Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма

Автор:
Дэниэл Дэвис

Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма

Дэниэл М. Дэвис

Почему некоторых людей поражает рак и способна ли иммунная система с ним бороться? Как действуют прививки и как их усовершенствовать? Что такое аутоиммунное заболевание и что с ним можно сделать? Ведущий иммунолог профессор Дэниэл Дэвис сталкивает нас лицом к лицу с потрясающе продуманным и, несомненно, прекрасным миром внутри нас самих – нашей иммунной системой. Это рассказ о прорывах в науке, совершенных благодаря воображению, вере и неутомимому любопытству, книга, которая поможет взглянуть на все, что связано с человеком, по-новому, как на нечто прекрасное и удивительно сложное.

Дэниэл М. Дэвис

Невероятный иммунитет. Как работает естественная защита вашего организма

В память о Джеке и Руби Фолкнер

Daniel M. Davis

The Beautiful Cure.

Harnessing your body’s natural defenses

Перевод названия на русский язык выполнен издательством Livebook

Оформление обложки Виктории Лебедевой

© Daniel M. Davis, 2018

© Шаши Мартынова, перевод на русский язык, 2018

© Белла Брагвадзе, предисловие, 2018

© Livebook Publishing, оформление, перевод названия на русский язык, 2018

Предисловие

Иммунитет – это удивительный мир! Целая вселенная в рамках нашего организма! Бесконечно прекрасная и поражающая воображение.

Согласитесь, Луи Пастер замечательно подобрал термин для описания этого мира – иммунитет. Он происходит от латинского слова immunitas – освобождение. С точки зрения медицины – это «освобождение от болезни». И именно эта мысль как ключевая идея пронизывает всю книгу Дэниэла Дэвиса.

Известно, что наукой движет любопытство ученых. И этим любопытством быстро заражаешься уже на первых страницах книги. Дэвис показывает науку живой и эмоциональной. Все это очень по-человечески и вовсе не скучно. Например, новые передовые идеи бывают осмеяны в медицинском сообществе, существует профессиональная зависть и жестокая борьба за то, чтобы получить результаты первым, и это очень красочно описано автором. Дэвис искусно сплел воедино истории из жизни исследователей и научные изыскания. Более того, книга дает представление не только об ученом и его открытии, но и том, как на самом деле создается наука, – и почему это важно для будущего всего человечества.

Вероятно, автор прав в том, что мы стоим на пороге революции в медицине. Ведь уже сейчас проводятся многочисленные исследования, целью которых является контроль над онкологией, аллергией и аутоиммунными заболеваниями.

Период больших открытий еще не закончился. Современныи? этап развития иммунологии – это молекулярная иммунология. Перед учеными непрерывно стоят совершенно разные фундаментальные вопросы: «Что это?», «Как это работает?» и т. д. А все современные исследования объединяет только один вопрос: «Как на это подействовать, чтобы лечить?» Моя диссертация не исключение, она посвящена толл-подобным рецепторам (о которых вы узнаете из книги), и это все еще очень актуально. Можно сказать, что всем мировым сообществом мы маленькими шагами приближаемся к революции.

Благодаря цепочке кропотливых исследований сейчас мы имеем представление об удивительном мире иммунитета. Иммунитет куда более действенен, нежели любое когда-либо изобретенное лекарство. Это обширная сеть клеток, их рецепторов и регуляторных белков бесконечно взаимодействующих между собой с одной лишь целью – защитить наш организм от всего генетически «чужого» и даже от самого себя. В своей книге Дэвис рассказывает о врожденных и приобретенных механизмах защиты нашего организма, срабатывающих при необходимости. Это система защиты, которая никогда не спит и ежесекундно проводит невидимую борьбу. Она умеет быстро активизироваться, когда это необходимо, и развивать воспаление. Вспомните, как быстро появляются признаки воспаления после пореза. Почти моментально мы ощущем боль, видим покраснение и отек. Поразительно, правда? Способность организма бороться с болезнью и исцелять себя – одно из великих таинств и чудес природы.

Иммунитет обладает невероятной сокрушительной силой! И как любая сила, она должна быть под жестким контролем, поскольку обладает разрушительными и смертоносными способностями. Удивительно то, что иммунитет осуществляет этот контроль над собой самостоятельно, обладая удивительным регуляторным механизмом.

Мы уже обнаружили некоторые способы использования этих механизмов естественной защиты для создания передовых иммунотропных препаратов, которые помогают нам бороться с раком, бронхиальной астмой, артритом, болезнью Крона и многими другими заболеваниями.

Хотя остается еще много тайн, которых мы не понимаем и которые пытаемся разгадать…

Но несмотря на все загадки, тема иммунитета сейчас крайне популярна. Термины и рекомендации необоснованно используются везде и всюду. Существует огромное множество источников, которые расскажут, как укрепить вашу иммунную систему без какого-либо научного обоснования. Возможно, увидев эту книгу, вы тоже захотите получить секретные знания о том, как «поднять» иммунитет. Но, к счастью, этого не произойдет. Немного усидчивости и воображения, и эта книга станет для вас откровением. После осмысления масштаба иммунной системы и ее хитросплетений, вы придете в полный восторг. И я надеюсь, что познакомившись с целой галактикой внутри себя, вы поймете, какой невероятный и серьезный труд должен быть проделан, для того чтобы доказать не только эффективность метода лечения, но и его безопасность! Большинство исследований далеки от совершенства, а значит, пока рано говорить о методиках для укрепления иммунитета. Возможно, этим средством будет смех, сон или тайцзи. Но на мой взгляд, лучшим средством является знание. Знать свой организм, познакомиться с иммунитетом. Осознавать, как уникально и деликатно этот механизм работает внутри нас каждый день. Моя рекомендация как иммунолога только одна – полюбите свой им- мунитет, и в этом вам поможет книга Дэниэла Дэвиса.

Белла Брагвадзе, педиатр, аллерголог-иммунолог, сотрудник кафедры иммунологии РНИМУ имени Н. И. Пирогова, эксперт благотворительного фонда «Подсолнух»

Записка профессиональным ученым

Есть тайны, которые человеку по силам лишь пытаться разгадать, из века в век они способны раскрываться лишь отчасти. Поверьте, мы сейчас на пороге такой тайны.

Брэм Стокер, «Дракула» (1897)

Иммунология – необычайно богатая тема, и мне остается лишь извиниться перед исследователями, чей вклад я не учел или упомянул слишком бегло. Как писал П. Г. Вудхаус в романе «Летняя блажь» (1937), «один из неизбежных недостатков в подобном повествовании тот, что летописец, следуя за судьбами отдельных персонажей, вынужден концентрировать внимание на них, пренебрегая другими, равно достойными внимания» [1 - Пер. И. Митрофановой. – Примеч. перев. Везде далее примечания автора, кроме оговоренных особо.]. Посредством бесед с привлеченными к этой работе учеными и моего чтения исследований-первоисточников я попытался описать, как совершались открытия, однако любая книга способна изложить лишь часть всей истории.

Обзор

– Взгляните на этот цветок, посмотрите, до чего он прекрасен, – сказал некий художник своему другу. – Искусство ценит и воспевает такую красоту, а вот наука только и умеет, что разнимать еена части. Наука делает цветок скучным.

Друг, к которому обращался художник, – нобелевский лауреат, физик Ричард Фейнман, и ему мнение художника показалось «слегка с приветом». Фейнман отбрил своего собеседника: заявил, что и он способен оценить красоту цветка, но при этом ему как ученому известно, что внутреннее устройство цветка не менее чудесно – чудесны его клетки, внутренние химические и биологические процессы и многочисленные сложные системы. Кроме того, пояснил Фейнман, знание, что цветок привлекает насекомых, позволяет нам сделать вывод: насекомые считают цветок эстетически притягательным, а это, в свою очередь, порождает всевозможные вопросы об эволюции, работе мозга и природе света.

– Наука, – сказал Фейнман, – делает цветок еще более занимательным, таинственным и восхитительным. Еще более [2 - Это интервью из программы Би-би-си под названием «Радость выяснения, что к чему» (The Pleasure of Finding Things Out), часть сериала «Горизонт» (Horizon), онлайн-архив: http://www.bbc.co.uk/iplayer/episode/p018dvyg/horizon-19811982–9-the-pleasure-of-finding-things-out. Письменный вариант этого интервью: Jeffrey Robbins (ed.), The Pleasure of Finding Things Out: The Best Short Works of Richard P. Feynman (Penguin, 2001), но в такой версии теряется завораживающая ораторская манера Фейнмана. История Ричарда Фейнмана замечательно запечатлена в: James Gleick,

Genius: Richard Feynman and Modern Physics (Abacus, 1992).].

Фейнман изложил этот теперь уже знаменитый разговор в одном своем интервью телеканалу Би-би-си в 1981 году, когда мне было одиннадцать лет. Я уже знал, что хочу стать ученым, но Фейнман с его сильным нью-йоркским выговором, на фоне роз, покачивавшихся в окне у него за спиной, сформулировал причину моего решения лучше, чем удавалось до этого мне самому. Ныне, руководя группой исследователей, изучающих иммунные клетки человека в мельчайших подробностях, я воочию наблюдаю, как наука раскрывает красоту, которая иначе осталась бы потаенной. Человеческое тело изнутри, может, и не эволюционировало до эстетического обаяния цветка, однако великолепие его – в особенностях устройства.

Во всей биологии человека самый пристально исследованный и самый подробно рассмотренный процесс – отклик тела на порез или инфекцию. Симптомы привычны – покраснение, болезненная чувствительность, воспаление, – но за ними прячутся чудеса, которые творятся под кожей, где разнообразные клетки целыми полчищами бросаются бороться с микробами, а также устранять ущерб и разгребать руины. Это рефлекс, мы не умеем влиять на него сознательно, однако для нашего выживания он необходим.

Происходящее, если попросту, можно описать так: тело сражается с микробами, вторгающимися в ранку, потому что наша иммунная система запрограммирована воевать с чем угодно, что не есть часть нашего тела. Однако если вдуматься, становится ясно, что к этому объяснению сведешь не всё. Пища – не часть нашего тела, однако иммунной системе нельзя откликаться на все подряд из того, что мы едим. Более того, иммунная система обязана уметь распознавать разницу между дружественными бактериями, обитающими в кишечнике человека, – их следует оставить в покое, – и опасными бактериями, из-за которых можно заболеть, и вот с ними необходимо справляться.

Это важнейшее понимание – что иммунный ответ не должно вызывать все подряд, постороннее по отношению к человеческому телу, – сложилось очень недавно, в 1989 году, и минет еще немало лет, прежде чем возникнет глубинное ви?дение этих процессов. А пока же происходит кропотливое революционное научное приключение, в ходе которого уже обнаружился целый мир иммунитета, который явил нам, что? он на самом деле есть: не простой набор иммунных клеток нескольких разновидностей, а многослойная, динамическая пространственная решетка взаимозависимых подсистем, одна из сложнейших и

важнейших загадок для научной мысли, известных человечеству. В этой книге изложены многочисленные открытия, сделанные на этом пути; эти открытия – научная революция в нашем постижении человеческого тела, и они же станут той искрой, из которой зародится революция в медицине XXI века.

Сперва мы осознали, что способность нашего тела бороться с болезнью постоянно меняется. Сила нашей иммунной системы прибывает и убывает под действием напряжения, старения, времени дня и состояния ума. Иммунная система человека пластична, а наше здоровье – это акробатика на туго натянутом канате. К примеру, количество иммунных клеток в крови обычно достигает пика вечером, а меньше всего их поутру. Многое происходит в иммунной системе за ночь, когда деятельность тела совершенно иная, нежели днем, и тело по-другому расходует энергию, – кроме того, на иммунную систему, похоже, воздействует и качество нашего сна. Сокращение времени сна – менее пяти часов за ночь, – соотносится с увеличенным риском простуды и воспаления легких [3 - Irwin, M. R., ‘Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective’, Annual Review of Psychology 66, 143–72 (2015).]. Эта книга, среди прочего, рассказывает о воздействии работы нашей иммунной системы в ночную вахту, а также о том, могут ли занятия, способные снимать часть напряжения, – тайцзи или практика осознанности, – содействовать противостоянию инфекциям.

Тайны по-прежнему есть, но и уже совершённых открытий достаточно, чтобы усомниться в давнишнем упрощенном видении того, как человеческое тело борется с болезнями – и чего стоит быть здоровым. И хотя имелось представление, пусть и огрубленное, о том, что иммунная система устраняет все, не входящее в состав человеческого тела, стало ясно, что эти процессы – во власти многослойной системы биологических сдержек и противовесов, а управляют ею бесчисленные клетки и молекулы. Разрешая эти загадки и разбираясь в нюансах, мы имеем возможность ответить на вопросы большой важности для нашего здоровья и хорошего самочувствия: почему у некоторых людей случается рак и способна ли иммунная система с ним бороться? Как действуют прививки и как их усовершенствовать? Что такое в самом деле аутоиммунное заболевание и что с ним можно поделать? Огромное большинство докучающих нам недугов излечиваются естественными силами нашего организма. Понимание этих сил и овладение ими могут оказаться одним из важнейших даров науки здоровью человечества.

Хотя некоторые лекарства, например пенициллин, напрямую убивают микробов, многие человеческие хвори, от рака до диабета, возможно, лучше всего побеждать лекарствами новаторскими, которые усиливают (или, в некоторых случаях, подавляют) деятельность иммунной системы человека. В отличие от пенициллина и подобных ему лекарств, которые есть в природе, – в случае с пенициллином речь идет о грибковой культуре, – и ученым нужно лишь выделить эти вещества, новые лекарства, воздействующие на иммунную систему, необходимо разрабатывать. У ученых, исследующих иммунную систему, могут возникать соображения, благодаря которым способны возникнуть лечебные процедуры и лекарства многомиллиардной стоимости. Но эти лекарства необходимо совершенствовать так, чтобы они действовали с исключительной точностью. Если чрезмерно активировать иммунную систему, она уничтожит здоровые клетки и ткани, а если полностью отключить, организм сделается уязвим перед всевозможными микробами, с которыми обычно справляется запросто. Потенциальные выгоды поражают воображение, однако последствия оплошностей могут оказаться чудовищными.

Великий поход за пониманием иммунитета подарил и несколько свежих прозрений во многих других сферах человеческой биологии – например, просветил нас о процессе старения. Среди людей, умирающих от вируса гриппа, 80–90 % – те, кому за шестьдесят пять [4 - Dorshkind, K., Montecino-Rodriguez, E., & Signer, R. A., ‘The ageing immune system: is it ever too old to become young again?’, Nature Reviews Immunology 9, 57–62 (2009).]. Отчего, по мере того как мы стареем, слабеет наша система защиты от инфекций? Почему заживает у нас хуже, а наша подверженность аутоиммунным заболеваниям – выше? Нам уже известно, что ответ на этот вопрос – отчасти в том, что у пожилых в крови несколько ниже концентрация иммунных клеток определенного вида. Вторая часть ответа на вопрос состоит в том, что иммунные клетки пожилых хуже распознают болезнь в организме. Дополнительная трудность старения: пожилому человеку зачастую приходится выдерживать недостаток сна и стресс, что, в свою очередь, влияет на иммунную систему. Выяснение, в какой мере все эти факторы влияют на наше здоровье, бывает невероятно сложным, поскольку почти невозможно обособить их друг от друга. Стресс воздействует на иммунную систему, но он же и взаимосвязан с бессонницей, а потому поди пойми, как именно воздействует первое, а как – второе.

Вообще говоря, едва ли не все в человеческом теле взаимосвязано – даже глубже, чем нам кажется. Недавно выяснилось, что иммунная система тесно связана с множеством заболеваний в широком диапазоне, которые с виду не соотносятся с ее задачей борьбы с микробами, – с сердечными и

неврологическими неприятностями и даже с ожирением. Моя первая книга «Ген совместимости» (The Compatibility Gene) посвящена одной составляющей иммунной системы – нескольким генам, влияющим на наш индивидуальный отклик на инфекции. «Прекрасное средство» – картина пошире: как и почему наша иммунная система ведет себя по-разному, как регулируется и направляется ее действие, и из чего вся эта махина состоит.

«Прекрасное средство» – книга еще и о том, как развиваются научные взгляды. Путь к пониманию иммунитета – одно из величайших научных приключений человечества, а обезличенное знание, которым мы сейчас располагаем, добыто в целой эпопее личных тягот, побед и жертв. Многие мужчины и женщины посвятили свою профессиональную и, в заметной мере, личную жизнь пониманию лишь малой толики целого. На этом пути возникло множество сильных дружб: страсть к науке способна создавать крепкие человеческие связи. Есть, впрочем, и несколько ученых, которые больше не в силах даже находиться вместе в одной комнате. Бесчисленные исследователи внесли свой вклад, каждый совершил поразительные открытия о той или иной клетке или молекуле иммунной системы человека, но, как ни крути, чей угодно личный вклад всегда невелик – даже вклад гения, – а жертвы, на которые пошли некоторые ученые, могут показаться непомерными, превыше того, что для большинства из нас мыслимо.

Мое собственное исследование связано с применением особых микроскопов: я наблюдаю за тем, что происходит в точке соприкосновения одних иммунных клеток с другими, когда возникает решение, здоровы эти клетки или поражены. Мои открытия помогли показать, как иммунные клетки общаются друг с другом и как они отслеживают признаки болезни в других клетках, что, в свою очередь, помогает нам точно определить, как регулируется иммунная система. Все мы добавляем понемногу, сосредоточиваясь на той или иной части системы.

Если вот так делить единую систему на составляющие, система не делается скучной – в отличие от того, как думал тот художник, друг Ричарда Фейнмана, – но всей полноты в таком подходе тоже нет. Все действует сообща, и каждая составляющая постижима, только если рассматривать ее как часть целого. Учебники по иммунной системе склонны описывать поочередно роль каждой молекулы или клетки, но с тем же успехом можно описывать велосипед, рассказывая о колесе, потом о руле, а следом – о том, что такое тормоза. В отрыве от всего остального ни одна из этих отдельных составляющих не понятна как следует: их смысл – во взаимосвязях между ними. В той же мере, в

какой части составляют систему, система определяет ее части. Мы восхищаемся составляющими, но необходимо смотреть и на всю картину целиком, поскольку лишь так можно применять наше знание иммунитета и добиться переворота в понимании и укреплении здоровья.

Эта революция представлена во второй части книги. А вначале «Прекрасное средство» описывает общемировое научное приключение, которое к этой революции привело: являет мир невоспетых героев и бунтарей, обнаруживших, как и почему иммунная система действует так, а не иначе. Если из красоты природы вообще можно извлечь утешение или радость, тогда обнаруженные сложность, хрупкость и изящество нашей иммунной системы – источник вдохновения не слабее любого другого в науке: от внутреннего устройства атома до рождения звезд.

Часть первая

Научная революция в исследовании иммунитета

1. Гнусные секретики

Какова цена великого поступка? В 2008 году состоялся эксперимент: опытным шахматистам показали игру, в которой можно победить пятью хорошо известными ходами. Но был и более яркий, нетрадиционный способ выиграть в той же игре – всего за три хода. Эксперты, когда им задали вопрос, каков самый быстрый способ победить в этой игре, обычно выбирали знакомую пятиходовку, а оптимальную трехходовку не учитывали. И лишь самые блистательные шахматисты – гроссмейстеры – видели победу в три хода; обычные опытные игроки предпочитали привычный вариант [5 - Bilalic?, M., McLeod, P., & Gobet, F., ‘Inflexibility of experts – reality or myth? Quantifying the Einstellung effect in chess masters’, Cognitive Psychology 56, 73–102 (2008).].

Это часть нашей природы – решать задачи опробованными способами. Но знание вариантов, действенных в прошлом, способно ослеплять, скрывать от нас

видение, необходимое для значительных шагов вперед [6 - Существует множество экспериментов, подтверждающих эффект Лачкинса (эффект Einstellung), и сам этот эффект – серьезное поле исследования. Прекрасное введение в тему: Bilalic?, M., & McLeod, P., ‘Why good thoughts block better ones’. Scientific American, 310, 74–9, March 2014.]. Наши величайшие ученые – те, кто, невзирая на накопленный опыт, располагают свободой мыслить по-другому. В этом смысле Чарлз Джейнуэй, иммунолог из Йельского университета, был как раз одним из величайших ученых. О нем же сказано, что он был «одним из самых интересных, порядочных и вдумчивых иммунологов на планете» [7 - Matzinger, P., ‘Charles Janeway, Jr, Obituary’, Journal of Clinical Investigation 112, 2 (2003).].

Джейнуэй родился в 1943 году в Бостоне, изучал химию, а затем медицину в Гарварде. На его выбор медицины повлиял отец, выдающийся гарвардский педиатр и руководитель Бостонской детской больницы [8 - Gayed, P. M., ‘Toward a modern synthesis of immunity: Charles A. Janeway Jr. and the immunologist’s dirty little secret’, Yale Journal of Biology and Medicine 84, 131–8 (2011).], однако Джейнуэй счел, что «хирургия обречет [его] на целую жизнь возни с однообразными процедурами» [9 - Janeway, C. A., Jr, ‘A trip through my life with an immunological theme’, Annual Review of Immunology 20, 1–28 (2002).], а потому переключился на фундаментальные исследования. Женился юным, однако в 1970 году, в двадцать семь, развелся с женой Сэлли, когда их ребенку был год. В результате он «много лет чувствовал себя одиноким» [10 - Там же.], зато выиграл время и свободу для собственных исследований. В 1977 году пришел на факультет в Йель, где познакомился со своей будущей второй женой Ким Боттомли – та тоже была видным иммунологом.

В 1989 году Джейнуэй ломал голову над тем, что сам он назвал «гнусным секретиком» нашего понимания иммунитета. Его задача касалась вакцин и тогдашних представлений о механизме их действия. Ключевой принцип вакцинации сводится к привычному представлению о том, что с заражением, вызываемым вирусом или бактериями, иммунная система справляется гораздо действеннее, если уже сталкивалась с этими вирусом или бактериями. Таким образом, как говорит нам привычное знание, прививка дает организму возможность соприкоснуться с мертвым микробом или его безвредной разновидностью. Подталкивая иммунную систему крепить оборону против этого микроба, прививка готовит организм человека к быстрому отклику, если доведется вновь столкнуться с тем же микробом. Такой механизм действенен, потому что иммунные клетки, активируемые тем или иным микробом, размножаются и остаются в теле довольно долго – достаточно долго, чтобы уничтожить микробов, и, следовательно, если те же микробы обнаружатся в

теле вновь, эти клетки будут готовы к бою. Вроде бы вот так, всего в нескольких строках, можно объяснить одну из величайших медицинских побед человечества.

Но стоит сделать всего один шаг в глубину – и выяснится, что есть в вакцинации и некоторый налет алхимии. «Гнусный секретик» состоит в том, что вакцины действуют качественно лишь при добавлении так называемых адъювантов. Адъюванты (от латинского adiuvare – «помогать») – это вещества, например гидроксид алюминия, которые, как случайно выяснилось, помогают вакцине подействовать. Вроде бы ерунда – гидроксид алюминия как-то укрепляет действенность вакцины, – но Джейнуэю эта техническая мелочь явила изъян в нашем фундаментальном понимании: никто не мог толком объяснить, почему адъюванты имеют такое свойство. Постижение механизмов прививок, несомненно, значимо – если не считать обеспечение людей чистой водой, ничто, даже антибиотики, не спасло столько жизней, сколько прививки [11 - State of the world’s vaccines and immunization (third edition, World Health Organization Press, 2009).], – и Джей- нуэй решительно настроился разобраться, почему же адъювант необходим. В ходе этих исследований он обрел совершенно новое понимание, как на самом деле работает иммунная система.

* * *

Вакцинацию как медицинскую процедуру начали применять задолго до каких бы то ни было ученых знаний о том, как этот процесс устроен. Первые описания этого спасающего жизни приема есть даже в фольклоре [12 - Прививку от оспы часто именуют вариоляцией. Вариоляцию можно определить как применение небольшой дозы инфекции в контролируемых условиях, тогда как вакцинация – это применение мертвых или ослабленных микробов. Между понятиями «прививка» и «иммунизация» тоже имеется тонкая разница. Впрочем, из-за многообразия современных вакцин и их применения точные определения, на мой взгляд, довольно затруднительны, и поэтому я пользуюсь этими понятиями как взаимозаменяемыми.]. Целенаправленное заражение организма с целью его защиты – прививка – применялось в Китае, Индии и некоторых африканских странах намного раньше, чем сложились формальные медицинские процедуры [13 - Rhodes, J., The End of Plagues: The Global Battle against Infectious Disease (Palgrave Macmillan, 2013); De Gregorio, E., & Rappuoli, R., ‘From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development’, Nature Reviews Immunology 14, 505–514 (2014).]. Научная же история начинается с 1721 года, когда британская королевская семья встревожилась из-за эпидемии

оспы, особенно обеспокоившись за здоровье своих детей. Королевские особы слыхали о деревенских традициях и заморских байках, что от болезни можно сделать прививку, но как именно эту процедуру проводить – тут возникали противоречия. Лучше ли применять жидкость из сформировавшегося волдыря? Или предпочтительнее выжать оспину вручную? Уже было хорошо известно, что оспой болеют лишь раз в жизни, а потому вопрос стоял в том, следует ли применять к человеку небольшую дозу оспы так, чтобы при этом человека не убить. Чтобы определить безопасность и действенность прививки прежде, чем применять ее к королевской семье, требовалось произвести пробу, и этой чести сочли достойными узников тюрем.

Первое увековеченное «клиническое испытание» в истории иммунологии [14 - Silverstein, A. M., A History of Immunology (второе издание, Academic Press, 2009).] произвели на «добровольцах», привлеченных на том основании, что они участвуют в потенциально смертоносном эксперименте – или же их ждет неизбежная казнь по судебному приговору. 9 августа 1721 года на руках и ногах шести приговоренных были произведены надрезы. В надрезы втерли пробы кожи и гноя, взятые у больного оспой. Еще одной заключенной ввели образцы кожи и гноя в нос – о неприятности этой процедуры и говорить незачем. За происходящим наблюдали двадцать пять представителей ученой элиты, в том числе и члены Королевского общества (королевский статус ему присвоили в 1662 году, однако критерии приема были по-прежнему невнятны) [15 - Очень краткая история Королевского общества: http://royalsociety.org/about-us/history/]. В полном соответствии с народным знанием, все заключенные через день-другой явили признаки оспы, а затем выздоровели. Женщина, которую прививали назально, заболела сильнее прочих, однако тоже поправилась [16 - Mead, R., A Discourse on the Small Pox and Measles (John Brindley, 1748). Это книга Ричарда Мида, выдающегося лондонского врача, сделавшего прививки заключенным в 1721 го- ду. Рассказ об этом королевском эксперименте изложен в главе 5 «О прививке оспы».]. 6 сентября 1721 года король Георг I помиловал приговоренных добровольцев, и их выпустили на свободу. Их иммунные системы уберегли их сразу от двух казней – от эшафота и от оспы.

Через несколько месяцев, 17 апреля 1722 года, принц и принцесса Уэльские – которые через пять лет сделаются королем Георгом II и королевой Каролиной – привили двух своих дочерей [17 - Прежде чем привить собственных детей, принцесса Уэльская сначала заплатила за прививки пятерым детям- сиротам. Проба на заключенных подразумевала только взрослых, а принцесса считала важным проверить безопасность этой процедуры на детях, прежде чем рисковать своими.]. Событие осветили все газеты, что вызвало немалый интерес

к прививкам (вот нам напоминание, до чего сильно высокопоставленные особы или «звезды» влияют на общественное отношение к новым научным мыслям) [18 - Следует помнить, что «звезды» влияют на общественное мнение независимо от распространенных консервативных взглядов, скажем, почтенных научных сообществ. Пример – история Дженни Маккарти, бывшей модели журнала «Плейбой» и подруги актера Джима Керри: она заявила, что у ее сына Эвана в результате вакцинации развился аутизм. В 2007–2009 годах ее мнение стало достоянием обширной аудитории – в частности, благодаря ее участию в телепрограмме Опры Уинфри. Личная история Маккарти трогательна: «Моя наука – Эван. Он дома. Вот моя наука». Маккарти написала несколько книг, в том числе Louder than Words: A Mother’s Journey in Healing Autism (Plume, 2008). О ее судьбе рассказывает и Марк Э. Ларджент: Mark A. Largent, Vaccine: The Debate in Modern America (Johns Hopkins University Press, 2012), 138–148.]. Тем не менее эта процедура сохраняла неоднозначность – отчасти потому, как говорили некоторые, что такое вмешательство противно Природе Бога: например, один лондонский проповедник в 1722 году вещал об «опасном и греховном деянии – прививке»; впрочем, была и другая причина: около 2 % людей после сознательного прививания оспы все-таки скончались [19 - Silverstein.].

Сорок восемь лет спустя двадцатиоднолетний юноша по имени Эдвард Дженнер начал свои три года учебы в лондонской больнице Св. Георга под руководством Джона Хантера, одного из выдающихся английских хирургов и анатомов. Хантер помог отточить критические способности Дженнера и воспитал в нем страсть к эксперименту, однако до дней полного расцвета своего протеже не дожил. Хантер умер в 1793 году, за три года до того, как Дженнер открыл способ обходить опасности прививки без потери благоприятного результата.

Бо?льшую часть жизни проработав сельским врачом в маленьком городке Беркли, Глостершир, Дженнер не понаслышке знал, что доярки оспой не болеют никогда. Его осенило: возможно, все дело в том, что эти женщины соприкасаются с коровьей оспой, легкой вирусной инфекцией, которую люди способны подцепить от коров, и это соприкосновение защищает доярок от оспы, а потому гной из не грозящих смертью волдырей коровьей оспы можно применять вместо гноя больных оспой – оспа человека гораздо опаснее коровьей. Эксперимент, проведенный Дженнером и сделавшийся легендарным, состоялся 14 мая 1796 года. Дженнер взял пробу гноя у доярки Сары Нелмз, заразившейся коровьей оспой от коровы по кличке Цветик, и привил этим веществом Джеймза Фиппса, восьмилетнего сына своего садовника. Затем Джеймзу ввели гной пациента, больного обычной оспой, и Джеймз не заболел.

Считается, что с этим экспериментом возникла иммунология, однако в то время Дженнер едва смог опубликовать результаты своих исследований. Королевское общество сообщило, что проведенный эксперимент – разовый, что правда, и предложило проверить его на многих других пациентах-детях, прежде чем делать подобные смелые заявления. Дженнер повторил свой опыт на других, включая и собственного одиннадцатимесячного сына, однако заново обращаться в Королевское общество не стал. Дженнер опубликовал эту работу за свой счет – в виде семидесятипятистраничной книги, набранной крупным шрифтом. Поначалу ее можно было достать лишь в двух лондонских магазинах, однако 17 сентября 1798 года книга была издана всерьез и обрела громкую славу [20 - Jenner, E., An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae: A disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox (1798). Этот знаковый текст был многократно переиздан, полностью с ним можно познакомиться в Интернете, в частности – вот здесь: http://www.bartleby.com/38/4/1.html.]. Понятие «вакцина» возникло через несколько лет, его предложил друг Дженнера – как описание этого открытия, от латинского слова, означающего «корова» – vacca [21 - Понятие «вакцина» предложил хирург Ричард Даннинг. Применение этого слова в обстоятельствах, не связанных с использованием проб коровьей оспы для защиты от оспы человека, приписывают Луи Пастеру (1822–1895).]. Оспа стала первым заболеванием, с которым управились в общемировом масштабе и полностью устранили ее к 1980 году [22 - Устранение оспы в мировом масштабе – важное событие. «Вероятно, сильнее всего не повезло малярии в бедных странах, – писала журналистка Тина Розенберг, – после того, как ее искоренили в странах богатых»; эта цитата приведена на стр. 44 замечательной книги Юлы Бисс, посвященной вакцинации: Biss, E., On Immunity (Graywolf Press, 2014).].

Дженнер никогда не сомневался, что его работа способна привести к полному уничтожению оспы на планете, однако так и не обрел глубинного понимания, как вакцинация действует [23 - Rhodes.]. До прозрения, посетившего Джейнуэя в 1989 году, повсеместно считалось, что присутствие микроба в организме вызывает иммунный ответ, потому что тело обучено засекать молекулы, с которыми оно прежде не сталкивалось; иными словами, иммунная система действует, откликаясь на молекулы, которыене свои – то есть, чуждые телу [24 - В 1920-х об этом еще не знали, а вот в 1989 году установили, что иммунная система постигает, из чего состоит наше тело, в самые ранние годы нашей жизни и уже тогда готова обороняться от всего остального. Об этом я рассказываю гораздо подробнее в своей первой книге The Compatibility Gene (Allen Lane, 2013).]. Соприкоснувшись с молекулами, чуждыми телу, иммунная система готова быстро отозваться на те же самые не свои молекулы, если

доведется столкнуться с ними вновь. Однако эксперименты, проведенные двумя учеными, работавшими независимо друг от друга в 1920-х го- дах (когда именно – неясно) [25 - Oakley, C. L., ‘Alexander Thomas Glenny. 1882–1965’, Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 12, 162–180 (1966).], не подпадали под такое вот простое объяснение механизма вакцинации, и Джейнуэй поэтому крепко задумался.

Эксперимент провели французский биолог Гастон Рамон и лондонский врач Александр Гленни. Оба обнаружили, что белковая молекула, вырабатываемая бактериями, вызывающими дифтерию, – дифтерийный токсин, – можно обезвредить нагреванием и малыми дозами химического формалина. Потенциально это означало, что обезвреженный токсин можно применять как вакцину от этой болезни. Но, к удивлению ученых, обезвреженный токсин, введенный животным, пробудил к жизни лишь мимолетный иммунитет. Наблюдение это в свое время сочли занятным, не более, и почти забыли о нем, однако десятилетия спустя Джейнуэй рассудил, что белок бактерии – не своя молекула, то есть не часть человеческого тела, а потому, согласно общепринятому мнению 1980-х, объяснить, почему она как вакцина не действует должным образом, не получается. Как так: гной из волдырей коровьей оспы – действенная вакцина, размышлял Джей- нуэй, а белковые молекулы, подобные дифтерийному токсину, выделенному из микробов, – нет?

Гленни был трудоголиком и при всей своей застенчивости и нелюдимости умело организовывал исследования – упорядочивал процедуры так, чтобы вместе со своими коллегами проводить множество экспериментов с большой эффективностью [26 - Oakley, C. L., ‘A. T. Glenny’, Nature 211, 1130 (1966).]. Времени на тщательный статистический анализ у него не оставалось: результаты он делил на «очевидные и полезные либо сомнительные и не имеющие ценности» [27 - Там же.]. Такое отношение – вперед-вперед, скорей-скорей – значимый для его лаборатории фактор: так удавалось перебирать громадный объем экспериментальных условий, отыскивать способ заставить дифтерийный токсин действовать как вакцина [28 - Гленни вырос в чрезвычайно консервативной христианской семье, походы в театры или на концерты не допускались, и потому этот ученый не интересовался почти ничем, кроме своей работы.]. И вот наконец в 1926 году команда Гленни обнаружила, что, когда дифтерийный белок чистили химическими методами с применением солей алюминия, это помогало удерживать дифтерийный токсин в человеческом организме подольше – и тогда успевал развиваться иммунный отклик, однако никто не догадывался, как и почему так получается [29 - Marrack, Ph., McKee, A. S., & Munks, M. W., ‘Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium’,

Nature Reviews Immunology 9, 287–293 (2009).]. После Гленни обнаружили и другие вещества – парафиновое масло, например, – которые помогают вакцине действовать, как помогали ей соли алюминия, и эту группу веществ назвали адъювантами. Но все равно никакого общего свойства, объясняющего их действие, установить не удалось.

В январе 1989 году Джейнуэй и его коллега-супруга, иммунолог Ким Боттомли, обсуждали, что? происходит в организме, когда нам случается порезаться или подцепить инфекцию. Они осознали, что вот так с наскока объяснить, как начинается иммунный отклик, не выходит: что служит побудителем? По воспоминаниям Боттомли, они с мужем часто спорили о науке, сидя в машине, а потом попросту забывали о сказанном, однако в этот раз они участвовали в конференции в Стимбоут-Спрингз, Колорадо, а потому имели при себе блокноты [30 - Gura, T., ‘The Toll Road’, Yale Medicine 36, 28–36 (2002).]. Тот спор застрял у Джейнуэя в уме. В последующие несколько месяцев он размышлял над тем вопросом – как начинается иммунный отклик? – а также над вопросом, как работают адъюванты, и одновременное обдумывание этих двух загадок как раз и привело его к революционной мысли.

Важная подсказка: оказалось, что особенно действенный адъювант – вещество, обычно присутствующее во внешней оболочке бактерии (крупная молекула с неуклюжим названием липополисахарид, ЛПС). А что если, рассуждал Джейнуэй, присутствие чего-то, прежде телу не присущего, —не единственный предвестник дальнейшего обязательного иммунного отклика? А ну как должно быть что-то еще – второй сигнал, – чтобы запустить иммунную реакцию, и его подает адъювант, что, в свою очередь, способно воспроизводить присутствие настоящих микробов? Так можно было бы объяснить, почему белковые молекулы, взятые у исходных микробов, не действуют как вакцина, а вот молекулы, подобные ЛПС, выделенные из внешней оболочки бактерий, – прекрасные адъюванты.

Джейнуэй впервые представил свои соображения – с большим смаком, надо сказать, – в ныне знаменитой статье «Приближаемся к асимптоте? Эволюция и революция в иммунологии», опубликованной в тезисах престижного съезда в Колд-Спринг-Харбор, Нью-Йорк, проведенного в июне 1989 года [31 - Симпозиумы по количественной биологии в Колд-Спринг-Харбор – цикл конференций, начавшийся в 1933 году. Многие знаменитые ученые посетили и встречу 1989-го, включая Тасуку Хондзё, Лероя Худа, Джона Инглиса, Ричарда Клознера, Фрица Мельхерса, Густава Носсаля и Рольфа Цинкернагеля. Двадцать

фотографий с той встречи попали в онлайн-архивы, их можно посмотреть тут: http://libgallery.cshl.edu/items/browse/tag/Immunological+Recognition. Джон Инглис, исполнительный директор «Колд-Спринг-Харбор Пресс», говорил мне (электронная переписка от 25 марта 2015 года), что, по его воспоминаниям, Джейнуэй послал ему свою статью для включения в план встречи уже после симпозиума, а на са- мой встрече официальной речи на эту тему не произносил. Возможно, он просто обсуждал свои соображения с другими участниками симпозиума, но в неформальной обстановке.]. В той статье Джейнуэй выдвинул предположение, что все изучают иммунную систему так, будто знание о ней приближается к «своего рода асимптоте, где будущие эксперименты очевидны, выполнить их технически трудно, а цель – достигать все большей точности, а не революционных подвижек в понимании» [32 - Janeway, C. A., Jr, ‘Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology’, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 54 Pt 1, 1–13 (1989).]. В результате эти исследования упускают нечто значимое: «громадную брешь» в нашем понимании, как именно запускается иммунный ответ [33 - Там же.]. Джейнуэй предположил, что различение своего и не своего недостаточно: иммунная система должна быть способна засечь нечто угрожающее телу до того, как произойдет иммунный отклик, а значит, иммунная система, рассудил он, обязана уметь замечать красноречивые признаки настоящих микробов или зараженных клеток. Он предсказал, что у нашей иммунной системы должен существовать целый отдел, который еще предстоит определить, задача которого как раз такова, и Джейнуэй даже предсказал, каков вероятный механизм ее работы.

Как мы сами убедились и как показал Джей- нуэй, никто в то время не обращал особого внимания на то, как именно зарождается иммунный ответ, и большинство ученых (если не все) сосредоточивались на понимании другого аспекта иммунитета, связанного с прививками и вакцинацией, а именно: почему иммунная система способна отзываться на вторжение микробов быстрее и действеннее, если это происходит повторно. Было известно, что ключевые для этого процесса – два типа белых кровяных телец под названием Т- и В-лимфоциты, или же Т-клетки и В-клетки. На поверхности этих белых кровяных клеток есть чрезвычайно важная молекула-рецептор, названная без особой фантазии Т-клеточный рецептор и В-клеточный рецептор соответственно. Эти рецепторы относятся к классу биологических молекул – белков, а это длинные цепочки атомов, свертывающиеся в причудливые клубки, хорошо приспособленные для той или иной задачи, которую выполняют в живом организме. В целом, белки связывают другие молекулы или соединяются с ними, в том числе и с другими белками, и таким образом выполняют свои задачи, а форма того или иного белка определяет, с другими молекулами какого типа этот

белок способен связываться, – подобно кусочкам головоломки, стыкующимся друг с другом благодаря взаимодополняющим очертаниям. Рецептор любой отдельной Т- или В-клетки имеет свою индивидуальную форму, слегка отличающую клетку от остальных, что позволяет им связываться с разными чужеродными молекулами. Молекулы-рецепторы торчат на поверхности иммунной клетки вовне и, связываясь с чем-то, чего в вашем теле до сих пор не было, «включают» иммунную клетку, и та уничтожает микроба или зараженную клетку напрямую – или же призывает на помощь другие иммунные клетки. Самое главное заключается вот в чем: активированная иммунная клетка размножается и населяет ваш организм множеством клеток, снабженных таким же полезным рецептором. Некоторые такие клетки остаются в теле надолго, благодаря чему у иммунной системы есть память на микробов и вирусы, с которыми она прежде сталкивалась, – что, конечно, и есть ключ к механизму вакцинации.

Важно и то, что рецепторы на Т- и В-клетках существуют не для связывания микробов как таковых: концы у этих рецепторов формируются произвольно, что позволяет им связывать самые разнообразные молекулы. То, как тело обеспечивает связывание исключительно микробов и вирусов, – одно из величайших чудес иммунной системы и устроено оно вот как. Любая Т- или В-клетка отращивает себе рецептор, пока развивается в костном мозге. Перетасовка генов по мере развития клетки наделяет каждую клетку уникально очерченным рецептором. Однако, прежде чем попасть в кровяное русло, каждая отдельная Т- или В-клетка проходит проверку – способен ли ее рецептор связывать здоровые клетки. Если способен, тогда эта конкретная Т- или В-клетка подлежит уничтожению, поскольку иметь такую иммунную клетку в организме опасно. Таким образом защищать наш организм допускаются лишь Т- и В-клетки, не способные атаковать здоровые клетки; и по той же логике, если рецептор Т- или В-клетки способен связаться с чем бы то ни было, оно обязано быть молекулой, которой прежде в нашем теле не бывало. Формально выражаясь, так иммунная система отличает свое – составляющие вашего тела – от чужого, то есть того, что не часть вас.

Джейнуэй как раз и разглядел, что все не так просто. В частности, он предсказал существование рецепторов (он назвал их образ-распознающими), которые не формируются случайно и затем отсеиваются, а имеют неизменные очертания, благодаря которым эти рецепторы способны соединяться с конкретными микробами или зараженными клетками (точнее, с молекулярными последовательностями, которые есть только у микробов или у больных клеток) [34 - Некоторым ученым не нравится формулировка «распо- знавание образа»,

поскольку этот тип взаимодействия между белком и другой молекулой обычно именуют «молекулярным распознаванием». Тем не менее понятия «образ-распознающий рецептор» остается общеупотребимым. [В русскоязычной литературе используется также понятие «рецептор опознавания паттерна». – Примеч. перев.]]. Поскольку такой способ определения микробов иммунными клетками представился Джейнуэю гораздо более простым, чем сложный процесс производства иммунных клеток с рецепторами, имеющими какую попало форму, а затем уничтожения тех, что способны противодействовать здоровым клеткам, ученый предположил, что рецепторы с неизменными очертаниями, вероятно, развились в первую очередь чтобы защищать организм от болезни, и лишь позже, когда жизнь на Земле усложнилась, развилась более затейливая иммунная система, в которой возникли Т- и В-клетки.

Более простая система из образ-распознающих рецепторов фиксированной формы, которую предвидел Джейнуэй, образует часть так называемого врожденного иммунитета – в отличие от другой стороны нашей иммунной защиты, которая существует за счет памяти о пережитых инфекциях: это приобретенный иммунитет. Понятие «врожденный иммунитет» уже было в употреблении до Джей- нуэя – им описывали быстродействующие механизмы защиты, обеспечиваемые кожей, слизью и мгновенными действиями иммунных клеток, устремляющихся к порезу или ране, однако в учебниках этому предмету уделяли всего несколько страниц, в том числе – и в учебнике-бестселлере авторства самого Джейнуэя [35 - Чарлз Джейнуэй вместе с его коллегой Полом Трэверзом впервые опубликовали учебник «Иммунология» в 1994 году. Это и все последующие издания оказались невероятно популярными. Девятое издание этой книги, именуемое уже «Иммунобиологией Джейнуэя» (Janeway’s Immunobiology) увидело свет в 2016 году, с дополнениями Кеннета Мёрфи и Кейси Уивера.]. Революционными мысли Джейнуэя оказались в том, что он, по сути, предложил новую миссию иммунной системы. До Джейнуэя raison d’?tre [36 - Причина существования, смысл бытия (фр.). – Примеч. перев.] иммунной системы сводили к отклику на то, чего прежде в теле не было. Однако Джейнуэй объявил, что иммунная система обязана откликаться на то, чего прежде в теле не было – и оно должно быть микробное или вирусное.

Теперь уже, задним числом, понятно вот что: необходимо, чтобы иммунная система не просто откликалась на то, чего в теле прежде не было. Пища, безвредные кишечные бактерии или пыль в воздухе – не часть человеческого тела, но никакой угрозы не представляют и не должны вызывать действие иммунной системы. Но, как сказал в 1930 году Джордж Бернард Шоу, «наука неспособна решить одну задачу, не поставив при этом еще десять» [37 - Эти

слова Джордж Бернард Шоу произнес в Лондоне 28 октября 1930 года на открытом обеде в честь Альберта Эйнштейна. Фрагменты речи Шоу приводятся в: Michael Holroyd, ‘Albert Einstein, Universe Maker’, New York Times, 14 марта 1991 года.]. Даже если оставить в стороне самую крупную неувязку, с которой столкнулись соображения Джейнуэя, – недостаток экспериментальных данных в поддержку этих соображений, – имелась и теоретическая нестыковка: микробы и вирусы стремительно размножаются. Скорость их размножения не умещается в голове. Одна-единственная зараженная вирусом человеческая клетка способна произвести сотню новых вирусных частиц. Это означает, что всего три экземпляра вируса, пройдя четыре цикла воспроизведения – примерно за несколько дней, – приведут к 300 миллиардам новых вирусных частиц [38 - Исходя из расчета: 3 ? 100

= 3 ? 10

.]. И так дело обстоит не только с вирусами: в оптимальных условиях бактерии делятся каждые двадцать минут, то есть одна бактерия способна произвести пять миллиардов триллионов (5 ? 10

) бактерий всего за день – примерно столько звезд во Вселенной [39 - Исходя из расчета 72 делений за 24 часа (раз в 20 минут), что приводит к 2

потомкам.]. На практике микробы в человеческом теле в таких масштабах размножаться неспособны, потому что для этого потребовался бы неограниченный объем ресурса, но тем не менее популяция микробов стремительно достигает громадных размеров – гораздо быстрее, чем мы со своими двумя жалкими отпрысками в расчете на семейную пару, за целую жизнь [40 - По сути, это означает, что процесс эволюции путем естественного отбора происходит у вирусов гораздо быстрее, чем у нас. У некоторых вирусов все еще более прытко, поскольку скорость, с которой возникают генетические вариации, когда вирус размножается, гораздо выше, чем в человеческих организмах (потому что машинерия копирования генетического материала у некоторых вирусов довольно небрежна). Вирусам эта особенность не вредит: любой бракованный экземпляр мало влияет на судьбу остальной популяции.]. Это подводит нас к ключевой трудности, возникающей в связи с соображениями Джейнуэя: всякий раз, когда микроб размножается, у него в генах происходят

случайные перемены – мутации, – и из-за них микроб с немалой вероятностью или даже неизбежно теряет молекулярные характеристики, замеченные нашей иммунной системой. Иными словами, в целой популяции вирусов или бактерий некоторые чисто случайно – потому что их очень много – окажутся с генетическими отличиями, из-за которых изменится та часть микроба, с которой образ-распознающий рецептор должен связываться. Микробы, у которых нет «молекулярного образа», избегут распознания иммунной системой и бодро размножатся.

Джейнуэй это понимал и предположил, что «распознаваемый образ должен быть результатом комплексного исключительного [процесса] внутри микроорганизма» [41 - Janeway (1989).]. Иначе говоря, узнаваемая структура микроба должна быть чем-то настолько исключительно важным для его жизнедеятельности, что изменить ее было бы столь же исключительно трудно – если вообще возможно. У Джейнуэя были данные о том, что у микробов такие особенности есть – и насущно необходимые для их выживания, и уязвимые для атаки: пенициллин действует как раз благодаря этому. Когда бактерия делится, ей нужно выстроить клеточную стенку, облекающую две дочерние клетки. Вот что важно: процесс этот настолько сложный, что бактерия не запросто способна его изменить. Пенициллин действует, вмешиваясь на последней стадии этого процесса. В результате нет такой простой генетической мутации, какая позволила бы бактерии увернуться от действия пенициллина. Да, бактерия способна стать стойкой к антибиотику, выстраивая клеточную стенку совершенно иначе, но это непросто, а потому пенициллин остается действенным против громадного диапазона микробов: он связывается с белковыми молекулами бактерий, занятыми в жизненно важном и сложном процессе.

Один ученый вспоминает: Джейнуэй, представляя свою работу, аудиторию «заинтересовал, но не убедил». Другой рассказывает, что «сообщество не было готово к соображениям Чарли» [42 - Электронная переписка с Лероем Худом (10 февраля 2015 года) и Джонатаном Хауардом (12 февраля 2015 года) соответственно.]. Стоя перед многими величайшими в мире иммунологами, Джейнуэй набрался уверенности и заявил, что все упускают неимоверно важное в том, как работает иммунная система, хотя, по его собственным словам, «экспериментального подтверждения… не имеется» [43 - Janeway (1989).]. Попросту говоря, в то время никто не мог определить, революционны ли мысли Джейнуэя или же это причудливый вздор.

О статье Джейнуэя почти забыли – в последующие семь лет в других статьях на нее почти не ссылались [44 - Medzhitov, R., ‘Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity’, The Journal of Immunology 191, 4473–4474 (2013).]. Но одного человека – в 4500 миль от Джейнуэя – она затронула, и вопреки всему этот человек вернул затеи Джейнуэя из небытия. Осенью 1992 года аспирант Московского государственного университета Руслан Меджитов прочитал статью Джейнуэя, и та переменила Меджитову жизнь.

* * *

Меджитов родился в Ташкенте, Узбекистан, и в ту пору, работая над кандидатской диссерта- цией в Москве, изучал эволюцию молекул, позволившую им устанавливать связи друг с другом, – и тут прочел статью Джейнуэя. Советский Союз распался, научные исследования в стране оказались под угрозой; Меджитов вспоминает те годы как «время полного хаоса, и никакого финансирования» [45 - Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.]. В результате он не мог получить практического опыта работы в лаборатории и вынужден был посвящать время размышлениям и чтению, а доступны ему были только старые учебники, но Меджитову казалось, что они лишь сбивают его с толку [46 - Там же.]. Учащихся в библиотеку, где хранилась копия статьи Джейнуэя, не допускали, но Меджитов на личном обаянии все же туда пробился. Копаясь на полках, он наткнулся на статью Джейнуэя, и логика этого материала тут же захватила его. «Бывают такие моменты – когда лампочка вспыхивает… я нутром чувствовал… казалось, будто статья все объясняет», – вспоминает Меджитов [47 - Там же.]. Половину своей месячной стипендии он потратил на ксерокопирование тех бумаг [48 - Gura.].

Взбудораженный, он рвался обсуждать находку – принялся писать Джейнуэю электронные письма. Для этого нужно было просить разрешение воспользоваться факультетским электронным адресом, у которого было ограничение в триста слов в день – из-за стоимости этой услуги. Меджитов вспоминает, как пришлось сохранить сообщение Джейнуэю на дискету, а следом передать ее заведующему единственным на весь университет компьютером, у которого был выход в Интернет. Любой возможный ответ тоже скопировали бы на дискету и вернули Меджитову [49 - Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.].

Джейнуэй гордился своими соображениями о врожденном иммунитете и расстраивался, что маститые иммунологи пренебрегают этим видением, а потому электронные письма от аспиранта из Москвы, желавшего поговорить на эту тему, воодушевили Джейнуэя. В конце концов Меджитов спросил, можно ли ему поработать в лаборатории Джейнуэя в Йеле. Джейнуэй обсудил это с женой, однако та отнеслась скептически. Меджитов же тем временем выиграл исследовательскую стипендию на три месяца в Калифорнийском университете в Сан- Диего. Одолжил денег на перелет у двоюродного брата и в 1993 году принялся за работу: написал программу, которая бы распознавала и упорядочивала генетический код, – в то время это была новая область исследований. Самое главное – он вел семинар по своим исследованиям, на ломаном английском, а на этот семинар ходил президент Американского общества иммунологии – Ричард Даттон.

Даттон был поражен. Меджитов рассказал ему, что его работа по стипендии скоро заканчивается, и что он состоит в переписке с Джейнуэем – и мечтал бы работать с ним. Даттон оставил Джейнуэю сообщение на автоответчике – сказал, что Меджитов кажется ему хорошим ученым. Наутро Меджитов получил электронное письмо от Джейнуэя с предложением работы [50 - Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.].

Второго января 1994 года Меджитов наконец познакомился с Джейнуэем очно. Оба – масштабные мыслители, страстно увлеченные своими идеями; так начались партнерство и дружба на всю жизнь. Ключевую непосредственную задачу этот тандем поставил себе такую: выяснить, действительно ли иммунные клетки человека наделены «образ-распознающими рецепторами», способными засекать характерные особенности микробов. Одного примера им бы хватило, но задача стояла колоссальная, а недостаток практического опыта у Меджитова работал против них. Как писал Роальд Даль в последней своей книге для детей, «следи, блестя глазами, за всем миром вокруг, потому что величайшие тайны всегда скрыты в самых неожиданных местах» [51 - Dahl, R., The Minpins (Puffin, 1991).]. Так вышло и у Меджитова: источник его успеха оказался неожиданным – насекомые.

Как и нам, насекомым угрожают микробы – бактерии и грибковые, и все же, как заметил в середине 1960-х годов ученый Пьер Жоли, насекомые вроде бы совсем не страдают от оппортунистических инфекций. Работая в Страсбурге, Жоли обнаружил, что так оно и есть, даже если пересаживать органы от одного насекомого к другому, из чего сделал вывод, что у них должна быть некая

особенно мощная иммунная защита. В лаборатории у Жоли трудился двадцатитрехлетний аспирант по имени Жюль Офман, увлеченный исследованиями насекомых, потому что отец его был энтомологом. Офман взялся разобраться, как действует иммунная система этих существ, – этим уже занимался Жоли, – и начал с кузнечиков.

Когда в 1978 году Жоли ушел на покой, Офман, тогда уже тридцатишестилетний, возглавил лабораторию. Со временем Офман переключил внимание своей команды с кузнечиков на крошечную мушку – дрозофилу, которая питается плодами и плодится на них. Плодовые мушки стали подопытнымиорганизмами в начале XX века, потому что их легко содержать, у них простая диета – плодовые очистки, – и короткий жизненный цикл длиной в две недели. Впоследствии они сыграли громадную роль в биомедицинских исследованиях, и благодаря им сделано по крайней мере пять открытий, удостоенных Нобелевской премии [52 - Gallio, M., ‘Ode to the fruit fly: tiny lab subject crucial to basic research’, The Conversation (2015). Этот текст онлайн:http://theconversation.com/ode-to-the-fruit-fly-tiny-lab-subject-crucialto-basic-research-38465.]. Однако для Офмана практической причиной переключения на плодовых мушек стало то, что у половины его команды открылась аллергия на кузнечиков. Жена Офмана Даниэль, его аспирантка, страдала особенно сильно [53 - Интервью с Жюлем Офманом, 7 апреля 2015 года.].

Группа Офмана вводила бактерии плодовым мушкам и затем периодически делала им анализ крови – проверяла способность мушиного организма устранять другие бактерии. Как только у крови мушек проявлялось антибактериальное действие, это означало, что иммунный отклик состоялся. Далее его команда взялась искать ответ на два ключевых вопроса. Первый: какие разновидности молекул наделяют мушиную кровь способностью убивать микробов? Второй: какие гены управляют иммунным ответом мушки? На первый вопрос, как выяснилось, ответить довольно просто. У шелкопряда были обнаружены молекулы особой разновидности (короткие фрагменты белка, именуемые пептидами), обладающие антибактериальным действием, и группа Офмана нашла похожие молекулы и у мушек – слегка отличавшиеся молекулы, способные уничтожать различных микробов [54 - Особенно вдохновили Офмана и его коллег открытия Ханса Бомана в 1970-х – начале 1980-х, которые привели к определению антибактериальных пептидов в крупнейшем североамериканском шелкопряде Hyalophora cecropia. С тех пор у млекопитающих определили более семисот различных антимикробных пептидов, об этом можно прочесть в статье Джека Л. Стромингера: Strominger, J., L., The Journal of Immunology 182, 6633–6634 (2009). Ханс Боман умер 3 декабря 2008 года.]. У 100 000 мушек, например,

Офман с коллегами смог выделить пептид, при помощи которого мушки справляются с грибками (ныне это можно было бы сделать, задействовав всего пару десятков особей) [55 - Fehlbaum, P., et al., ‘Insect immunity. Septic injury of Drosophila induces the synthesis of a potent antifungal peptide with sequence homology to plant antifungal peptides’, Journal of Biological Chemistry 269, 33159–33163 (1994).].

Как выяснилось, для ответа на второй вопрос – какие гены значимы для иммунного отклика мушки, – выбор именно плодовой мушки как предмета исследования оказался решающим: устройство гена этого насекомого уже было изу- чено в других лабораториях, по всевозможным другим причинам. Эта отдельная от них работа дала команде Офмана необходимые подсказки. Первая подсказка: ген насекомых под названием Toll – от немецкого слова, означающего «здоровский, замечательный», – необходимый для развития эмбриона плодовой мушки, оказался похожим на человеческий ген (рецептор интерлейкина-1, IL-1), а о его роли в иммунитете уже было известно. К тому же, как тогда выяснилось, некоторые гены, имеющиеся и у мушек, и у человека (их называют транскрипционными факторами NF-?B) [56 - Также называются ядерными факторами «каппа-би». – Примеч. перев.], важны для иммунных ответов человеческого организма [57 - O’Neill, L. A., Golenbock, D., & Bowie, A. G., ‘The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity’, Nature Reviews Immunology 13, 453–460 (2013). В этом академически педантичном и авторитетном материале подробно рас- сматривается последовательность событий, которые привели к открытию толл-подобных рецепторов.]. Воодушевленные этими недавними открытиями, Офман и его коллеги взялись проверять, возникнут ли у мушек трудности в борьбе с инфекциями, если отключить у них определенные гены [58 - Lemaitre, B., ‘The road to Toll’, Nature Reviews Immunology 4, 521–527 (2004).]. Решающие эксперименты провел Бруно Леметр, влившийся в команду Офмана в ноябре 1992 года. В серии экспериментов, состоявшихся в 1993–1995 годах, он обнаружил, что способность мушек противостоять грибковой инфекции зависит от толл-гена [59 - Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., & Hoffmann, J. A., ‘The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults’, Cell 86, 973–983 (1996).]. Это блистательное открытие недвусмысленно доказало, что гены, отвечающие за эмбриональное развитие мушки, включены и в иммунную систему – и это мгновенно признали [60 - Три рецензии на эту статью из журнала Cell есть в онлайн-архивах благодаря первому автору, Бруно Леметру. Интересно, что все три рецензии получились очень одобрительными, хотя, как это почти всегда бывает с рецензиями коллег, каждый ученый заявил о необходимости дополнительных экспериментов,

которые нужно было бы провести прежде, чем публиковать работу. С рецензиями можно ознакомиться тут: http://www.behinddiscoveries.com/toll/resources.]. В сентябре 1996 года обложку журнала «Селл», одного из самых престижных научных изданий на свете, украсила зрелищная фотография мушки с недействующим толл-геном – ее опушило грибком.

В июне 1992 года, до того, как это открытие было сделано, Офман отправился в Йель повидаться с Джейнуэем, потому что, как вспоминает Офман, ему «не хотелось провести всю жизнь в гетто для насекомых» [61 - Интервью с Жюлем Офманом, 7 апреля 2015 года.]. Их беседы породили объединенную программу исследований с целью сравнить иммунитет насекомых, мышей и людей, и в 1993 году Офман организовал, возможно, первый всемирный съезд, посвященный врожденному иммунитету, и провели его в Версале [62 - Там же.]. Весной 1996 года последовала встреча в Глостере, Массачусетс, и Офман впервые доложил Джейнуэю и Меджитову об открытии, совершенном его командой: толл-ген играет важную роль в защите насекомого от грибка. Джейнуэй и Меджитов пришли в восторг.

Точный порядок последующих событий зависит от того, кто излагает эту историю. Меджитов утверждает, что он уже какое-то время работал над человеческим геном, похожим на толл-, тогда как другие намекают, что это открытия, связанные с насекомыми, подтолкнули его и Джейнуэя поискать нечто похожее у человека [63 - Несомненно, похоже на правду, что Меджитов действительно располагал данными: механизмы действия других иммунных рецепторов (с участием IL-1 и TNF). Пытаясь прояснить для меня эти подробности, один непредвзятый иммунолог заметил в разговоре: «Это все немного отдает шпионскими романами, Дэн».]. Так или иначе, Меджитов, работая в лаборатории Джейнуэя, ускорил поиски человеческого эквивалента толл-гена насекомых, и обнаружил он, что этот ген способен активировать другие гены (прицельно транскрипционные факторы NF-κB), о которых было известно, что они участвуют в иммунном отклике [64 - Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A., Jr, ‘A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity’, Nature 388, 394–397 (1997).]. В общей сложности последствия этих открытий оказались фундаментальными: они показали, что такие разные формы жизни, как насекомое и человек, объединяет генетическая история противостояния болезням.

Другие исследовательские группы открыли много других генов, подобных толл-гену насекомых, – и у мышей, и у человека [65 - Впрочем, важно отметить, что исследование N-гена табака – а он участвует в работе врожденного иммунитета растения, – проведенное Барбарой Бейкер, началось до экспериментов с плодовыми мушками, о которых я веду рассказ. Работа Бейкер указывает на сходство во врожденном иммунитете у млекопитающих и растений.]. Все они вместе называются толл-подобными рецепторами (TLR) – это группа генов, в которой каждый кодирует белок-рецептор, похожий на толл-ген насекомого, у людей их десять. Работа двигалась, и каждому гену присвоили номер. Меджитовский толл-ген человека теперь называется TLR4. Эксперименты с мышами-мутантами показали, что эти разнообразные толл-гены необходимы для иммунного ответа на всевозможные бактерии и вирусы. И все же, пусть и было ясно, что толл-гены играют некую важную роль в иммунитете, толком никто не понимал, как они действуют. Вплоть до 5 сентября 1998 года.

Уроженец Чикаго Брюс Бётлер, работавший в Университете Техасского юго-западного медицинского центра в Далласе, пять лет был одержим одной-единственной целью: выяснить, какой ген – ключевой для иммунного отклика в организме мыши, которой ввели липополисахарид, вещество, обычно присутствующее во внешней оболочке бактерии; и это вещество, как было доказано, – необычайно мощный адъювант. Тему этого исследования все признавали значимой, поскольку искомый ген, скорее всего, подарил бы яркую подсказку, как эту бактериальную молекулу замечает иммунная система, а потому Бётлер наперегонки с другими лабораториями рвался выявить его. Он жил, дышал и грезил разгадкой [66 - Интервью с Брюсом Бётлером, 21 апреля 2015 года.]. Сам он сравнивает это с поиском потерянной монетки в гостиной: ужасно раздражает, потому что попросту не знаешь, когда же она наконец обнаружится.

Тот год, 1998-й, начался для Бётлера неудачно. В апреле ему сообщили, что финансирование его исследования вскоре завершится: на поиск ответа он уже потратил достаточно. На личном фронте у Бётлера случилась размолвка с женой Барбарой и начался долгий развод, приведший в конце концов к судебному решению о совместной опеке над троими сыновьями этой пары. «Лихие времена в семье совпали с труднейшей стадией [генетических] исследований», – вспоминает Бётлер [67 - С краткой автобиографией Бётлера можно ознакомиться здесь: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/beutler-bio.html.]. Бётлер не только руководил своей научной группой, но и лично анализировал данные, полученные лабораторией, – и сам написал компьютерную программу,

помогавшую ему справляться с этой задачей [68 - Интервью с Брюсом Бётлером, 21 апреля 2015 года.]. Вечером 5 сентября его переполнила радость: результаты анализа, появившиеся на мониторе компьютера, показали, что искомый ген, определяющий бактериальную молекулу ЛПС в мышах, очень похож на толл-ген Офмана и на меджитовский человеческий TLR4.

Наконец-то кусочки головоломки заняли свои места и явили полную картину: ген TLR4 кодирует белковую молекулу, способную связываться с компонентом на внешней стенке бактерии (ЛПС). Иначе говоря, с помощью гена TLR4 кодируется образ-распознающий рецептор, молекула того самого вида, который предрекал Джейнуэй, действительно существует – один из множества глаз иммунной системы, как его именует Бётлер, – и придает иммунным клеткам с таким белком-рецептором, выпирающим на их поверхности, способность сцепляться с бактерией. Когда TLR4 сцепляется с бактериальной молекулой ЛПС, это означает, что в теле по- явилось нечто, скорее всего требующее иммунного ответа. Бётлер говорит, что, вообще-то, вдохновили его не исходные соображения Джейнуэя напрямую: он подошел к этой задаче с другой стороны – размышляя, что ген, позволяющий иммунной системе откликаться на бактерии, со всей очевидностью важен в любом случае и скорее всего кодирует белок-рецептор на поверхности иммунной клетки [69 - Там же.]. Кроме того, Бётлер считает, что дни отдельных великих мыслителей, толкающих биологию вперед, давно минули – теперь прогрессом движут наблюдения [70 - Там же.].

Первым делом Бётлер позвонил и сообщил новость об этом открытии отцу, которого всегда считал образцом для подражания, выдающемуся ученому, который всегда подчеркивал важность работы над большими задачами, не размениваясь на будничные мелочи [71 - Дедушки и бабушки Бётлера перебрались в США, скрываясь от преследования евреев в Европе. Антисемитизм сильно повлиял на нравы семьи Бётлера, и в автобиографических заметках, предоставленных Нобелевскому комитету, он пишет, что, «возможно, все мы стремились преуспеть отчасти из-за этого – чтобы доказать другим детям в школе, что мы не хуже».]

Конец ознакомительного фрагмента.

notes

Примечания

1

Пер. И. Митрофановой. – Примеч. перев. Везде далее примечания автора, кроме оговоренных особо.

2

Это интервью из программы Би-би-си под названием «Радость выяснения, что к чему» (The Pleasure of Finding Things Out), часть сериала «Горизонт» (Horizon), онлайн-архив: http://www.bbc.co.uk/iplayer/episode/p018dvyg/horizon-19811982–9-the-pleasure-of-finding-things-out. Письменный вариант этого интервью: Jeffrey Robbins (ed.), The Pleasure of Finding Things Out: The Best Short Works of Richard P. Feynman (Penguin, 2001), но в такой версии теряется завораживающая ораторская манера Фейнмана. История Ричарда Фейнмана замечательно запечатлена в: James Gleick, Genius: Richard Feynman and Modern Physics (Abacus, 1992).

3

Irwin, M. R., ‘Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective’, Annual Review of Psychology 66, 143–72 (2015).

4

Dorshkind, K., Montecino-Rodriguez, E., & Signer, R. A., ‘The ageing immune system: is it ever too old to become young again?’, Nature Reviews Immunology 9, 57–62 (2009).

5

Bilalic?, M., McLeod, P., & Gobet, F., ‘Inflexibility of experts – reality or myth? Quantifying the Einstellung effect in chess masters’, Cognitive Psychology 56, 73–102 (2008).

6

Существует множество экспериментов, подтверждающих эффект Лачкинса (эффект Einstellung), и сам этот эффект – серьезное поле исследования. Прекрасное введение в тему: Bilalic?, M., & McLeod, P., ‘Why good thoughts block better ones’. Scientific American, 310, 74–9, March 2014.

7

Matzinger, P., ‘Charles Janeway, Jr, Obituary’, Journal of Clinical Investigation 112, 2 (2003).

8

Gayed, P. M., ‘Toward a modern synthesis of immunity: Charles A. Janeway Jr. and the immunologist’s dirty little secret’, Yale Journal of Biology and Medicine 84, 131–8 (2011).

9

Janeway, C. A., Jr, ‘A trip through my life with an immunological theme’, Annual Review of Immunology 20, 1–28 (2002).

10

Там же.

11

State of the world’s vaccines and immunization (third edition, World Health Organization Press, 2009).

12

Прививку от оспы часто именуют вариоляцией. Вариоляцию можно определить как применение небольшой дозы инфекции в контролируемых условиях, тогда как вакцинация – это применение мертвых или ослабленных микробов. Между понятиями «прививка» и «иммунизация» тоже имеется тонкая разница. Впрочем, из-за многообразия современных вакцин и их применения точные определения, на мой взгляд, довольно затруднительны, и поэтому я пользуюсь этими понятиями как взаимозаменяемыми.

13

Rhodes, J., The End of Plagues: The Global Battle against Infectious Disease (Palgrave Macmillan, 2013); De Gregorio, E., & Rappuoli, R., ‘From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development’, Nature Reviews Immunology 14, 505–514 (2014).

14

Silverstein, A. M., A History of Immunology (второе издание, Academic Press, 2009).

15

Очень краткая история Королевского общества: http://royalsociety.org/about-us/history/

16

Mead, R., A Discourse on the Small Pox and Measles (John Brindley, 1748). Это книга Ричарда Мида, выдающегося лондонского врача, сделавшего прививки заключенным в 1721 го- ду. Рассказ об этом королевском эксперименте изложен в главе 5 «О прививке оспы».

17

Прежде чем привить собственных детей, принцесса Уэльская сначала заплатила за прививки пятерым детям- сиротам. Проба на заключенных подразумевала только взрослых, а принцесса считала важным проверить безопасность этой процедуры на детях, прежде чем рисковать своими.

18

Следует помнить, что «звезды» влияют на общественное мнение независимо от распространенных консервативных взглядов, скажем, почтенных научных сообществ. Пример – история Дженни Маккарти, бывшей модели журнала «Плейбой» и подруги актера Джима Керри: она заявила, что у ее сына Эвана в результате вакцинации развился аутизм. В 2007–2009 годах ее мнение стало достоянием обширной аудитории – в частности, благодаря ее участию в телепрограмме Опры Уинфри. Личная история Маккарти трогательна: «Моя наука – Эван. Он дома. Вот моя наука». Маккарти написала несколько книг, в том числе Louder than Words: A Mother’s Journey in Healing Autism (Plume, 2008). О ее судьбе рассказывает и Марк Э. Ларджент: Mark A. Largent, Vaccine: The Debate in Modern America (Johns Hopkins University Press, 2012), 138–148.

19

Silverstein.

20

Jenner, E., An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae: A disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox (1798). Этот знаковый текст был многократно переиздан, полностью с ним можно познакомиться в Интернете, в частности – вот здесь: http://www.bartleby.com/38/4/1.html.

21

Понятие «вакцина» предложил хирург Ричард Даннинг. Применение этого слова в обстоятельствах, не связанных с использованием проб коровьей оспы для защиты от оспы человека, приписывают Луи Пастеру (1822–1895).

22

Устранение оспы в мировом масштабе – важное событие. «Вероятно, сильнее всего не повезло малярии в бедных странах, – писала журналистка Тина Розенберг, – после того, как ее искоренили в странах богатых»; эта цитата приведена на стр. 44 замечательной книги Юлы Бисс, посвященной вакцинации: Biss, E., On Immunity (Graywolf Press, 2014).

23

Rhodes.

24

В 1920-х об этом еще не знали, а вот в 1989 году установили, что иммунная система постигает, из чего состоит наше тело, в самые ранние годы нашей жизни и уже тогда готова обороняться от всего остального. Об этом я рассказываю гораздо подробнее в своей первой книге The Compatibility Gene (Allen Lane, 2013).

25

Oakley, C. L., ‘Alexander Thomas Glenny. 1882–1965’, Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 12, 162–180 (1966).

26

Oakley, C. L., ‘A. T. Glenny’, Nature 211, 1130 (1966).

27

Там же.

28

Гленни вырос в чрезвычайно консервативной христианской семье, походы в театры или на концерты не допускались, и потому этот ученый не интересовался почти ничем, кроме своей работы.

29

Marrack, Ph., McKee, A. S., & Munks, M. W., ‘Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium’, Nature Reviews Immunology 9, 287–293 (2009).

30

Gura, T., ‘The Toll Road’, Yale Medicine 36, 28–36 (2002).

31

Симпозиумы по количественной биологии в Колд-Спринг-Харбор – цикл конференций, начавшийся в 1933 году. Многие знаменитые ученые посетили и встречу 1989-го, включая Тасуку Хондзё, Лероя Худа, Джона Инглиса, Ричарда Клознера, Фрица Мельхерса, Густава Носсаля и Рольфа Цинкернагеля. Двадцать фотографий с той встречи попали в онлайн-архивы, их можно посмотреть тут: http://libgallery.cshl.edu/items/browse/tag/Immunological+Recognition. Джон Инглис, исполнительный директор «Колд-Спринг-Харбор Пресс», говорил мне (электронная переписка от 25 марта 2015 года), что, по его воспоминаниям, Джейнуэй послал ему свою статью для включения в план встречи уже после симпозиума, а на са- мой встрече официальной речи на эту тему не произносил. Возможно, он просто обсуждал свои соображения с другими участниками симпозиума, но в неформальной обстановке.

32

Janeway, C. A., Jr, ‘Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology’, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 54 Pt 1, 1–13 (1989).

33

Там же.

34

Некоторым ученым не нравится формулировка «распо- знавание образа», поскольку этот тип взаимодействия между белком и другой молекулой обычно именуют «молекулярным распознаванием». Тем не менее понятия «образ-распознающий рецептор» остается общеупотребимым. [В русскоязычной литературе используется также понятие «рецептор опознавания паттерна». – Примеч. перев.]

35

Чарлз Джейнуэй вместе с его коллегой Полом Трэверзом впервые опубликовали учебник «Иммунология» в 1994 году. Это и все последующие издания оказались невероятно популярными. Девятое издание этой книги, именуемое уже «Иммунобиологией Джейнуэя» (Janeway’s Immunobiology) увидело свет в 2016 году, с дополнениями Кеннета Мёрфи и Кейси Уивера.

36

Причина существования, смысл бытия (фр.). – Примеч. перев.

37

Эти слова Джордж Бернард Шоу произнес в Лондоне 28 октября 1930 года на открытом обеде в честь Альберта Эйнштейна. Фрагменты речи Шоу приводятся в: Michael Holroyd, ‘Albert Einstein, Universe Maker’, New York Times, 14 марта 1991 года.

38

Исходя из расчета: 3 ? 100

= 3 ? 10

.

39

Исходя из расчета 72 делений за 24 часа (раз в 20 минут), что приводит к 2

потомкам.

40

По сути, это означает, что процесс эволюции путем естественного отбора происходит у вирусов гораздо быстрее, чем у нас. У некоторых вирусов все еще более прытко, поскольку скорость, с которой возникают генетические вариации, когда вирус размножается, гораздо выше, чем в человеческих организмах (потому что машинерия копирования генетического материала у некоторых вирусов довольно небрежна). Вирусам эта особенность не вредит: любой бракованный экземпляр мало влияет на судьбу остальной популяции.

41

Janeway (1989).

42

Электронная переписка с Лероем Худом (10 февраля 2015 года) и Джонатаном Хауардом (12 февраля 2015 года) соответственно.

43

Janeway (1989).

44

Medzhitov, R., ‘Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity’, The Journal of Immunology 191, 4473–4474 (2013).

45

Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.

46

Там же.

47

Там же.

48

Gura.

49

Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.

50

Интервью с Русланом Меджитовым, 31 марта 2015 года.

51

Dahl, R., The Minpins (Puffin, 1991).

52

Gallio, M., ‘Ode to the fruit fly: tiny lab subject crucial to basic research’, The Conversation (2015). Этот текст онлайн:

http://theconversation.com/ode-to-the-fruit-fly-tiny-lab-subject-crucialto-basic-research-38465.

53

Интервью с Жюлем Офманом, 7 апреля 2015 года.

54

Особенно вдохновили Офмана и его коллег открытия Ханса Бомана в 1970-х – начале 1980-х, которые привели к определению антибактериальных пептидов в крупнейшем североамериканском шелкопряде Hyalophora cecropia. С тех пор у млекопитающих определили более семисот различных антимикробных пептидов, об этом можно прочесть в статье Джека Л. Стромингера: Strominger, J., L., The Journal of Immunology 182, 6633–6634 (2009). Ханс Боман умер 3 декабря 2008 года.

55

Fehlbaum, P., et al., ‘Insect immunity. Septic injury of Drosophila induces the synthesis of a potent antifungal peptide with sequence homology to plant antifungal peptides’, Journal of Biological Chemistry 269, 33159–33163 (1994).

56

Также называются ядерными факторами «каппа-би». – Примеч. перев.

57

O’Neill, L. A., Golenbock, D., & Bowie, A. G., ‘The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity’, Nature Reviews Immunology 13, 453–460 (2013). В этом академически педантичном и авторитетном материале подробно рассматривается последовательность событий, которые привели к открытию толл-подобных рецепторов.

58

Lemaitre, B., ‘The road to Toll’, Nature Reviews Immunology 4, 521–527 (2004).

59

Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., & Hoffmann, J. A., ‘The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults’, Cell 86, 973–983 (1996).

60

Три рецензии на эту статью из журнала Cell есть в онлайн-архивах благодаря первому автору, Бруно Леметру. Интересно, что все три рецензии получились очень одобрительными, хотя, как это почти всегда бывает с рецензиями коллег, каждый ученый заявил о необходимости дополнительных экспериментов, которые нужно было бы провести прежде, чем публиковать работу. С рецензиями можно ознакомиться тут: http://www.behinddiscoveries.com/toll/resources.

61

Интервью с Жюлем Офманом, 7 апреля 2015 года.

62

Там же.

63

Несомненно, похоже на правду, что Меджитов действительно располагал данными: механизмы действия других иммунных рецепторов (с участием IL-1 и TNF). Пытаясь прояснить для меня эти подробности, один непредвзятый иммунолог заметил в разговоре: «Это все немного отдает шпионскими романами, Дэн».

64

Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A., Jr, ‘A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity’, Nature 388, 394–397 (1997).

65

Впрочем, важно отметить, что исследование N-гена табака – а он участвует в работе врожденного иммунитета растения, – проведенное Барбарой Бейкер, началось до экспериментов с плодовыми мушками, о которых я веду рассказ. Работа Бейкер указывает на сходство во врожденном иммунитете у млекопитающих и растений.

66

Интервью с Брюсом Бётлером, 21 апреля 2015 года.

67

С краткой автобиографией Бётлера можно ознакомиться здесь: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/beutler-bio.html.

68

Интервью с Брюсом Бётлером, 21 апреля 2015 года.

69

Там же.

70

Там же.

71

Дедушки и бабушки Бётлера перебрались в США, скрываясь от преследования евреев в Европе. Антисемитизм сильно повлиял на нравы семьи Бётлера, и в автобиографических заметках, предоставленных Нобелевскому комитету, он пишет, что, «возможно, все мы стремились преуспеть отчасти из-за этого – чтобы доказать другим детям в школе, что мы не хуже».

Купить: https://tellnovel.com/ru/devis_deniel/neveroyatnyy-immunitet-kak-rabotaet-estestvennaya-zaschita-vashego-organizma

Текст предоставлен ООО «ИТ»
Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию: Купить