Реферат:

Нобелевские премии в иммунологии

Иммунология наука о системе обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить гомеостаз. Иммунная система включает органы и ткани, клетки и молекулы, функция которых - распознавать, уничтожать и выводить из организма болезнетворные микроорганизмы, поступающие из вне или образующиеся в организме в процессе мутаций (опухолевые клетки). И эту функцию иммунная система выполняет постоянно, каждое мгновение, на протяжении всей жизни. Среди других биологических дисциплин иммунология - относительно молодая наука. В основе наших представлений о строении иммуноглобулинов и генетических основ их специфичности лежат главным образом исследования, выполненные за последние три десятилетия. Сходным образом такие важные успехи, как выяснение функций клеток иммунной системы и роли продуктов генов главного комплекса гистосовместимости, регулирующих их дифференцировку и специфические взаимодействия, были достигнуты за самые последние годы. Возникнув как прикладная наука, тесно связанная с бактериологией после выдающихся открытий Дженнера и Пастера, иммунология с самого начала представляла собой одну из наиболее многообещающих и сложных биологических дисциплин. Она развивалась как новый терапевтический подход к предупреждению инфекционных заболеваний. Раннюю стадию развития иммунологии характеризовала оживленная и острая дискуссия между защитниками гуморальной теории иммунитета Беринга и сторонниками клеточной теории иммунитета Мечникова. Исследование иммунологических феноменов было продолжено затем уже на молекулярном уровне, причем основной упор был сделан на изучении антител и антигенов их специфичности, участков связывания и детальной молекулярной структуры. Два открытия положили начало этому периоду: во-первых, Гейдельбергер показал, что антитела являются белками и, следовательно, их можно подвергнуть молекулярному анализу, во-вторых, Ландштейнер, а также Эвери и Гейдельбергер охарактеризовали антигенные детерминанты. На протяжении этого периода была получена точная и детальная информация о классах антител, структуре этих белков, зависимости специфичности антител от аминокислотной последовательности и взаимоотношения структуры и функций у иммуноглобулинов. В то время как иммунохимики успешно изучали молекулы антител, возник новый период в развитии иммунологии, охарактеризованный Ерне как клеточный. Интерес к клеткам, ответственным за гуморальные и клеточные иммунологические феномены, был вызван открытием Ландштейнера и Чейза, установивших решающую роль сенсибилизированных лимфоидных клеток в переносе чувствительности к туберкулину от иммунного донора к реципиенту. Основные успехи клеточного периода обязаны следующим важным достижениям:

) создание сэром Макфарлейном Бернетом клонально-селекционной теории специфического иммунитета, которая впоследствии была подтверждена Носселом и Грином, Вассалли, Нуссенцвайгом и Бенацеррафом.

) идентификации циркулирующих лимфоцитов как клеток, ответственных за иммунологические феномены.

) идентификации Фагрэус и Кунсом плазматических клеток как клеток, которые образуют и секретируют антитела.

Клеточный период в развитии иммунологической мысли позволил также понять механизм синтеза антител, который, как мы сейчас знаем, управляется. Начиная с середины XIX века под иммунитетом в медицине понимали формирование невосприимчивости к инфекционным болезням, которое развивалось в результате вакцинации или перенесенной болезни. То, что сейчас называется реакциями вторичного иммунного ответа. С середины XX века формируется другой взгляд на иммунитет. Под системой иммунитета стали понимать систему лимфоидных клеток, которые обеспечивали в организме «своего» и «чужого». В последние годы в систему иммунитета начинают включать практически все клетки белой крови, а так же целый ряд других клеток. Основную же функцию иммунитета видят в защите организма от различных проявлений биологической агрессии, как экзогенного, так и эндогенного характера.

нобелевский премия лауреат иммунологический

Первой Нобелевской премии по медицине был удостоен Эмиль фон Беринг (Emil von Behring; 1854-1917). Свои исследования фон Беринг проводил у Роберта Коха (Robert Koch) в Коховском институте в Берлине. После того как в 1883 г. Леффлер (Loffler) выделил дифтерийную бациллу, а Ру и Йерсин (Roux, Yersin) в 1888 г. обнаружили дифтерийный экзотоксин, фон Беринг со своими сотрудниками Китасато и Вернике (Kitasato, Wernicke) в 90-92 гг. прошлого столетия показали, что иммунитет к дифтерии и столбняку зависит от образования антитоксинов, циркулирующих в крови. Он показал, что пассивное введение антитоксической сыворотки может обеспечить выздоровление больных, и этим положил начало сывороточной иммунотерапии разнообразных болезней. Премия была присуждена ему «за его исследования по сывороточной терапии, и, в частности, за применение ее против дифтерии, в результате чего он открыл новый путь в области медицинской науки и дал в руки врача победоносное оружие против болезни и смерти».

В1905 премия присуждена Роберту Коху (Robert Koch; 1843-1910) «за его исследования и открытия, связанные с туберкулезом». Кох был врачом в маленьком немецком городе, когда в 1876 г. его исследования о жизненном цикле бацилл сибирской язвы и этиологии этого заболевания привлекли к нему внимание специалистов-медиков. Сначала он получил лабораторию, а затем и институт в Берлине, и именно здесь с помощью замечательной плеяды учеников он превратил бактериологию в подлинную науку, разработав строгие методы выделения и культивирования бактерий и выдвинув знаменитые свои постулаты как критерий этиологической роли возбудителя. Кох посвятил себя изучению многих различных болезней, но присуждение ему Нобелевской премии было связано с открытием возбудителя туберкулеза, изучением туберкулина и непрекращающимся интересом к исследованию туберкулеза. Иммунодиагностика с помощью туберкулинового теста и «феномен Коха», который состоит в повышенной кожной реакции на туберкулезные бациллы при введении их в кожу сенсибилизированных животных, сыграли решающую роль в изучении механизмов клеточного иммунитета.

Премию этого года разделили Илья Мечников A845-1916) и Пауль Эрлих (Paul Ehrlich; 1854-1915), получившие ее в качестве «признания их работ по иммунитету». Мечников родился на Украине, изучал зоологию и специализировался по сравнительной эмбриологии. В 1884 г., работая в Италии, в лаборатории по исследованию биологии моря, он сделал первые наблюдения по фагоцитирующим клеткам личинок морской звезды, которые составили основу его клеточной (фагоцитарной) теории иммунитета. Когда по политическим мотивам Мечников покинул Россию, Пастер (Pasteur) предложил ему место в своем новом институте в Париже, где Мечников посвятил остаток своей жизни великолепной серии исследований в поддержку своей фагоцитарной теории и решительному отражению многочисленных атак со стороны тех, кто видел основу иммунитета в гуморальных механизмах, т. е. в антителах и комплементе. Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) родился в Германии, изучал медицину и, рано заинтересовавшись методами окрашивания клеток, предложил некоторые весьма полезные красители для туберкулезных бацилл и лейкоцитов крови. В 1890 г. он стал работать ассистентом у Коха (Koch) в Институте инфекционных болезней, где и провел свои иммунологические исследования. Вначале он изучал образование антител в ответ на введение токсинов растительного происхождения - рицина и абрина. В 1897 г. Эрлих внес свой наиболее значительный для того времени вклад в иммунологию, опубликовав статью с описанием первого практического метода стандартизации препаратов дифтерийного токсина и антитоксина. В этой публикации содержался также набросок его знаменитой теории боковых цепей, объясняющей образование антител, которая в течение нескольких десятилетий оказывала значительное влияние на иммунологические теории. В самом начале двадцатого столетия Эрлих в основном оставил свои исследования по иммунологии, заинтересовавшись химиотерапией чем способствовал созданию основ научной фармакологии.

Премия присуждена Шарлю Рише (Charles Richet; 1850-1935) исследования по анафилаксии». Рише изучал медицину в Париже и особенно интересовался физиологией. Этот интерес побудил его во время круиза на яхте принца Монако заняться исследованием физиологических реакций, возникающих при введении животным ядов, полученных от морских беспозвоночных.

Вместе со своим коллегой Полем Портье (Paul Portier) он открыл феномен анафилаксии, обусловленный не токсическими свойствами вводимых веществ, а их действием как антигенов в предварительно сенсибилизированном организме. Тем самым он открыл новое и в то время весьма неожиданное направление в медицине, показав, что «защитные» механизмы иммунитета могут также вызывать развитие болезни. Позднее Рише показал связь между экспериментальной анафилаксией и другими, более известными, видами аллергии у человека, и его наблюдения приобрели большое значение не только для теоретической, но и для клинической иммунологии.

1919

Премия присуждена Жюлю Борде (Jules Bordet; 1870-1961) «за его исследования по иммунитету». Борде был бельгийским врачом, в возрасте 24 лет он отправился в Пастеровский институт в Париже, чтобы работать с Мечниковым. Вскоре он сделал важный вклад в понимание механизма комплементзависимого бактериолиза, а в 1898 г. открыл феномен специфического гемолиза. Спустя некоторое время, работая вместе со своим помощником и зятем Октавом Жангу

(Octave Gengou), Борде описал феномен фиксации комплемента и диагностические возможности этой реакции. Вскоре она превратилась в мощный инструмент диагностики инфекционных болезней, особенно в руках Августа Вассермана (August Wasserman) и его сотрудников, разработавших пробу связывания комплемента для диагностики сифилиса. Борде внес еще много ценного в иммунологию и прославился также своей знаменитой дискуссией с Эрлихом (Ehrlich) относительно природы взаимодействия между антигеном, антителами и комплементом.

Премии удостоен Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner; 1868-1943) «за ототкрытие групп крови у человека». До своей иммунологической карьеры Ландштейнер был врачом в Вене и питал глубокий интерес к структурной органической химии. Кажется, что Ландштейнер с самого начала умел выбирать для своей работы наиболее важные направления или делать важными те проблемы, на которые он обращал внимание. В своих ранних исследованиях по антиэритроцитарным антителам он описал в 1901 г. ряд изогемагглютининов человека, которые в наше время составляют систему групп крови АВО. В 1926 г. Ландштейнер и Филип Левин (Philip Levin) открыли систему MNP, а в 1940 г. вместе с Альбертом Винером (Albert Wiener) - систему групп крови Rh. Ландштейнер впервые показал, что полиомиелит можно воспроизвести на нечеловекообразных обезьянах и одним из первых сделал аналогичные наблюдения в отношении сифилиса. Во время первой мировой войны Ландштейнер заинтересовался образованием антител к гаптенам с известным химическим строением и более четверти века, работая в основном в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке, внес весьма значительный вклад в понимание химических основ взаимодействия между антителами и антигеном, обобщив свои наблюдения в своей знаменитой книге «Специфичность серологических реакций». Отдавая должное значение своему открытию групп крови, Ландштейнер заметил, что, с его точки зрения, премию 1930 г. следовало бы скорее присудить за его исследования по взаимодействию гаптен - антитело.

Премия присуждена Максу Тейлеру (Max Theiler) «за разработку вакцины против желтой лихорадки». Тейлер родился в Южной Африке, изучал медицину в Англии и затем в 1922 г. переехал в Соединенные Штаты, где работал сначала в отделении тропической медицины в Гарвардском университете, а затем в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке. Именно он показал, что возбудителем желтой лихорадки является фильтрующийся вирус, и описанный им тест защиты мышей (при котором сывороточные антитела в смеси с вирусом защищают мышь от гибели при внутримозговом заражении) стал весьма важным инструментом в эпидемиологических и других исследованиях желтой лихорадки. В конце 30-х годов ему удалось получить аттенуированные штаммы вируса желтой лихорадки; для этого он применил серийные пассажи in vitro на культурах ткани мышей и куриных эмбрионов. Этими методами были созданы штаммы, которые сохраняли свою иммуногенность, но были лишены патогенности и составили основу современных эффективных вакцин против желтой лихорадки.

Премия присуждена Даниэлю Бове (Daniel Bovet), швейцарскому физиологу и фармакологу, «за разработку антигистаминных препаратов для лечения аллергии». Открытие феномена Шульца - Дейла (Schultz, Dale) (сокращение кусочка матки под влиянием антигена) позволило моделировать in vitro аллергические реакции и изучать участвующие в них физиологические механизмы. В результате этого было обнаружено, что среди факторов, которые освобождаются при анафилаксии, наиболее важными являются гистамин, серотонин и другие биологически активные вещества. Бове, по-видимому, познакомился с иммунологией и аллергией в период своей работы у Эмиля Ру (Emile Roux) в Пастеровском институте в Париже, когда он опубликовал много работ о действии различных химических соединений на вегетативную нервную систему. Эти исследования привели его к поиску веществ, способных подавлять действие гистамина; в результате появились лекарственные препараты, оказавшиеся эффективным средством лечения астмы и сенной лихорадки. Если бы даже Бове не прославился работой над антигистаминными препаратами, он все равно бы занял прочное место в истории медицины благодаря своим исследованиям южноамериканского кураре и способа его действия, разработке курареподобных релаксантов, транквилизаторов и обезболивающих препаратов.

Премия присуждена Ф. Макфарлейну Бернету (Macfarlane Burnet; 1899- 1985) и Питеру Медавару (Peter Medawar) «за открытие приобретенной иммунологической толерантности». Вторая мировая война послужила толчком для фундаментальных исследований в различных областях науки, в том числе для поиска путей улучшения приживляемости кожных и других тканевых трансплантатов при лечении ран и ожогов, а также для выяснения механизмов их отторжения. Медавар, англичанин, работавший в Оксфорде в области зоологии и патологии, интересовался репарацией тканей и в связи с этим - проблемами трансплантации тканей. В его первоначальной работе было убедительно показано, что отторжение чужеродного кожного трансплантата подчиняется всем правилам иммунологической специфичности и в основе его лежат такие же механизмы, как и при защите от бактериальных и вирусных инфекций. Последующая работа, которую он провел вместе с рядом выдающихся учеников (особенно следует отметить Руперта Биллингхема и Лесли Брента - Rupert Billingham, Leslie Brent), заложила прочную основу для развития трансплантационной иммунобиологии, которая стала важной научной дисциплиной и в дальнейшем обеспечила многие достижения в области клинической трансплантации органов. В 45-47 гг. Рэй Оуэн (Ray Owen) сообщил о любопытном наблюдении, заключавшемся в том, что у двухяйцевых телят-близнецов, которые во время внутриутробного развития имеют общую систему кровообращения, развиваются химеризм по клеткам крови и неспособность к иммунологической реакции на антигены партнера. Это наблюдение было подхвачено Макфарлейном Бернетом - австралийским исследователем, врачом-вирусологом, который не только вел интенсивные экспериментальные исследования, но был также теоретиком широкого профиля. Бернет ранее опубликовал интересную книгу «Образование антител» A941 г.) и в тот момент вместе со своим коллегой Франком Феннером (Frank Fenner) готовил пересмотренное издание этой книги. Новая книга A949) не только предлагала новый вариант теории непрямой матрицы для объяснения образования антител, но и дала теоретическое объяснение наблюдениям Оуэна (Owen). Бернет и Феннер утверждали, что способность к иммунологическим реакциям возникает на сравнительно поздних стадиях эмбрионального развития и при этом происходит запоминание существующих маркеров «своего» у антигенов, присутствующих в данный момент. Организм в последующем приобретает к ним толерантность и не способен отвечать на них иммунологической реакцией. Все антигены, которые не запомнились, будут восприниматься как «не свои» и смогут в дальнейшем вызывать иммунологический ответ. Было высказано предположение, что любой антиген, введенный в течение этого критического периода развития, будет затем восприниматься как свой и вызывать толерантность, в результате чего не сможет в дальнейшем активировать иммунную систему. Эти идеи были далее развиты Бернетом в его клонально-селекционной теории образования антител. Предположения Бернета и Феннера о толерантности были подвергнуты экспериментальной проверке в исследованиях Медавара (Medawar) и его сотрудников, которые в 1953 г. На мышах чистых линий получили четкое подтверждение гипотезы Бернета - Феннера, описав феномен, которому Медавар дал название приобретенной иммунологической толерантности.

Премия присуждена Роднёю Р. Портеру (Rodney R. Porter; 1917-1985) из Оксфордского университета и Джералду М. Эдельману (Gerald M. Edelman; 1929- ) из Рокфеллеровского университета за их исследования по химической структуре антител. Данные А. Тизелиуса и Э. А. Кэбета (A. Tiselius, Е. A. Kabat) о том, что антитела являются гамма-глобулинами с большой молекулярной массой, показали, насколько трудным будет установить химическую основу для их первичной иммунологической специфичности и их вторичных биологических свойств. Расщепляя молекулу антитела ферментами, Портер стремился получить более мелкие активные фрагменты, и в 1958 г. он добился успеха. При расщеплении папаином из молекулы антитела удалось выделить три составляющие ее фрагмента: два идентичных Fab-фрагмента и третий Fc- фрагмент. Fab-фрагмент содержит антительные участки связывания антигена, a Fc обеспечивает вторичную биологическую активность антитела. Затем Эдельман (Edelman) показал, что, восстанавливая гомогенный миеломный белок, можно выделить составляющие его полипептидные цепи - легкие (L) и тяжелые (Н). Он показал также, что L-цепи различных антител, полученных от морских свинок, имеют разную электрофоретическую подвижность, а белок Бенс-Джонса, обнаруживаемый в моче больных с множественной миеломой, обладает сходством с L-цепями антител. Далее Портер и его сотрудники показали, что молекула иммуноглобулина образована двумя легкими и двумя тяжелыми цепями. На основе этих данных была создана теперь уже общепризнанная модель строения IgG. Выделение из иммуноглобулина цепей и фрагментов открыло возможность изучения их аминокислотной последовательности; такие исследования стали проводиться с большой интенсивностью в лабораториях Портера, Эдельмана и многих других исследователей. В результате этих работ было установлено, что в L- и Н-цепях существуют как вариабельные, так и константные области, и появилась возможность сравнивать первичную структуру антител разной специфичности, различных изотипов и даже разных видов животных. Наконец в 1969 г. Эдельман и его сотрудники сумели расшифровать полностью первичную структуру одной молекулы иммуноглобулина, что позволило не только установить положение антигенсвязывающего участка, но также локализовать те «домены», которые обеспечивают вторичные биологические функции антител.

Премия присуждена Баруху Бенацеррафу (Baruj Benacerraf), Жану Доссе (Jean Dausset) и Джорджу Снеллу (George Snell) «за их работу по генетически детерминированным структурам клеточной поверхности, регулирующим иммунологические реакции». Наблюдения о том, что способность мыши отторгать пересаженную опухоль зависит от генетических факторов, стимулировали генетика Снелла на поиски методов, которые позволили бы исследовать гены, ответственные за данное явление. Это привело его в середине 40-х годов к идее конгенных мышей - животных, которые генетически идентичны во всем, за исключением лишь одного какого-то локуса или генетической области. Работая вместе с Питером Горером (Peter Gorer), Снелл идентифицировал локус, наиболее важный для отторжения аллотрансплантата и обозначенный как Н-2 (Н, от англ. hystocompatibility - гистосовместимость). В дальнейшем было показано, что он представляет собой комплекс многих тесно сцепленных генов с множеством различных аллелей для каждого локуса. С тех пор усилиями многих исследователей было достигнуто глубокое понимание структуры и функции этого сложного участка ДНК, обозначаемого в настоящее время как главный комплекс гистосовместимости. В 50-е годы француз Жан Доссе (Jean Dausset) обнаружил, что после гемотрансфузии в крови реципиентов появляются изоантитела против лейкоцитарных антигенов. Таким образом была выявлена аналогия между комплексом Н-2 у мыши и системой лейкоцитарных антигенов (HLA- от англ. human leukocyte antigen) у человека, что создало возможность для определения индивидуальных HLA антигенов. В 1965 г. Доссе (Dausset) и его сотрудники описали систему примерно из 10 антигенов человека, закодированных в главном комплексе гистосовместимости, который включает «сублокусы», определяющие ограниченное число антигенных аллелей. Именно этот подход в конечном итоге открыл путь к определению главных и минорных антигенов, связанных с гистосовместимостью, и выяснению их генетической локализации. Однако значение генов, входящих в состав комплексов HLA и Н-2, все еще не выходидо за пределы нефизиологических условий, возникающих при пересадке тканей или при переливании крови. Именно Бенацерраф (Benacerraf) и его сотрудники показали, что многие из генов, локализующихся в главном комплексе гистосовместимости (МНС), могут также контролировать активный иммунный ответ на различные антигенные стимулы. Используй простые антигены типа синтетических полипептидов, Бенацерраф установил, что способность животного к иммунологическому ответу на данный антиген находится под контролем особых генов.

Список литературы

1. Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. - СПб: Питер, 2001.

.Стил Э., Линдли Р., Бландэн Р. Что, если Ламарк прав? Иммуногенетика и эволюция. Пер. с англ. - М.: Мир, 2002.

. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. - М.: Мир, 2000.

. Руководство по иммунофармакология: Пер. с англ./ Под ред. М.М. Дейла, Дж. К. Формена. - М.: Медицина, 1998.

. Иммунология: В 3-х т. Т. 1. Пер. с англ./ Под ред. У. Пола. - М.: Мир, 1987 1988.

. Иммунология: В 3-х т. Т. 2. Пер. с англ./ Под ред. У. Пола. - М.: Мир, 1987 1988.

. Иммунология: В 3-х т. Т. 3. Пер. с англ./ Под ред. У. Пола. - М.: Мир, 1987 1988.