

Силата на йоносферния кръгов ток, определена чрез измереното с помощта на космически апарати намаление на напрегнатостта на геомагнитния дипол, достига до 10^8 А. Ако мощността на йоносферния МХД генератор 10^{14} Вт се раздели на силата на тока 10^8 А, ще получим средната енергия на заредените частици, до която те се ускоряват в областта на радиационните пояси — 10^6 eV (1 MeV). Но тази енергия съвсем не се използва, а се разсейва предимно в резултат на излъчването на плазмата в космическото пространство.

И така йоносферният МХД генератор има следните ориентировъчни характеристики: сила на тока $I \approx 10^8$ А, напрежение в долната част на йоносферата $V \approx 3 \cdot 10^5$ В, мощност $P \approx 10^{11}$ кВт.

Напоследък космическите изследвания се развиват главно по направленията, които в близко бъдеще ще ни позволят да получим принципно нови решения на земните задачи, като например далечните радио- и телевизионни връзки, прогнозирането на времето и добивите, откриването на полезни изкопаеми, навигацията по въздух и море и т. н. Между тези задачи обаче на първо място трябва да поставим проблема за овладяването на огромните запаси на природната електрическа енергия на йоносферните токови системи за извършване на дейности, полезни за човечеството.

ОТ КОРД-ФАКТОРА НА МИКОБАКТЕРИИТЕ ДО СИНТЕТИЧНИТЕ ИМУНОМОДУЛАТОРИ

Светла Байкушева

През юни 1982 г. едно от креслата на „четридесетте безсмъртни“ във Френската академия на науките се зае от професор Едгар Ледерер (фиг. 1). След научаването на вестта за избирането на този забележителен френски учен за член на Френската академия много специалисти в областта на химията, микробиологията и биохимията бяха изненадани от факта, че той се удостоява с тази почит едва сега на 74-годишна възраст. Но като се има пред вид, че много известни писатели и учени във Франция не са могли да станат членове на академията, защото всичките 40 места са били заети, това закъсняло признание не трябва да ни учудва.

Когато в началото на 50-те години се появили първите съобщения за някои необикновени свойства на микобактериите, никой не предполагаше, че това са първите забележителни открития от периода, често наричан „златна ера в изследванията по туберкулозата“. Името на Едгар Ледерер е тясно свързано с големите открития на тази „златна ера“.

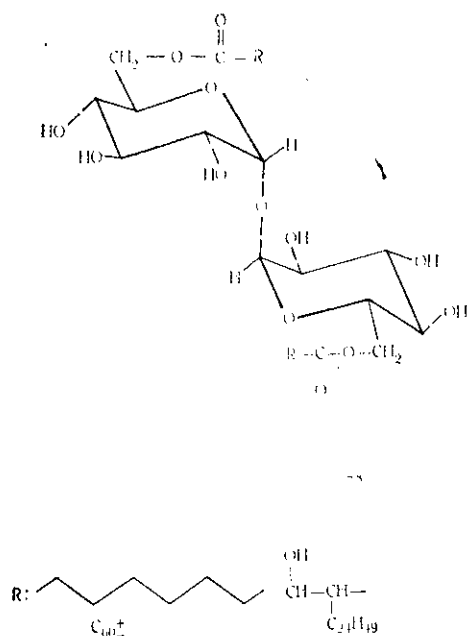
Роберт Кох установи през 1884 г., че туберкулозните бактерии растат успоредно една до друга подобно на серпентинови нишки или „корди“. На този факт обаче никой не обърна внимание, докато Мидълбрук и сътрудниците му Дюбо и Пиърс през 1947 г. не показаха, че образуването на корди е свойство, характерно предимно за вирулентните щамове микобактерии. Отслабените и авирулентните щамове според тях растат безпорядъчно и не се подреждат по този необикновен начин.



Проф. Едгар Ледерер

През 1948 г. Дюбо и Мидълбрук показаха, че вирулентните шамове, образуващи корди, за разлика от авирулентните и сапрофитните шамове притежават още едно интересно свойство. Те адсорбират основното фенозиново багрило „неутрално червено“. Тези наблюдения доведоха до предположението, че някои периферно разположени съставки на вирулентните туберкулозни бактерии може би са отговорни за образуването на корди и за фиксирането на багрилото и поради това са свързани по някакъв начин с вирулентността.

Първоначалните изследвания, проведени върху химичния състав на микобактериите и връзката му с тяхната вирулентност, доведоха до твърде обнадеждаващи резултати. През 1950 г. Блох показа, че от вирулентните микобактерии може да се извлече с помощта на петролев етер липид и се предположи, че той обуславя образуването на типичните повлекла в културите. Това вещество се оказа токсично за мишки при повторно въвеждане в организма им и потискащо миграцията на левкоцитите. Големият интерес към тази липидна фракция се породил и от факта, че тя притежава свойства, имащи пряко отношение към вирулентността. След екстрахирането на корд-фактора (както това съединение беше наречено по-късно) с петролев етер туберкулозните бактерии остават живи, но загубват способността си да образуват повлекла, да потискат миграцията на левкоцитите и снижават вирулентността си.



Фиг. 2. Химическа формула на корд-фактора (трехалозо-6,6'-димиколат) (по Петит и Ледерер, 1978)

различните шамове и петролево-естерните екстракти, получени от вирулентни, авирулентни, атенуирани и сапрофитни микобактерии, имат едно и също биологично действие, каквото преди се приписваше само на корд-фактора. Беше установено, че туберкулозните бактерии съдържат и други токсични съставки, близки по свойства на корд-фактора.

Няколко години след провеждането на тези изследвания Бекиркунст възбуди отново интереса към корд-фактора, като показва, че той има силно имуностимулантно действие.

Още през 1947 г. Фройнд беше установил, че когато микобактерии, суспендирани в минерално масло (т. нар. пълнен адювант на Фройнд), се инжектират в животни, се стимулира образуването на антитела в организма и животните се сензибилизират. Пълният адювант на Фройнд и досега се използва за засилване на антитялообразуването.

Сътрудникът на Ледерер Жан Аслино беше изолирал един микобактериален липид („Восък Д“), за който се установи, че има адювантно действие. Беше доказано, че веществото е съставка на клетъчната стена на микобактериите. Това насочи интереса на проф. Ледерер и сътрудниците му към изучаване на химическия строеж на клетъчната стена на микобактериите. Те започнаха да търсят връзка между строежа и биологичните функции на компонентите на клетъчната стена. Техните изследвания показаха, че имуноадювантните свойства на целите микобактериални клетки в пълния адювант на Фройнд се дължат на някои съставки на техните клетъчни стени.

Клетъчната стена на микобактериите съдържа няколко слоя, различаващи се по химически състав. В нея присъства един „ковалентен скелет“, който се състои от два ковалентно свързани полимера — пептидогликан и естер на миколовата

Излишно е да се казва, че тези изключителни свойства предопределиха на „корд-фактора“ уникално място сред компонентите на вирулентните туберкулозни бактерии. Техните липиди започнаха да се разглеждат в нова светлина, а именно, че те могат да играят ролята на детерминанти на вирулентността.

Последвалите проучвания доведоха до изясняване на химическата структура на корд-фактора. Публикуваната през 1956 г. съвместна работа на Нол, Блох, Аслино и Ледерер „Химическа структура на корд-фактора на *Mycobacterium tuberculosis*“ показва, че липидът, изолиран от Блох, е диестер на сложна мастна киселина (миколовата) с една захар (трехалоза). Структурата на корд-фактора беше впоследствие доказана чрез химически синтези и бяха получени негови аналози по синтетичен път (фиг. 2).

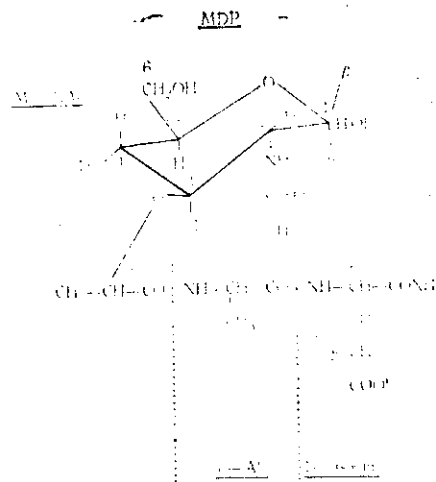
Както обаче показва Ледерер в обзор на този проблем, токсичният принцип съставя само една незначителна фракция (от порядъка на 1%) на корд-фактора, количеството му варира при

киселина с арабиногалактозата. Освен това винаги тук присъствуват свободни липиди, т. е. липиди, които могат да се екстрахират от клетките с неутрални разтворители (към тези съединения спада и корд-факторът). Трета група съставят пептидолипидите, които могат да се отделят от клетката с протеолитични ензими, както и частично амидираната поли-Д-глутаминова киселина. В някои от щамовете се установява и глюканов комплекс.

Пионерните работи на Едгар Ледерер и сътрудниците му създават облика на „френската школа“ в изследванията по микобактериите. Техните усилия доведоха до идентифицирането и синтезирането на две много важни съединения с голяма биологична активност. Първото от тях е трехалозо-димиколатът (ТДМ) или наричан още корд-фактор, за който беше споменато, а другото съединение е N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-изоглутамин (или мурамилдипептид — МДП-) и неговите производни (фиг. 3). МДП е първият адювант, изолиран от бактериална клетъчна стена, който беше синтезиран по химически път от Адам и Ледерер през 1972 г. и който напълно замества по биологичното си действие целите клетки на микобактериите в пълния адювант на Фройнд. Изследванията на Ледерер показваха, че МДП е минималната активна структура на целите микобактериални клетки в пълния адювант на Фройнд. Първата синтеза на МДП беше осъществена във Франция през 1974 г. Синтетичният МДП е също така активен при активиране синтезата на антитела в организма и при стимулиране на забавената свръхчувствителност. Сега вече са осъществени синтези на стотици аналози на МДП и много фармацевтични фирми го патентовали. В сътрудничество с проф. Чедид от Пастъровския институт Ледерер установи, че МДП и много от неговите аналози не само стимулират образуването на антитела, но също така повишават и неспецифичната устойчивост към бактериални инфекции. По-късно бяха синтезирани пептидолипиди, които не съдържат мурамилна група и нямат адювантно действие, но силно стимулират неспецифичната устойчивост — свойство, което може да се окаже полезно в клиничната практика. Подробни обзори на структурата и биологичните свойства на МДП са публикувани от Чедид през 1978 и 1982 г. и от Ледерер през 1980 и 1981 г. Един от съществените недостатъци на МДП е неговата пирогенност — способността му да предизвиква повишаване на температурата, както и това, че предизвиква тромбцитоза и преходна левкопения.

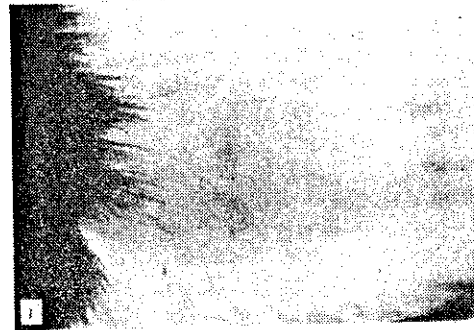
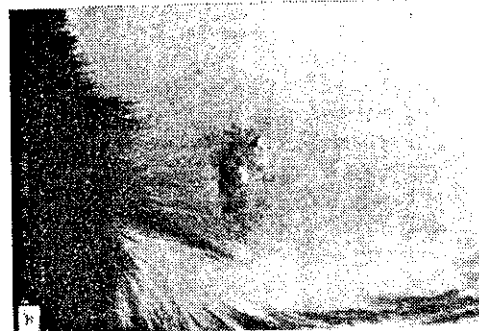
Японският учен Като в сътрудничество с френски учени показа, че повечето от биологичните свойства на природните и синтетичните диестери на трехалозата (към които спада корд-факторът и неговите производни) се дължат на взаимодействието на тези гликолипиди с клетъчните и митохондралните мембрани. Промяна на структурата на съединението чрез заместване на определени функционални групи или премахването им води в повечето случаи до получаване на неактивни съединения.

Съществуват начини да се повиши активността на МДП — например чрез диспергирането му в минерално масло (както е в пълния адювант на Фройнд) или чрез включването на съединението в изкуствени мембрани (липозоми). Както показва Ледерер през 1980 г., актив-



Фиг. 3. Химическа формула на най-малката структура с адювантно действие (МДП: N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутами) (по Петит и Ледерер, 1978)

1
3
-
-
С
-
а
о
-
и
и
и
-
-
е
[
и
е
и
л
а
/ -
?
3-
-
а
г-
о
г-
-
е
е
-
-
-
с
а
-
в
и
-
-
-
и



Фиг. 4. Морско свинче с хепатокарцином след третиране с МПД
а — преди третиране, б и в — след различни периоди на лечение, г — след завършване на лечението (по Ледерер, 1980)

бактериите, действува така, защото наподобява по строеж молекула, естествено регулираща имунния отговор?

През последното десетилетие усилията на Едгар Ледерер и сътрудниците му са насочени и към друга възможност (освен намирането на имуностимуланти) за лечение на някои тумори, както и към един нов подход за химиотерапия на някои вирусни и паразитни заболявания. Тези изследвания започнаха като задоволяване на чисто научни интереси — да се изследва дали при биосинтезата на туберкулостеариновата киселина и на страничната верига на фитостеролите метиловата група на S-аденозил-метионина се прехвърля с 3 или с 2 от своите водородни атоми към двойната връзка на предшественика. След като си отговориха на тези въпроси, френските учени започнаха да търсят практическото приложение на своите резултати. Известно е, че при някои тумори става хиперметиране на нуклеиновите киселини. В началото на 70-те години Ледерер си поставя за цел да инхибира този процес. В Жиф-сюр-Ивет близо до Париж започва синтезирането на аналози на универсалния инхибитор за трансметирането в биологичните системи — S-аденозил хомоцистеина (SAH). В началото дойдоха и някои разочарования — при опити *in vitro* SAH винаги показва по-голяма активност, отколкото имат синтетичните аналози. По-късно обаче беше установено, че синтетичните аналози на SAH и по-специално 5'-дезокси-5'-S-изопропил-тиоаденозин (SIBA) са силни инхибитори на трансформацията на клетки със саркомния вирус на Р_у, докато SAH е слабо активен. Този резултат беше бързо потвърден и при други онкогенни РНК и ДНК, съдържащи вируси.

През 1983 г. се навършват 75 години от рождението на проф. Едгар Ледерер. Работите на този голям френски учен засягат различни области на химията и биохимията на природните съединения. В неговата лаборатория бяха изучени

ността на МДП може да се повиши значително, като се присъедини липофилна част към неговата молекула. Вероятно както включването на съединението в липозоми, така и придаването на липофилен характер на молекулата му благоприятствуват взаимодействието на МДП с клетъчните мембрани, което обяснява и по-голямата му активност.

Един доста неочакван резултат беше получен, когато едно съединение със състав $1-O(L-Ala-D-isoGln-L-Ala)$ -глицерол-3-миколат, което не съдържа мурамилен остатък, се оказа без пирогенни свойства. Освен това то не предизвиква образуването на антитела, но се оказа толкова активно, колкото и съдържащото мурамил съединение при стимулирането на неспецифичната устойчивост към бактериални инфекции. Модифицирането на пептидната или липидната част на този пептидолипид води до понижаване и дори загубване на неговата активност. Тези резултати потвърдиха, че N-ацетил-мурамилната част на МДП играе роля при образуването на хуморални антитела.

Адювантното действие на МДП също може да се засили чрез конюгирането със синтетичен антиген и свързването на целия комплекс със синтетичен носител. Полимеризирането на молекулата на МДП (обикновено за тази цел се използва глутаралдехид) е друг метод за повишаване на неговите имуностимулантни свойства. МДП може да се свърже също така и с различни други белтъци, за да стане тази малка молекула по-имуногенна, като конюгатът се свърже с носител. От друга страна, последният метод позволява да се повиши адювантното действие и на самия белтък, свързан с МДП.

Конюгирането на антигени с молекулата на МДП предоставя удобен модел за насочено адювантно действие само към имунокомпетентни клетки, които са чувствителни на този антиген. Така може да се избегне нежелателното стимулиране на други клонове от клетки.

Какви са перспективите за използване на имуномодулатори от типа на МДП? Ще започнат ли те в близко бъдеще да се прилагат нашироко като безвредни лекарства във ветеринарната и хуманната клинична практика или ще бъдат изместени от нови имуностимуланти? Както предположи Ледерер през 1980 г., каквото и да стане в бъдеще, корд-факторът и мурамилдипептидът, а също така и техните производни ще останат полезни реагенти за целите на експерименталната имунология. Английският учен Д'Арси Харт беше казал веднъж с чувство за хумор, че ако по някакви причини туберкулозните бактерии изчезнат от лицето на Земята, то те трябва да бъдат създадени отново, за да служат за целите на имунологията". Имайки пред вид големият брой нови и различаващи се по свойства имуномодулатори, не може да се каже със сигурност какво ще е бъдещето на МДП.

Освен като части от ваксини за различни паразитни и бактериални инфекции адюванти от типа на МДП могат да намерят приложение и в някои напълно различни области. Така например се проучват възможностите за използването им за ограничаване на раждаемостта.

Използването на синтетични и природни имуномодулатори е свързано и с големи рискове. Само след доказване безвредността им за организма, а това налага установяване на нови токсикологични критерии, като измерване на аутоимунните и алергичните реакции, те биха могли да започнат да се използват в клиниката.

Любопитно тълкуване на механизма на действие на МДП дават Барксейл и Ким през 1977 г. в големия си обзор по микобактерии. „Един интересен пример за бактериален продукт, който служи като регулатор при млекопитаещите, е МДП (мурамилдипептид). Остатъкът от γ -глутамила на изоглутамина в неговата молекула е съществен за адювантното му действие. Може ли да се смята, че дипептидът на захарта, синтетичен или изолиран от клетъчната стена на

сложните структури на миколовите киселини, на различни фосфолипиди, гликолипиди и пептидолипиди. Решени бяха някои проблеми по биосинтезата на туберкулостеариновата киселина, кориномиколовата киселина, биологичното С-метилиране на стеролите, биосинтезата на витамин К при микобактериите. Е. Ледерер е изолирал редица нови каротиноиди, витамини и пигменти. Работил е върху ароматните вещества като кастереум, жасмин и др. Аскарилозата, първата изолирана 3,6-дидезокси захар, е била идентифицирана в неговата лаборатория. Тук са били синтезирани и споменатите инхибитори на трансметилазите, чието клинично приложение е предстоящо. Трябва да се спомене и методът на Ледерер за определяне последователността на аминокиселините и пептидите чрез мас-спектрометрия след перметилиране. Както беше показано, едни от най-големите приноси на проф. Ледерер засягат химическия състав и биологичните свойства на някои компоненти на клетъчната стена на микобактериите. Резултатите от тези изследвания доведоха до изолирането, а по-късно и до синтезирането по химически път на нови имуномодулатори, перспективни за профилактика на инфекциозните заболявания и в имуноterapia на рака (фиг. 4).

Едгар Ледерер е автор на повече от 400 публикации с оригинален характер и на над 80 литературни обзора. Най-известните му книги са „Хроматографията — обзор на принципите и приложенията“ и „Биохимия на липидите“. Професор Ледерер е почетен член на много академии и доктор хонорис кауза на няколко университета. Отличен е с много международни и национални научни и държавни награди.

През 1981 г. по покана на Института по микробиология при БАН проф. Ледерер посети България и изнесе две лекции. Едната беше посветена на перспективите за използване на природни и синтетични имуномодулатори в хуманната и ветеринарната медицина, а втората разгледа развитието на химията на природните съединения във Франция.

Особена гордост и удовлетворение за Едгар Ледерер е създаденият и ръководен в продължение на 20 години от него Институт по химия на природните съединения към Националния център за научни изследвания във Франция. Със своя ентузиазъм и енергия той допринесе до голяма степен за утвърждаването на този институт като важен научен център с изключителен международен престиж. Едгар Ледерер често цитира фразата на Айнщайн „Въображението е по-важно от знанието“. А не е ли самият Едгар Ледерер отличен пример на учен, който напълно съчетава в себе си тези две качества.

БАКТЕРИИ — ОБЛИГАТНИ ВЪТРЕКЛЕТЪЧНИ ПАРАЗИТИ

К. б. н. Атанас И. Куюмджиев

През последните години се разви с бързи темпове едно ново направление в изучаването на бактериите — изпитване на болестотворните им свойства в тъканни култури. При такова изпитване микробите от тази група се отнасят като факултативни вътреклетъчни паразити — размножават се в животинските клетки при определени условия, създадени в лабораторията. В отделни случаи бактериите се размножават задължително в животински клетки и никъде другаде, т. е. проявяват се като облигатни вътреклетъчни паразити. Пример за такова отнася-