукову школу вивчення гемостазу [5]. Його роботи із використанням моноклональних антитіл дозволили виявити надзвичайно важливі сайти полімеризації фібрину, зокрема важливий сайт полімеризації у фрагменті 12–46 В $\beta$ -ланцюга фібриногену (сайт «С») [6]. Застосування високоспецифічних моноклональних антитіл до фібриногену, фібрину та його фрагментів дозволило йому розробити високоточні діагностичні тест-системи для раннього визначення ризику внутрішньосудинного тромбоутворення [7].

За майже 30 років наукової діяльності, цих двох видатних учених об'єднувала тепла дружба, яка зміцнилася після кількох зустрічей, що особливо можна побачити в листах, які вони писали одне одному. Живучи та працюючи на протилежних сторонах планети, Едуард і Рассел обговорювали та обдумували багато питань разом. Перш за все вони зосередилися на чарівній молекулі їхнього життя – фібриногені – ось що було головним об'єктом їхніх наукових досліджень.

Деякі з їхніх розмов було збережено на сторінках зошита, що можуть бути свідками наукового діалогу між рівними умами (рис. 1). Влітку 2009 року Едуард Луговської був в гостях у Рассела Дуліттла і його дружини Френсіс у їх Каліфорнійському бунгало (рис. 2). Том Торнтон – зять Едуарда Луговського – згадує, як двоє маститих науковців вели безперервні дискусії. Навіть у мальовничому Ла-Хоя, заходячи в океан для купання, вони не припиняли своїх розмов і дві голови – одна сива і ще одна майже лиса – гойдалися в океанських хвилях, не припиняючи обмінюватися думками про роль суперспіральної області фібриногену в самоскладанні сітки фібрину.

В результаті їхнього постійного діалогу саме цей регіон молекули фібриногену було обрано об'єктом особливої уваги обох учених. Під час зустрічі в Каліфорнії, Рассел Дуліттл презентував своєму другу Едуарду Луговському переддрукований екземпляр його останньої статті, яка стала

підсумком його висновків щодо кристалічної структури молекули фібриногену (рис. 1). У цій статті він пояснив гнучку структуру суперспіральної області фібрин(оген)у і написав: «Взаємодії між суперспіралями в фібрині не є неможливими» [8]. Саме це речення було підкреслено жирним зеленим у екземплярі статті Едуарда, і він знав як експериментально підтвердити це припущення.

Окрім мистецтва дослідження молекулярних взаємодій, ми стали свідками й іншого чудового зв'язку між двома науковцями – мистецтва поезії. Едуард Луговської був талановитим поетом, чий вірші дуже віталися не тільки в Інституті біохімії імені Палладіна, де він ними надихав інших читати й писати вірші, а також за кордоном. Книги його коротких віршів у японському стилі хокку поширилися серед його знайомих вчених у багатьох країнах і Рассел був одним із його найбільших шанувальників. Як писав Едуард, його «вірші не претендували бути класичним хокку [...], а були певними зафіксованими формулами миттєвого враження чи відчуття» [9]. Дуже часто Рассел був одним із перших читачів віршів Едуарда, як тільки їх перекладали англійською мовою.

«Тим часом мені дуже сподобалися ваші останні хокку, вони дуже зворушливі. Мені також доводилося обмірковувати втрату давніх друзів, яких забрала доля. І я теж був великим шанувальником Одрі Хепберн», – написав Рассел після прочитання свого екземпляру книги «Momentum» Едуарда Луговського [10].

Готуючи свою останню книгу віршів, Едуард Луговської працював над англійським перекладом зі старшою дочкою Оленою та зятем Томом Торнтоном. Проте всі переклади були значною мірою редаговано його другом Расселом. Одного разу професору Дуліттлу було запропоновано вибрати, який саме варіант вірша краще включити до книги.

Він відповів: «Вибір між неогранованими і полірованими діамантами завжди важкий! Мені подобаються обидві версії хлопчика, що пролітає через калюжу. Його очі сяють в обох варіантах. Що стосується зелених хвиль, мені більше подобається версія Тома. Наскільки я можу сказати, два варіанти вірша про дівчинку та тростину її діда рівноцінні. Але обидва чудові!» [11].

Як наслідок, професора Дуліттла запросили, і він радо погодився написати передмову до останньої книги Едуарда.

«Вчені, що є поетами, досить незвичайні. Рідко одна людина володіє талантом бути видатним в обох сферах. Я мав задоволення знати лише одну

таку людину в своєму житті: Едуарда Луговського. Ми з Едуардом Луговським були друзями протягом багатьох років. Ми обидва вчені, які вивчають одне з найдивовижніших винаходів природи: зсідання крові. Те, що поезія простої людини від молекул може бути настільки зворушливою є свідченням його винятковості» [12]. Окрім блискучої передмови, Рассел Дуліттл сприяв створенню першого вірша в цій книзі, той вірш точно про нього:

"...в останньому зворушливому вірші можлива зміна порядку слів:

Оці двоє старих

Не згасили дружби вогонь

Цілий довгий життєвий шлях.» [12, 13]

Ілюстрації до книги «Momentum», і зокрема до цього вірша, були зроблені однією з дочок Едуарда Луговського – Ганною Луговською. Расселу Дуліттлу сподобалася ця ілюстрація, навіть незважаючи на той факт, що обидва справжніх друга виглядали трохи по-іншому (Рис. 3).

Між двома чоловіками поезія була природнім інструментом для розмов про гаму почуттів і спостережень, і це зробило їхню наукову комунікацію ще більш плідною. Рассел Дуліттл був зацікавлений функціями суперспіральної області фібрину [8, 14] й Едуард Луговської використавши моноклональне антитіло FnI-3C як молекулярний зонд виявив нову неоантигенну детермінанту у фрагменті B $\beta$ 118-134 саме цієї частини молекули фібриногену. Fab-фрагменти цього антитіла специфічно інгібують стадію латеральної асоціації протофібрил фібрину [15].

Перш за все, це відкриття підтвердило ідею обох професорів про участь суперспіральної області в латеральній асоціації протофібрил. Ще більш цікавим виявилось те, що епітоп у FnI-3C був захищений у молекулі фібриногену і експонувався тільки після відщеплення від нього фібринопептиду A [16].

Рассел Дуліттл був приємно здивований цим фактом і написав: «Я припускаю, що епітоп у фрагменті бета118-134 не реагує у фібриногені тому, що він може бути заблокований  $\alpha$ C-доменом до тих пір, поки не відщепиться фібринопептид A, після чого  $\alpha$ C-фрагмент віддаляється, експонуючи цей сайт [17]. Едуард Луговської мав власну теорію про цей явище і запланував провести експерименти із синтетичним пептидами, що імітують цей залишок. Кожен новий результат був негайно представлений його другу Расселу.

«Ви кажете, що пептид бета 121-138 інгібує полімеризацію. Питання в тому, за якої відносної концентрації? Якщо це справді специфічний інгібітор, я вважаю, він повинен блокувати взаємодію між двома суперспіралями. Я був би обережний тут. Хіба що бета 121-138 пептид активний при низькому співвідношенні пептиду до фібриногену (наприклад, 10:1), що може бути неспецифічним ефектом. Але це важлива річ, треба її добре дослідити. Дозвольте мені дізнатися, коли вийде Ваша стаття про це» [17].

Стаття «Сайт фібрину В $\beta$ 125-135 бере участь у латеральній асоціації протофібрил» дає чітку відповідь на це питання. Професор Луговської з професором Дуліттлом разом планували дослідження зосереджуючись на шифрованому пептиді, і професор Дуліттл писав: «...найважчим є питання контрольного пептиду для вашого синтетичного пептиду В $\beta$ 121-138. Обов'язково необхідно синтезувати контроль: однакової довжини і складу, але зашифровані (рандомізовані) послідовності [18]. Дані такого експерименту також увійшли до остаточної версії рукопису і не дивно, що професора Дуліттла нарешті запросив професор Луговської стати співавтором статті. На жаль, наприкінці роботи над цією плідною справою професор Дуліттл уже вийшов на пенсію і припинив публікацію своїх наукових досягнень. Проте його ім'я значиться не лише в подяках, його стиль можна впізнати й у певних рядках статті.

Працюючи разом, Едуард і Рассел визначили кілька основних принципів написання статей – десь на межі науки та поезії: «Англійська мова дратує, але коли її використовують у наукових звітах, це ще гірше. Подумайте про хокку. Мінімум слів». Я вважаю, що ця порада може бути корисною для багатьох науковців.

Поезія була частиною їхньої дружби, а також частиною їхньої наукової діяльності. Едуард Луговської своїм останнім віршем, який не увійшов до книги «Momentum», звернувся до свого друга:

З'їв з долоні брусницю,  
Де колись походжали удвох.  
Чиста хлоп'яча дружба.

Зараз ми читаємо заключну статтю цього чудового наукового тандему і декламуємо вірші про їхню дружбу. Вчені, які знайомляться з їхніми дослідницькими роботами, можуть уявити, що двоє маститих вчених повільно йдуть до горизонту вздовж океану та обговорюють надзвичайно

цікаву тему полімеризації фібрину, яка осявала їхню дружбу, і запам'ятають їх як «людей від молекул».

*Уривки з листів передруковано з особистого дозволу Рассела Дуліттла.*

## **Men of the Molekules**

*In memoriam of Prof. Russell Doolittle,  
Prof. Eduard Lugovskoi and their friendship that outlive both  
of them*

*V. O. CHERNYSHENKO*

*Palladin Institute of Biochemistry, National Academy  
of Sciences of Ukraine, kyiv; e-mail:  
[bio.cherv@gmail.com](mailto:bio.cherv@gmail.com)*

**Received:** 02 July 2020; **Accepted:** 21 July 2020

*In memoriam Eduard Lugovskoi and Russell Doolittle we are referring to several episodes of their life and work. Russell Doolittle an American biochemist and his friend and colleague Ukrainian scientist Eduard Lugovskoi, both studied fibrinogen structure and functions and finally united their efforts in the revealing of the new mechanism of intramolecular interactions of fibrin molecule through coiled-coil region. The results of their common work and discussions were included to the article "The fibrin B $\beta$ 125-135 site is involved in the lateral association of protofibrils". Valuable part of the communication dedicated to the poetry of Eduard Lugovskoi that inspired both of scientists in work and life. We are providing some remembrance of their col- laboration, their letters sent to each other, fragments of handwriting and common photo of Russell Doolittle and Eduard Lugovskoi.*

***Key words:** Lugovskoi, Doolittle, fibrinogen, fibrin polymerization, coiled coil region.*

## References

1. Lugovskoi E, Pydiura N, Makogonenko Y, Urvant L, Gritsenko P, Kolesnikova I, Lugovska N, Komisarenko S. The fibrin B $\beta$ 125-135 site is involved in the lateral association of protofibrils. *Ukr.Biochem.J.* 2020; 92(3): 33-45.
2. Rocco M, Weisel JW, de Maat M. Professor Russell F. Doolittle (1931-2019). *J Thromb haemost.* 2020; 18(1): 264-266.
3. Laudano AP, Doolittle RF. Studies on synthetic peptides that bind to fibrinogen and prevent fibrin polymerization. Structural requirements, number of binding sites, and species differences. *Biochemistry.* 1980; 19(5): 1013-1019.
4. Doolittle RF. Determining the crystal structure of fibrinogen. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(5): 683-689.
5. Komisarenko SV. Harmony in life and science: to the 80th birthday of corresponding member of NAS of Ukraine Eduard Lugovskoi. *Visn Nac Acad Nauk Ukr.* 2017; 11: 110-114. (In Ukrainian).
6. Lugovskoy EV, Gritsenko PG, Kapustianenko LG, Kolesnikova IN, Chernishov VI, Komisarenko SV. Functional role of B $\beta$ -chain N-terminal fragment in the fibrin polymerization process. *FEBS J.* 2007; 274(17): 4540-4549.
7. Lugovskii EV, Kolesnikova IN, Platonova TN, Lugovskaia NE, Litvinova LM, Kostiuhenko EP, Chernyshenko TM, Ganova LA, Spivak N, Komisarenko SV. Simultaneous quantification of soluble fibrin and D-dimer in blood plasma for the assessment of the threat of thrombosis. *clinic Med (Moscow).* 2013; 91(11): 38-44. (In Russian).
8. Kollman JM, Pandi L, Sawaya MR, Riley M, Doolittle RF. Crystal structure of human fibrinogen. *Biochemistry.* 2009; 48(18): 3877-3886.
9. Lugovskoi E. *Fleetings.* K.: Naukova Dumka, 2014. 248 p.
10. From the letter of Russell Doolittle to Eduard Lugovskoi, 4th of May 2016. Here, and letters listed below, reprinted with the permission of Russell Doolittle.
11. From the letter of Russell Doolittle to Eduard Lugovskoi, 13th of September 2017.
12. Lugovskoi E. *Momentum.* K.: Naukova Dumka, 2018. 172 p.
13. From the letter of Russell Doolittle to Eduard Lugovskoi, 27th of December 2016.

14. Doolittle RF, Goldbaum DM, Doolittle LR. Designation of sequences involved in the "coiled-coil" interdomain connections in fibrinogen: constructions of an atomic scale model. *J Mol Biol.* 1978; 120(2): 311-325.
15. Lugovskoy EV, Gritsenko PG, Kolesnikova IN, Lugovskaya NE, Komisarenko SV. A neoantigenic determinant in the coiled coil region of human fibrin beta-chain. *Thromb Res.* 2009; 123(5): 765-770.
16. Lugovskoy EV, Kolesnikova IN, Komisarenko SV. Usage of monoclonal antibodies for determination of localization of antigenic determinants and fibrin polymerization sites within fibrinogen and fibrin molecules and their application in test systems for diagnostics and the threat of thrombus formation. *Biotechnologia Acta.* 2013; 6(4): 33-42.
17. From the letter of Russell Doolittle to Eduard Lugovskoi, 12th of November 2010.
18. From the letter of Russell Doolittle to Eduard Lugovskoi, 9th of October 2013.



Підписи до рисунків:

Рис. 1. Автограф Рассела Дуліттла на препринті його статті. Сторінки зошита Е. Луговського з почерками обох професорів (2009). З особистого архіву проф. Луговського

Рис. 2. Едуард Луговської (ліворуч) і Рассел Дуліттл в будинку проф. Дуліттла в Каліфорнії, 2009 р. З особистого архіву проф. Луговського

Рис. 3. Ілюстрація до поеми «Двоє літніх чоловіків», виконана Ганною Луговською та включена до книги Е. Луговського «Momentum» [12]