

За что дали «Нобелевку»?

Текст: «ВУ» по материалам сайтов nobelprize.org и elementy.ru
 Изображения: официальный Twitter Нобелевской премии (@NobelPrize)

Нобелевская премия вручается ежегодно, начиная с 1901 года. В современном научном мире — это одна из наиболее престижных премий, знак всемирного признания заслуг и фундаментальной важности научных открытий. Не говоря уж о приятной и полезной добавке — денежной части награды. Нобелевским лауреатам прошлого посвящена недавно открытая у Главного корпуса ВГУ Аллея нобелевских лауреатов. Быть может, будущие лауреаты уже сидят на скамейках и фотографируются с арт-объектами. Время покажет. А сейчас обратимся к настоящему и посмотрим, кого в этом году отметил Нобелевский комитет.

Медицина и физиология

Премия 2018 года в области физиологии и медицины присуждена совместно Джеймсу Эллисону (James P. Allison, США) и Тасуку Хондзё (本庶佑, Япония) «за их открытие противораковой терапии путём ингибиции отрицательной иммунной регуляции».

Иммунная система узнаёт, что в организме «что-то не так» благодаря работе дендритных клеток — своеобразных разведчиков, перемещающихся по тканям организма (за их открытие в 2011 году также была присуждена Нобелевская премия). Они поглощают и расщепляют все попадающиеся на их пути белки, а затем выделяют их на собственную поверхность в составе т.н. главного комплекса гистосовместимости (MHC II). Попадая в лимфатический узел, дендритные клетки взаимодействуют с Т-лимфоцитами. Если последние «узнают» белки

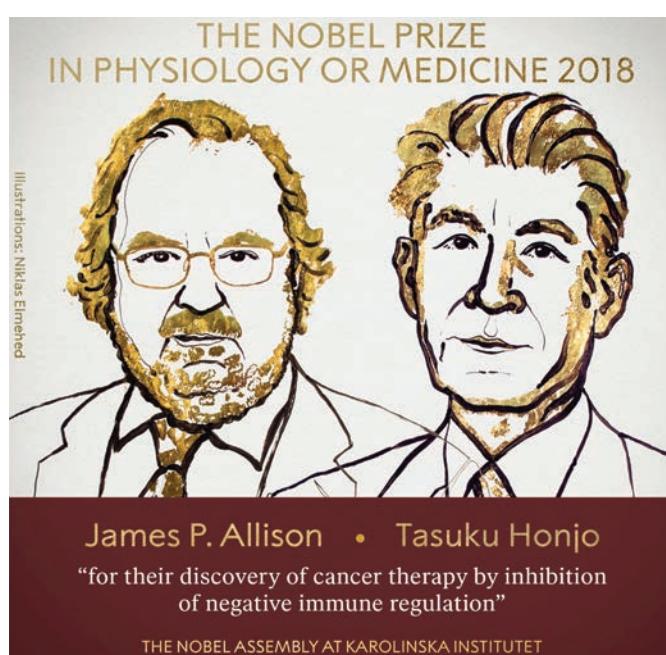
при помощи своего рецептора, они активируются, размножаются и распространяются по организму, запуская у клеток-мишеней апоптоз (программу гибели). При детальном изучении выяснилось, что активация Т-лимфоцита происходит благодаря белку-рецептору CD28 на его поверхности и лиганду B7 (CD80) на поверхности дендритной клетки.

Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё независимо друг от друга обнаружили ещё две регулирующие белковые молекулы. Джеймс Эллисон изучал открытый ещё в 1987 году белок CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) и предположил, что она dezактивирует Т-лимфоцит. В дальнейшем это предположение подтвердилось. Оказалось, что CTLA-4, как и CD28, может связываться с B7, и в зависимости от того, сколько и каких молекул связалось с B7, Т-лимфоцит либо продолжает работу, либо блокируется и не может никого атаковать. Тасуку Хондзё обнаружил молекулу PD-1, которая взаимодействует с лигандом PD-L1 на поверхности дендритных клеток (обнаруженном, к слову, и на поверхности раковых клеток). У мышей, лишённых белка PD-1, развивается аутоиммунное заболевание, из чего учёный сделал вывод, что белок блокирует излишнюю иммунную агрессию.

Дальнейшие исследования были посвящены поискам практического применения исследованных молекул. Если их заблокировать, то Т-лимфоциты активизируются и начнут бороться с раковыми клетками. Конечно, при этом не избежать побочных эффектов (автоиммунных реакций), но мало какие лекарственные препараты обходятся без них. Данная методика получила называние иммунотерапии рака, и спустя примерно 15 лет после открытия, вошла в клиническую практику. К сожалению, панацеей она не стала (ибо есть ряд серьёзных оговорок), так что исследования продолжаются.

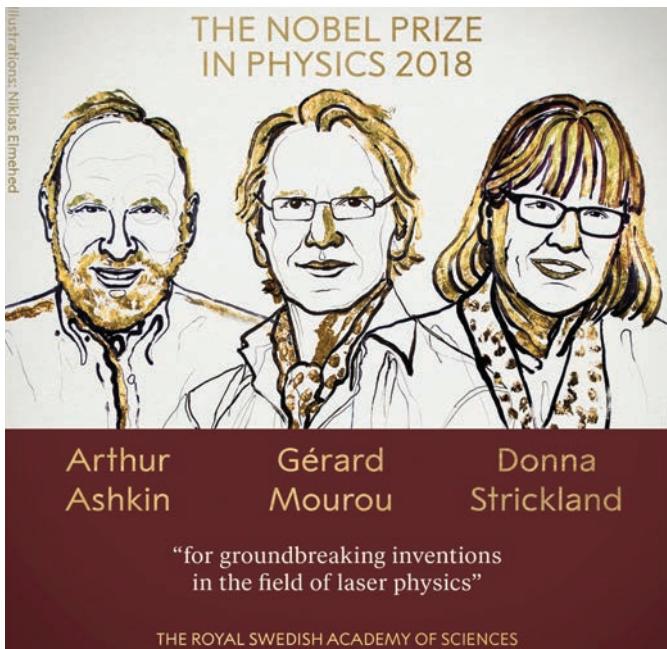
Физика

Нобелевскую премию 2018 года в области физики получили Артур Эшкен (Arthur Ashkin, США), Жерар Муру (Gérard Mourou, Франция) и Донна Стриклэнд (Donna Strickland, Канада) за «революционные открытия в области лазерной физики».



James P. Allison • Tasuji Honjo
 “for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation”

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET



Достижения этих учёных в прикладных исследованиях уже могут считаться «научной классикой». Благодаря их изобретениям стало возможным практическое применение давно известного эффекта светового давления. В обычных условиях оно крайне мало. Другое дело — лазер, луч которого можно сфокусировать в пятно по диаметру лишь немногим больше длины волны и получить невероятную интенсивность излучения имея источник мощностью в считанные ватты.

Артур Эшкен экспериментировал с лазерами в Белловских лабораториях ещё с начала 1960-х годов. Результатом его опытов стало изобретение лазерного пинцета (также называемого оптическим пинцетом), который позволяет удерживать микро- и нанообъекты, переворачивать и даже разрезать их. Новый инструмент нашёл широкое применение в физике, биологии и других науках.

Жерар Муру и Донна Стриклэнд разработали эффективный способ увеличения мощности лазерных импульсов. Оказалось, что, если пропустить лазерный луч через пару дифракционных решёток, которые растягивают импульс во времени, уменьшая его интенсивность, то он проходит через оптический усилитель, не нарушая структуры последнего. После усиления его вновь пропускают через пару дифракционных решёток, получая на выходе короткий импульс чрезвычайной интенсивности.

Сверхмощные лазерные импульсы, в частности, используются при широко известных операциях по лазерной коррекции зрения. Находят применение и в фундаментальной науке.

Химия

Нобелевская премия 2018 года в области химии присуждена Фрэнсис Арнольд (Frances H. Arnold, США) «за направленную эволюцию ферментов». А также Джорджу Смиту (George P. Smith, США) и Грегори Винтеру (Sir Gregory P. Winter, Великобритания) «за фаговый дисплей антител и пептидов».

Учёных давно соблазняет перспектива получать белки с заданными свойствами, то есть конструировать их под определённые цели. Для решения этой задачи есть разные подходы.

Фрэнсис Арнольд получила новый вариант фермента субтилизина E, который катализирует расщепление и образование пептидных связей, благодаря направляемой эволюции ферментов. Первоначально для опытов был отобран природный ген и методами генной инженерии встроен в ДНК кишечной палочки для того, чтобы его можно было размножить и произвести необходимый фермент. Затем в гене были сделаны 4 аминокислотные замены. Эксперимент завершился успехом, но полученный фермент оказался всё ещё не столь эффективен, как хотелось бы. Поэтому были созданы условия для мутации гена. После каждого раунда проводилась проверка с целью выявления наиболее эффективно работающего варианта. В итоге в гене появилось ещё 6 аминокислотных замен, а учёные получили искомый высокоэффективный фермент, работающий в органическом растворителе и с высокой термостабильностью в придачу.

Фаговый дисплей олицетворяет собой иной подход. Изначально этот метод изобрёл Джордж Смит при помощи бактериофага M13, в ДНК которого были встроены фрагменты, кодирующие интересующий учёного белок. Бактериофаги размножаются в бактериях, в процессе естественным образом приобретая мутации. И после извлечения их из заражённых бактерий учёный получил большое количество разнообразных версий фрагментов ДНК и, соответственно, белка, закодированного ими. Все эти версии были представлены на поверхности фагов — именно поэтому метод получил название «фаговый дисплей» (англ. phage display). Затем производился отбор наиболее эффективных вариантов. А отсеквенированная ДНК избранного варианта может быть использована для массового производства требуемого пептида.

Грегори Винтер адаптировал метод фагового дисплея для получения антител к некоторым антигенам. Это более быстрая, дешёвая и безопасная методика, нежели традиционное получение антител при помощи иммунизированных животных. Кроме того, стало возможным получать чисто человеческие антитела, что важно для применения их в качестве лекарства. В результате метод вошёл в повседневную практику фармацевтической промышленности.

