

DET KONGELIGE DANSKE VIDENSKABERNES SELSKABS PJECE SERIE

GRUNDVIDENSKABEN I DAG

19



MORTEN SIMONSEN

DEN BIOLOGISKE SKELNEN
MELLEM EGET OG FREMMED

UDGIVET AF FOLKEUNIVERSITETET I KØBENHAVN

1980

Redaktion:

professor, dr. phil. MOGENS BLEGVAD
administrator, dr. phil. ERIK DAL
professor H. HØJGAARD JENSEN

MORTEN SIMONSEN er født 1921, blev lægevidenskabelig kandidat fra Københavns Universitet i 1947 og forsvarede her i 1953 sin disputats om den biologiske uforlidelighed ved nyretransplantation på hunde. Han blev herefter tilknyttet universitetet som adjunkt indtil han i 1961 modtog en direktørstilling for et engelsk forskningsinstitut og et professorat ved The Royal College of Surgeons of England. Han blev i 1967 kaldet til et nyoprettet professorat i eksperimentel immunologi ved Københavns Universitet. Morten Simonsen har været medstifter af IUIS (the International Union of Immunological Societies) og formand for Scandinavian Society of Immunology, og han er medlem af Videnskabernes Selskab og æresmedlem af American Association of Immunologists.

*Hæfte 16-20 udgives med støtte fra
Carlsbergs Mindelegat for Brygger J. C. Jacobsen.*

Forlag:

Folkeuniversitetet i København
Købmagergade 52
1150 København K

Morten Simonsen

DEN BIOLOGISKE SKELNEN MELLEM EGET OG FREMMED

Indledning

Levende væsener føler på hinanden og føler på sig selv. Dette gælder helt ned på det cellulære plan, når 2 celler kommer hinanden så nær, at molekylerne i cellemembranernes overflade har mulighed for at mødes. Visse proteinmolekyler i cellemembranerne kan siges at være specialiserede føleredskaber, idet de har evne til ofte meget selektivt at slutte en tæt rumlig forbindelse med andre molekyler uden for cellen, især når de sidstnævnte præsenteres på overfladen af en nabocelle. Sådanne specialiserede molekyler føleredskaber benævnes ofte som receptorer, hvad der udmærket beskriver den generelle funktion de udfører: At være modtagere for bestemte molekyler, der kommer cellen tilstrækkelig nær til, at den nære rumlige kontakt kan slutes. Ordet receptor er derimod uforpligtende med hensyn til den nærmere kemiske struktur af såvel receptormolekylet selv som af det molekyle, det forbinder sig med og til hvilket det siges at have affinitet (tiltrækning). De fænomener jeg skal omtale i det følgende tilhører for størstedelens vedkommende især immunologien, hvor nogle af de cellulære receptorer i dag er særdeles velkendte, mens andre endnu er lidet kendte, eller faktisk ukendte i strukturel henseende.

Lad os imidlertid først se helt elementært på de teoretiske muligheder for, at membranmolekyler kan etablere en tæt rumlig kontakt med hinanden. Der må være 2 hovedmuligheder, nemlig identitet og komplementaritet, som er søgt illustreret med yderste enkelhed i fig. 1. Man kunne i almindeligt dagligsprog sammenligne identitetsprincippet med dybe tallerkener, der jo stabler så godt netop fordi de er ens. Det komplementære princip kunne derimod beskrives ved relationen mellem nøgle og lås, hvor receptormolekylet spiller låsens rolle. (Lås og nøgle-beskrivelsen er et veltjent billede, som biologer i mange situationer gennem snart 100 år har søgt hjælp af, siden det først blev anvendt af Emil Fischer til beskrivelse af specificiteten af et enzym overfor dets substrat).

Om naturen nogensinde i sin righoldige eksperimenteren med mulighederne har anvendt den dybe tallerkens princip i kommunikationen mellem celler og deres omgivelser, ved jeg faktisk ikke. Det er en mulighed, der især har været diskuteret i forbindelse med de processer, der holder identiske celler sammen i en koloni af lavtstående dyr som marine svampe, eller i organer hos højerestående

dyr. Derimod vides det komplementære princip med sikkerhed at fungere, og jeg skal i det følgende blandt andet omtale 2 helt forskellige kategorier af proteinmolekyler, der med stor effektivitet udnytter dette princip i forskellige receptorfunktioner, nemlig antistoffer og lektiner.

Uanset hvilken nærmere opbygning de molekyler har, som her benævnes receptormolekyler, så formodes de at etablere den specifikke kontakt med den nærmeste omverdens molekyler ved hjælp af såkaldte svage fysiske kræfter. Det drejer sig ikke om stærke kemiske bindinger som eksempelvis dem, der kæder aminosyrerne sammen i proteinmolekylet selv. Netop fordi det drejer sig om svage fysiske kræfter, der kun er effektive over ganske korte afstande, er det faktisk afgørende med de rumlige konfigurationer: Nøglen skal passe godt til låsen.

Immunsystemet

„Immunsystemet tjener til at forsvare organismen mod invasion af „fjender“, hvortil man kan henregne sygdomsforvoldende bakterier og virus. Infektion med sådanne, såvel som planlagt immunisering imod dem, medfører dannelse af antistoffer.“ Jeg ville tro, at denne meget summariske karakteristik af immunsystemet nogenlunde beskriver, hvad enhver mener at vide om det, og det er derfor heldigt, at beskrivelsen ikke er direkte forkert, men den er yderst ufuldstændig.

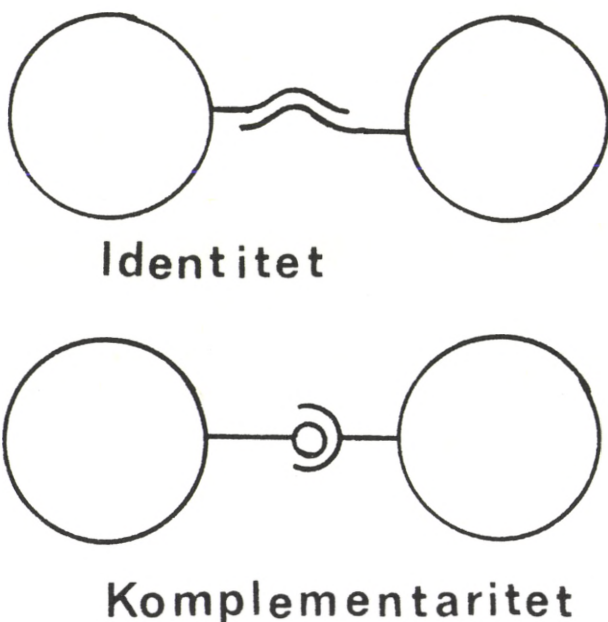


Fig. 1. Skematisk fremstilling af to cellers mulighed for erkendelse af hinanden ved hjælp af enten identiske eller komplementære molekyler i cellemembranerne.

For det første er antistofferne ikke det eneste, og stort set endda ikke det vigtigste af immunsystemets midler til bekæmpelse af infektioner. Immune celler er det primære i vort immunsvær, og kun nogle af disse producerer antistoffer i vanlig forstand.

For det andet er dannelsen af både immune celler og antistoffer en reaktionsmåde, der er begrænset til hvirveldyrene. De hvirvelløse dyr har udviklet andre forsvarsmekanismer.

For det tredje er de cellulære og biokemiske processer vi sammenfatter i begrebet immunsvær eller immunreaktion ingenlunde kun rettet mod „fjender“. Mange mennesker er som bekendt overfølsomme (allergiske) over for deres allerkæreste venner blandt dyrene eller over for pollen fra blomstrende træer og græsser. Andre mennesker lider af såkaldt autoimmune sygdomme, der har tilfælles, at der udvikles et immunsvær på organismens egne vævsbestanddele. Nogle mødre reagerer med antistofdannelse imod deres egne fostre og kan i ekstreme tilfælde dræbe dem derved. Næsten alle mennesker (faktisk alle undtagen eenæggede tvillinger) reagerer i biologisk forstand fjendtligt mod andre menneskers celler, væv og organer under forhold, hvor sådanne overføres (transplanteres) i forsøg på at hjælpe en patient, der kunne have god gavn deraf. Alle disse situationer er lige så fuldt eksempler på immunsvær som udviklingen af immunitet mod mæslinger eller kopper er det.

For det fjerde er det netop i immunologien en særlig delikat opgave at skelne mellem venner og fjender. Det er i en vis forstand således, at fjenderne kun kan erkendes ved at præsenteres af venner, hvad jeg må erkende lyder kryptisk, men jeg skal tydeliggøre det senere.

Immunsværets aktører

Hovedaktørerne i ethvert immunsvær i vanlig forstand tilhører en celletype, der kaldes lymfocytter. Disse celler findes så at sige overalt i legemet, bl. a. i blodet, hvor de tæller blandt de hvide blodlegemer, men i særlig stort antal findes de i de såkaldte lymfoide organer, som jeg kort skal beskrive.

Fig. 2 viser meget skematisk de lymfoide organer hos en kylling (fugle er i immunologisk henseende mere symmetrisk opbyggede end pattedyr). Der er angivet placeringen af 4 organer, nemlig knoglemarv, thymus, bursa Fabricii, og milten. Disse er ikke sideordnede, men indgår i en bestemt følge i lymfocytternes udvikling og liv. I knoglemarven begynder det hele. Her formerer sig hastigt en vrimmel af forskellige celletyper, heriblandt også stamcellerne til de senere lymfocytter. Stamcellerne, eller måske lidt mere udviklede efterfølgere af dem, føres med blodet til næste station, som enten er thymus eller bursa. Disse 2 organer er funk-

tionelt sideordnede, men ganske forskellige alligevel. De kunne beskrives som lymfocytiskoler, der uddanner hvert sit produkt. For symmetriens og den menneskelige hukommelses skyld er man enedes om at kalde produktet fra thymus for T lymfocytter, og det fra bursa for B lymfocytter. Hermed er nævnt den mest fundamentale klassifikation af lymfocytter, idet T og B formerne, omend de morfologisk ligner hinanden til forveksling, funktionelt er ganske forskellige (herom senere).

Fra thymus og bursa vandrer de nyuddannede rekrutter af T og B lymfocytter via blodet videre og kan eksempelvis slå sig ned temporært i milten, der hos alle hvirveldyr er legemets største, enkelte samlingssted for fuldt uddannede lymfocytter af begge de nævnte hovedkategorier. Hos pattedyr (der mangler bursa Fabricii) findes desuden et stort antal af hver for sig små organer, som kaldes lymfeknuder, som vi alle kender, når de ved betændelsestilstande hæver eller bliver ømme (halsen, armhuler, lysken). Lymfeknuder kan betragtes som sideordnede med milten. Også de er mødesteder for T og B lymfocytter, samt for andre celletyper, hvoraf jeg skal nøjes med at nævne ved navn den formentlig vigtigste, makrofagen, hvis forstadier i øvrigt også dannes i knoglemarven.

Det er vigtigt at forstå, at de lymfoide organer alle er sæde for lymfocytter på vandring. For miltens og lymfeknudernes vedkommende foregår en kontinuerlig udveksling af lymfocytter med blodets udover den helt banale, at der naturligvis konstant strømmer lymfocyttholdigt blod gennem disse som gennem alle andre organer. Det specielle for milt og lymfeknuder er, at en væsentlig del af blodets lymfocytter under blodets passage gennem vævet faktisk forlader blodbanen gennem specialiserede områder af venesystemet og vandrer ad delvis ukendte ruter gennem de faste strukturer af disse organer. Denne vandring, som gennemsnitlig varer nogle timer, bringer lymfocytten tilbage til blodet, hvorfra den påbegynder en ny vandring gennem samme eller et andet lymfoidt organ. Denne tur-retur, som kan gentages mangefold, betegnes som lymfocytternes recirkulation. Hvad skal den gøre godt for?

Lymfocytternes arbejdsdeling

Efter al sandsynlighed skal recirkulationen forstås i forbindelse med det faktum, at lymfocytter har arbejdsdeling. De er forskellige i deres forsyning med receptorer, og dette gælder inden for både T- og B lymfocytterne. Begge disse hovedkategorier kan i virkeligheden opdeles i mange tusind, ja snarere millioner af kvalitativt forskellige undergrupper, som adskiller sig fra hinanden ved at receptormolekylerne er forskellige fra gruppe til gruppe. Lymfocytter som tilhører samme gruppe (også kaldet en klon) er så vidt vides identiske i den henseende, at de

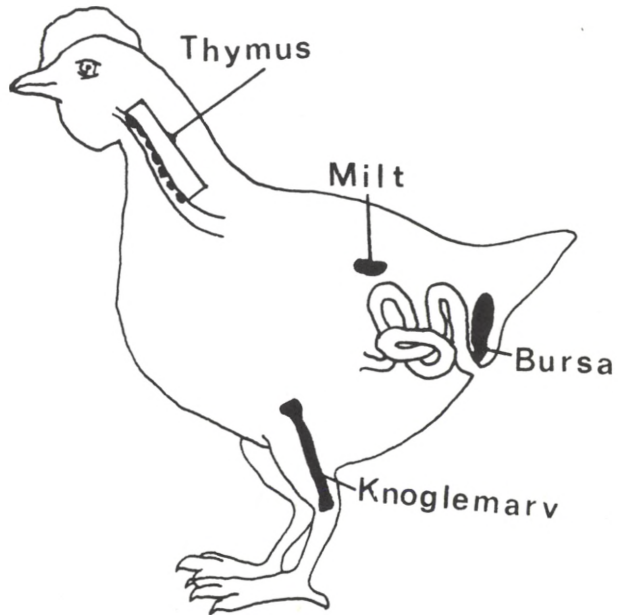


Fig. 2. Placeringen hos en fugl af de lymfoide organer: Knoglemarv, thymus, bursa Fabricii og milt.

indeholder identiske receptormolekyler i cellemembranen, og disse er forskellige fra de tilsvarende receptormolekyler i alle andre kloner i samme individ. Lad os antage, at en menneske indeholder ca. 2×10^{12} lymfocytter nogenlunde ligelig fordelt mellem T- og B lymfocytter. Lad os endvidere antage, at disse kan opdeles inden for hver kategori i 10^6 (1 million) forskellige kloner. Hver klon ville da i gennemsnit kunne tælle ca. 10^6 lymfocytter, som tilsammen vil veje ca. 1 mg og fylde omtrent som et knappenålshoved. Lad os antage, at en klon repræsenterende denne ringe vævsmængde var lokaliseret varigt til en enkelt lymfeknude, f. eks. på en arm, og at samme klon var særlig velegnet til at imødegå infektion med en bestemt bakterie, der som f. eks. kolerabacillen inficerer tarmkanalen. Dette ville ikke være snedigt, og naturen har eksperimenteret alt for længe og godt til at blive stående ved en så u hensigtsmæssig model, hvis den da nogensinde er opstået. En alternativ, men heller ikke tilfredsstillende løsning ville være at fordele alle klonernes medlemmer nogenlunde ligeligt over alle de lymfoide organer og lade dem blive der, ligesom levercellerne bliver i leveren, og hjernecellerne bliver i hjernen og stort set har de samme celler til naboer livet igennem. Dette ville medføre en sådan spredning af de enkelte kloners medlemmer, at ligegyldig hvilken indfaldsport bakterierne valgte, ville de bedst egnede forsvarsstyrker være alt for fåtallige til at stille noget op i første omgang.

Lymfocytternes recirkulation er derimod en særdeles effektiv måde at organisere forsvaret på, for så vidt som dette beror på lymfocytternes klonalt fordelte reaktionsevne. Herved muliggøres nemlig en hurtig mobilisering via blod og lymfebaner af de i enhver situation bedst egnede kloner, uanset hvor i organismen disse kloners lymfocytter primært måtte befinde sig.

B lymfocytter og antistoffer

Antistofferne kaldes med et mere moderne udtryk også for immunglobuliner (Ig). De har været kendt i ca. 100 år som serumproteiner med evne til specifikt at reagere på fremmede og ofte skadelige stoffer som f.eks. bakteriegifte. Det er dog først i løbet af de sidste ca. 20 år man har opnået et dybere kendskab til disse vigtige og interessante molekylers struktur, dannelse og funktion. Antistofferne skal diskuteres her i forbindelse med B lymfocytter af 2 gode grunde: B lymfocytterne laver dem, og de bruger dem som receptorer.

Antistoffer kan syntetiseres af både B lymfocytten og af en anden celletype kaldet plasmacellen, der selv er at betragte som en efterkommer af B lymfocytten. Plasmacellen repræsenterer faktisk slutstadiet af den udviklingsproces (differentiering), der som beskrevet begynder med en stamcelle i knoglemarven og fortsatte med udvikling i bursa. Hos pattedyr, der mangler bursa, vides det endnu ikke med sikkerhed, hvor den tilsvarende modning foregår til en funktionel, recirkulerende lymfocyt. Ved passende stimulation af B lymfocytten, via dens specifikke receptorer, undergår den en videre forvandling til plasmacelle, som i mikroskopet er klart forskellig fra en lymfocyt, og som man faktisk indtil for ca. 20 år siden betragtede som en celletype uden slægtskab med lymfocytten. I dag ved vi altså bedre og betragter plasmacellen som det højt specialiserede slutstadium, som med maximal effektivitet realiserer B lymfocyttens potentiel: At producere og eksportere antistoffer en masse. Det kan beregnes, at en enkelt plasmacelle kan syntetisere og udskille til blodet ca. 2.000 antistofmolekyler i sekundet. Disse er alle ens og er også i deres specificitet identiske med de immunglobuliner, som plasmacellens forgænger kunne lave i mindre mængder, mens den endnu var B-lymfocyt. Plasmacellerne har foruden den fysiologiske rolle som normale antistofdannere også spillet en stor rolle for udforskningen af antistoffernes biokemi i kraft af, at de kan danne svulster uden at miste evnen til antistofdannelse. Hver sådan plasmacellesvulst danner kun een slags immunglobulin, idet den formentlig er udgået fra en enkelt B lymfocyt, og da den i kraft af sin svulstkarakter er næsten udødelig, har det på mus været muligt ved transplantation af sådanne plasmacellesvulster af fremstille hele små levende „fabrikker“, der hver fremstil-

ler store mængder af et helt ensartet produkt: Et immunglobulin af en ganske bestemt opbygning.

Den anden grund til, at B lymfocytter og antistoffer hører så intimt sammen er, at B lymfocytterne faktisk anvender de af dem selv syntetiserede immunglobuliner som receptorer indbyggede i cellemembranen. Her sidder de forankrede som føleredskaber, og hver B lymfocyt besidder sine egne receptorer, som af specificitet er forskellige fra andre B lymfocytters, med mindre det drejer sig om B lymfocytter af samme klon. Lad os eksempelvis betragte en B lymfocyt, der tilfældigvis er udstyret med en variant af immunglobulin, der har specificitet (dvs. særlig god binding i medfør af nøgle-lås princippet) mod giften fra stivkrampebakterien. I kraft af sine specifikke receptormolekyler kan denne lymfocyt nu skelne og udvælge et sådant giftmolekyle, der selv er et proteinstof, blandt millioner af andre proteinmolekyler i omgivelserne. Ved lymfocyttens kontakt med giftmolekylet, via dens specifikke Ig-receptorer, udløses en ny fase i lymfocyttens liv, som medfører både fornyet deling og yderligere differentiering til plasmacelle. Ved den fornyede deling skabes flere B lymfocytter af samme slags, hvad der naturligvis medfører en „oprustning“ af netop denne del af forsvarsapparatet.

Det er således forståeligt, at den enkelte plasmacelle kun fabrikerer een slags antistof, nemlig den samme slags som dens forgænger anvendte som receptormolekyle i membranen. Arbejdsdelingen går altså tilbage til B lymfocytstadiet. Hvorledes B lymfocytterne så kom til at adskille sig fra hinanden i forskellige kloner er en anden og mere indviklet sag, som vi slet ikke kan tangere, før vi har set lidt på Ig-molekylets biokemiske struktur.

Antigener og immunglobuliner

Uden antigener findes ingen immunreaktion af nogen art. Dette er en definitions-sag, for ordet antigen er simpelthen en fællesbetegnelse for alle de stoffer, der kan reagere specifikt i een eller flere af de reaktioner, som man i øvrigt kan blive enige om at betegne som immunologiske, altså f. eks. at reagere med et bestemt antistof, men ikke med andre antistoffer. Der kan ikke angives noget fælles kemisk kendetegn for antigener. Næsten hvadsomhelst kan gøres antigen og indgå med betydelig grad af specificitet i en immunreaktion, men det overvældende antal af kendte antigener i naturen er store molekyler, der kan henregnes enten til proteiner, højmolekylære sukkerarter eller fedtstoffer, eller er af sammensat karakter som glykoproteiner og glykolipider. Lige gyldigt hvilket protein man vælger, vil det imidlertid være muligt at modificere det ad kemisk vej på et utal af forskellige måder, og de herved fremkomne modifikationer kan oftest også påvises at være antigene, men med mere eller mindre ændret specificitet, hvad der

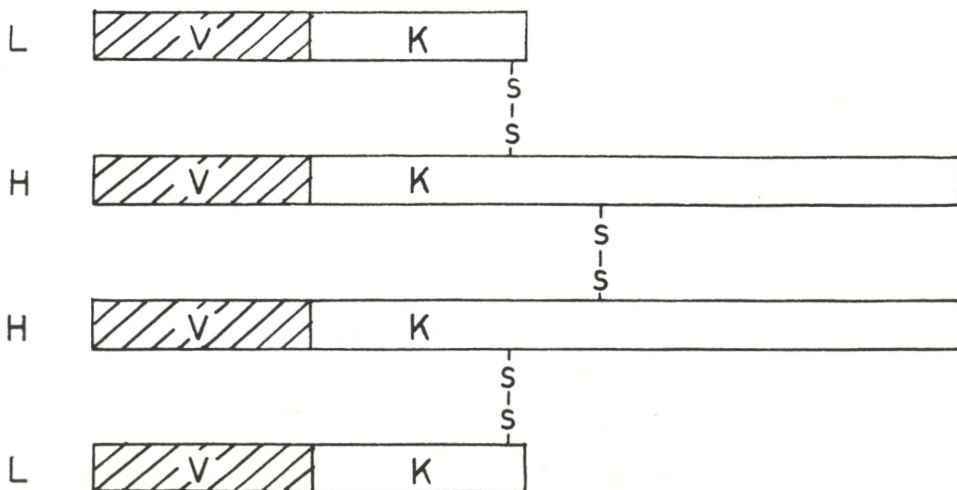


Fig. 3. Skematisk fremstilling af et enkelt molekyle af et immunglobulin. Det består af 2 identiske H-kæder og 2 identiske L-kæder, der hver besidder en variabel (V) og en konstant (K) del. De er indbyrdes sammenknyttede ved S-S bindinger.

f. eks. kan afsløres ved, at de giver anledning til dannelse af en anden slags antistoffer end det naturlige protein. Antistofferne synes altså også at kunne dannes mod antigener, som naturen aldrig før har set og altså ikke kan have „forberedt“ sig på.

Hvordan kan man forklare en sådan rigdom af reaktionsmuligheder?

Fig. 3 angiver i yderst skematisk form opbygningen af et immunglobulinmolekyle. Det ses at være helt symmetrisk opbygget omkring en længdeakse, som skiller 2 identiske halvdele, hver bestående af en L (light) og en H (heavy) kæde. Disse kæder er alle polypeptider. I hver halvdel er L og H kæderne kovalent forbundne ved en S-S binding, og de 2 halvdele er indbyrdes forbundne ved S-S binding mellem de tunge kæder.

Det principielt vigtigste træk ved molekylets struktur er, at både L og H kæderne besidder en såkaldt variabel og en såkaldt konstant del. Dette kræver lidt nærmere udredning. Den konstante del af f. eks. H kæden benævnes således, fordi det har vist sig, at den indeholder det samme antal af de samme aminosyrer i den samme rækkefølge, uanset hvilken specificitet det pågældende Ig besidder, om det fungerer som antistof mod stivkrampegift eller kattehår. Det samme gælder for den konstante del af L kæden, mens L og H kædernes konstante dele er indbyrdes meget forskellige.

Med de variable dele (beliggende i den N-terminale ende i venstre side af tegningen) forholder det sig ganske anderledes. Det er netop de indbyrdes forskelle i

aminosyresekvens i denne del af molekylet, der betinger, at Ig fra forskellige kloners B celler og plasmaceller har forskellig specificitet over for det nærmest uendelige spektrum af forskellige antigener. For at bruge en meget mekanistisk sammenligning, så er det repertoire af forskellige Ig molekyler, som et enkelt individ råder over, omtrent som et samlesæt af skruetrækkere, hvor man kan anvende det samme håndtag, men udskifte den mere specifikke del af redskabet, som gerne skal passe til kærven i de forskellige typer af skruer. Immunglobulinerne udgør imidlertid et sjældent sofistikeret samlesæt, og jeg har naturligvis stærkt forenklet fremstillingen. Skal vi blive i billedet, indeholder f.eks. menneskets kendte bestand af immunglobuliner således ikke 1, men 10 forskellige håndtag, der principielt alle kan kombineres med ethvert af de variable skafter, hvad der altså øger antallet af forskellige molekyler med en faktor 10, men ikke dermed antallet af forskellige specificiteter. Hvad skal vi så med forskellige håndtag? Ikke overraskende viser de sig at betinge fysiologiske forskelle, såsom antistoffernes evne til at passere fra moder til foster og til at passere andre fysiologiske barrierer.

Vi kan herefter nærme os en smule til det fundamentale problem om, hvorledes det går til, at et enkelt individ kan udvikle så mange forskellige kloner af Ig producerende celler, at det tilsyneladende kan danne antistoffer mod et ubegrænset antal af forskellige antigener og faktisk ofte kan erkende så små forskelle mellem forskellige makromolekyler, at ingen kemiske eller fysiske analysemetoder kan konkurrere med antistofferne.

Lad os vende tilbage til førnævnte størrelsesorden 10^6 som et bud på antallet af forskellige Ig-producerende kloner i et menneske (det virkelige tal er måske 10 gange større, men dette spiller ingen væsentlig rolle for argumentationen). Blandt alle tænkelige genetiske muligheder er der 2 ekstremer, nemlig a) at genomet (summen af samtlige arveanlæg) indeholder 10^6 forskellige gener, der koder for Ig, b) at der kun er et enkelt gen, der imidlertid undergår så mange ændringer under differentieringen af B lymfocytternes udviklingslinie at det kort efter fødslen har resulteret i 10^6 forskellige gener i denne cellepopulation. Begge disse ekstremer vides i dag at være forkerte.

Sandheden i denne sag kendes vel endnu ikke, mens dens konturer begynder at tage form. Det essentielle synes at være, at det ikke er een sammenhængende DNA streng, der koder for et Ig molekyle, men at der under differentieringen af B lymfocytten foregår processer, hvorved forskellige DNA strenge splejses sammen og transskriberes samlet til messenger RNA. Herved er vi i virkeligheden tilbage ved samlesæt-princippet. For både L og H kædens vedkommende findes i hvert fald 2 DNA strenge, kaldet V og J, der splejses sammen under differentieringen. Pointen er nu, at genomet faktisk indeholder flere forskellige varianter af

hver, lad os sige 200 for V og 5 for J (hvad der for øjeblikket synes at være rimelige skøn). Dette giver altså $200 \times 5 = 1.000$ muligheder for forskellige VJ-sekvenser efter sammensplejsningen. Har vi på denne måde fået 1.000 forskellige L kæder og 1.000 forskellige H kæder (som i øvrigt kodes fra forskellige kromosomer, transskriberes til separate mRNA molekyler og først føjes sammen i den fler-kædede struktur efter translationen) er der altså mulighed for $1.000 \times 1.000 = 10^6$ forskellige Ig molekyler. Dette anselige repertoire er altså opnået for en „DNA-pris“ af sølle 410 gener, foruden de ca. 10 allerede nævnte, der kræves for at forsyne Ig molekylerne med de konstante dele af L og H kæderne. Med en så besnærende opfindsomhed er 10^6 forskellige antistoffer ikke noget at snakke om, og det er fuldt ud muligt, at selv et så ydmygt dyr som haletudsen er i stand til at producere dem. Er vort faktiske behov snarere 10^7 , behøver det ikke at koste meget mere DNA.

T lymfocytter og transplantation

Medens B lymfocytternes krav på berømmelse som beskrevet er knyttet til antistofdannelse, er T lymfocytternes faktisk knyttet til deres evne til at gøre mere eller mindre kort proces med transplanterede celler fra andre individer tilhørende samme dyreart. Dette må lyde absurd, hvis man ikke kender nærmere til sagen, men blot forsøger at ræsonnere fornuftigt. Hvad i alverden skal vi dog med lymfocytter (oven i købet ca. halvdelen af vor bestand), hvis de først og fremmest kan bruges til afstødning af transplantater? Nyretransplantation m. m. er en ny-modens opfindelse, som ikke har spillet nogensomhelst rolle i arternes udvikling. Den eneste naturlige transplantation, vi kan komme i tanke om, er graviditeten hos pattedyr, som jo faktisk betyder, at der i et vist antal uger eller måneder, afhængigt af dyrearten, befinder sig et delvist fremmed foster i moderen. Dette foster vil nemlig uvægerlig være biologisk fremmed for moderen i kraft af, at det fra faderen har arvet antigener, som moderen ikke selv besidder, og som hun derfor bør reagere imod som fremmede. Vi skal senere vende tilbage til graviditetens mysterier, men på dette tidspunkt registrerer vi blot med undren, at naturen har fundet for godt at udruste os med et apparat til bekæmpelse af transplantater, når den ikke har givet os andre transplantater overhovedet end vore egne ufødte børn.

Til naturens forsvar skal med det samme anføres, at T lymfocytter også kan bruges til andre opgaver end afstødning af transplantater, og dernæst, at T lymfocytternes receptorer er således beskafne, at de kun kan erkende antigener i forbindelse med et eller andet transplantationsantigen, det vil under normale forhold sige i forbindelse med organismens egne. Jeg formoder, at dette må lyde

forskruet, men da det synes at være sandt, kan vi lige så godt gå i gang med at diskutere transplantationsantigener, thi uden disse lader immunologiens vigtigste sammenhænge sig slet ikke forstå.

Transplantationsantigener

Siden transplantation er så kunstig en sag, er det faktisk også kunstigt, at så vigtige naturlige antigener skal have navn derefter. Forklaringen er den enkle, at ingen havde anet disse antigeners eksistens, før de blev erkendt ved transplantationsforsøg, og det er kun i ganske få år man har haft egentlig viden om deres biologiske rolle. På engelsk tales om vævsforlidelighedsantigener, histocompatibility antigens, forkortet H antigener, og denne forkortelse kan vi godt adoptere, så længe vi husker, at den ikke henfører til de just beskrevne H kæder i antistofmolekylerne.

H antigenerne er ligesom receptormolekylerne indbygget i cellemembranen og sidder altså eksponeret på cellens overflade. En lymfocyt vil altid have begge slags molekyler, men vil normalt ikke gøre skade på sig selv eller på organismens andre lymfocytter. Nogle H antigener findes begrænset til bestemte væv, f. eks. hudvæv, andre er fælles for flere væv, atter andre findes udtrykt i næsten alle slags celler i kroppen. I alle tilfælde drejer det sig om makromolekyler af en slags, som stort set er artens fælles arvegods, men som i detaljer alligevel kan variere lidt fra det ene individ til det andet. Det er disse detaljer sagen drejer sig om. Hvis et protein i cellemembranen bestående af f. eks. 200 aminosyrer har fået blot een af disse erstattet med en anden som følge af en lille ændring i DNA-kæden, vil dette synes at være en detalje, men dels kan ændringen somme tider være afgørende for proteinets funktion, hvad denne end måtte være, og dels kan den medføre en kvalitativ ændring i molekylets antigene egenskaber. Lymfocytterne vil eventuelt føle forskellen, og hvis de gør det, har vi faktisk et H antigen. Den antigene ændring i dette konstruerede eksempel havde altså sin rod i genomet, i en DNA-ændring, som man sædvanligvis betegner en mutation. Dette er helt generelt for H antigenerne. De er blandt de klareste eksempler man har på absolut genetisk kontrol af en egenskab, der varierer individerne imellem. En nærliggende og almindelig kendt parallel er blodtyperne, som faktisk også blot er specielle eksempler indenfor den almindelige kategori af H antigener.

Det kan næppe overraske, at der er mange arveanlæg i genomet, der kan variere på en måde, der gør det muligt at erkende dem som H-antigener. Det bedst udforskede system til afsløring af dem (med den mulige undtagelse af blodtransfusion hos mennesket) er hudtransplantation mellem indavlede musestammer. Her kendes allerede over 30 forskellige loci (dvs. positioner i genomet, hvor alterna-

tive gener kan udfylde pladsen), som hver for sig kan forårsage afstødning af et transplanteret hudstykke, når donor og modtager (recipient) har forskellige gener på eet af disse loci. Forskellige beregninger tyder på, at det fulde antal loci for denne slags uforligelighed snarest skal tælles i hundreder. Dette skal vi gå let henover. Hvad det først og fremmest drejer sig om at forstå er, at der blandt alle disse loci er nogle enkelte, der indtager en særstilling af central betydning for praktisk talt hele immunologien. Disse loci kendes under eet som MHC, hvad der står for major histocompatibility complex.

MHC og transplantationsreaktioner

De såkaldte MHC gener sidder på samme kromosom og sidder tilmed så relativt nær hinanden, at de som regel nedarves som en helhed. Et sådant forhold beskrives i genetikken ved at sige, at de pågældende gener er koblede, og jo tættere de sidder på den sammenhængende dobbeltstreng af DNA, der strækker sig gennem hele kromosomet, jo tættere kalder man koblingen. Selv meget tæt koblede gener vil før eller senere kunne adskilles ved den proces, der kaldes overkrydsning, som foregår under reduktionsdelingen, der obligatorisk forudgår dannelsen af kønscellerne i både de hanlige og hunlige kønskirtler. Når en sådan overkrydsning foregår på et sted af DNA strengen, der ligger imellem 2 koblede gener, vil de undtagelsesvis adskilles og vil altså indgå i 2 forskellige spermatozoer eller i 2 forskellige ægceller. Hyppigheden af sådanne overkrydsninger er faktisk netop det mål man sædvanligvis bruger for baglæns at slutte, hvor tæt generne sidder hinanden: Jo sjældnere overkrydsning, jo tættere placering.

Præcist hvor mange gener der sidder koblede i de forskellige dyrearters MHC-kromosomer ved vi ikke, men der er en umiskendelig tendens til, at der forekommer at være flere, jo bedre udforsket dyrearten er blevet i transplantationsforsøg. Det vil jo atter sige, at den bedst udforskede art, musen, formentlig afgiver det mest præcise skøn. Det er mindre sandsynlig, at de forskellige dyrearter (i hvert fald blandt pattedyrenes klasse) reelt skulle afvige væsentlig i henseende til disse genes antal. Hos musen kendes i MHC ca. 20 loci, der hver for sig kan besættes af alternative gener (alleller). Hos mennesket kendes endnu ikke nær så mange loci, men til gengæld kendes der nok flere alleller på de enkelte loci, hvad der simpelt hen afspejler, at man har været mere motiveret for at type denne verdens mennesker end denne verdens vilde mus.

Vi skal nu betragte nogle af de udslag det kan give sig, når man ved transplantationsforsøg overskrider en MHC-barriere. Det er næsten indlysende på baggrund af det allerede sagte, at MHC forskelle mellem donor og modtager (recipient) vil føre til afstødning af hudtransplantatet. Dette gælder jo som sagt også

for mange H antigene forskelle uden for MHC, selv om det oftest går hurtigere ved MHC forskelle.

Det mest markante udtryk for MHC uforlig ses under forhold, hvor recipienten af en eller anden årsag er inhabil i sin evne til at afstøde transplantatet, mens sidstnævnte indeholder T lymfocytter, som er fuldt habile til at reagere mod recipientens fremmede MHC antigener. I sådanne situationer kan der fremkaldes voldsomme, ofte dødelige reaktioner, der under eet betegnes GVH (graft versus host) reaktioner, fordi de som det engelske udtryk siger udløses ved, at transplantatet vender sig mod værtsorganismen. Blandt forhold, der kan nedsætte værtens reaktionsformåen således, at vejen banes for en alvorlig GVH reaktion, bør først og fremmest nævnes fysiologisk umodenhed i tidlige stadier af individets udvikling: Fosterlivet og perioden kort efter fødslen. Hvis et så ungt individ, lad os sige en nyfødt mus, modtager et transplantat, der indeholder T lymfocytter (f. eks. milt eller lymfeknude), vil disse vandre ad den allerede beskrevne lymfocytære recirkulations veje og vil rundt omkring i værtsdyret blive stimuleret af dets MHC antigener og undergå forandringer, der gør T-lymfocytterne til aggressive celler, der kan beskadige værtens celler og eventuelt medføre dens død. Denne proces forløber ikke til ende på hverken een eller to dage, men vil snarere strække sig over nogle uger. Værtsdyret vil skrantte i sammenligning med normale museunger og vil sædvanligvis udvikle svær diarrhoe og exzemlignende forandringer i huden, inden det dør. På billedet (fig. 4) ser man hvordan. Forandringer af denne sværhedsgrad provokeres under disse betingelser kun af MHC antigener og ikke af de mange „svagere“ H antigener.

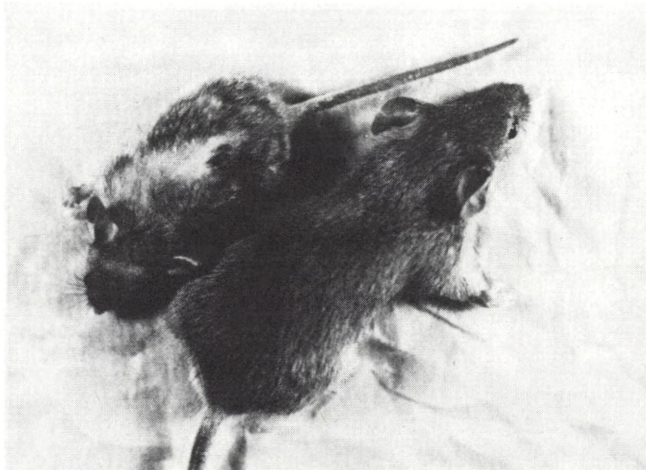


Fig. 4. To musesøskende af samme kuld. Den lille og skrantende blev lige efter fødslen sprøjtet med miltceller fra en voksen mus af en fremmed MHC type, mens den større, normale mus fik celler af sin egen MHC type.

Hvad er nu egentlig holdepunktet for at GVH reaktionen er forårsaget af T lymfocytternes reaktion? Både milt og lymfeknuder indeholder jo som tidligere nævnt også B-lymfocytter. Der er faktisk flere afgørende holdepunkter for, at T lymfocytterne er de skyldige. Et af de klareste argumenter er baseret på forsøg med dyr, der selektivt mangler enten T eller B lymfocytter. Der er således et meget anvendt forsøgsdyr, der populært kaldes den nøgne mus, og som har genetiske defekter, som ytrer sig ved, at den mangler både hår og thymus. Sidstnævnte defekt medfører, som den jo teoretisk også burde, at T lymfocytternes forstadier fra knoglemarven aldrig modnes. I praksis: Dyret mangler T lymfocytter. Anvendes sådanne dyr som donorer i en transplantation af lymfoide væv fremkalder ingen GVH reaktion. Anvendes de som recipienter ved en hudtransplantation, afstødes huden ikke. Selv hud fra fjerntstående dyrearter kan accepteres, og man kan f. eks. få en nøgen mus med vækst af kyllingefjer. Omvendt har man i den bursaløse kylling et forsøgsdyr, der mangler B-lymfocytter, men besidder T-lymfocytter. Sådanne dyr kan imidlertid udmærket afstøde hudtransplantater fra andre kyllinger, ligesom deres lymfocytter kan fremkalde GVH reaktion ved overførsel til MHC-fremmede kyllingefostre.

T lymfocytternes MHC restriktion

Det har betydet kolossalt meget for den cellulære immunologis udvikling, at man efterhånden har lært at imitere T cellernes transplantationsreaktioner uden for organismen, altså ved forsøg under celledyrkningsbetingelser. Den fjendtlighed, de udviser overfor værtens MHC antigener i GVH reaktioner kan f. eks. efterlignes i den såkaldte MLR (mixed lymphocyte reaction). I en MLR sammenblandes T lymfocytter (der ikke behøver at være oprensede, men godt kan være opblandede med andre celletyper) med lymfocytter fra en i genetisk henseende fremmed donor. (Hvis intet andet anføres, forudsættes de 2 donorer i en MLR at tilhøre samme art). Ved sammenblanding og påfølgende dyrkning af de 2 individers lymfocytter kan 2 forskellige processer registreres i løbet af nogle få dage.

- 1) Der sker en omdannelse af visse stimulerede små T lymfocytter til en morfologisk anderledes type af større celler med livlig syntese af både DNA, RNA og protein. Denne proces registreres sædvanligvis ved hjælp af indbygning af radioaktivt mærket thymidin i de reagerende cellers DNA. Thymidin-optagelsen kan måles kvantitativt og anvendes under standardiserede betingelser som mål for T cellereaktionens intensitet. MHC forskelle er sædvanligvis en forudsæt-

ning for denne reaktion, og de reagerende T lymfocytter kaldes med et ikke helt træffende navn for T-hjælpeceller.

- 2) Der foregår en differentiering af visse andre T lymfocytter til en celletype, der kaldes T-dræberceller, idet de faktisk formår at aflive celler fra det andet individ. Dette kan vises ved at tilsætte nye målceller fra det andet individ efter mærkning af dem med radioaktivt kromklorid, der optages i den levende celledes cytoplasma og atter frigøres til den omgivende vædske ved cellens beskadigelse og død. Sådanne T-dræberceller dannes også i det intakte dyr ved transplantation af fremmede celler og kan dernæst påvises i blandingskultur af mærkede målceller fra donor med celler høstede fra det transplanterede dyrs lymfoide organer.

Det vides nu med sikkerhed, at de 2 beskrevne processer må tilskrives 2 forskellige kategorier af T lymfocytter, der adskiller sig både ved egne membranmarkører (såkaldte Ly-antigener hos musen) samt ved de MHC-antigener i den fremmede celle, som de registrerer ved hjælp af deres receptorer. T-hjælpeceller og T-dræberceller opfører sig ved konfrontation med fremmede MHC-antigener som om de simpelthen har forskelligt repertoire af muligheder for at føle de fremmede antigener. Det vil føre for vidt at gå i detaljer hermed, men stort set er der en klar forskel på de MHC molekyler, der kan erkendes af T-hjælpeceller, og dem, der erkendes af T-dræberceller. De respektive molekyler er glykoproteiner, som bestemmes af 2 forskellige kategorier af gener indenfor MHC, hvad der er bevist både ved genetisk overkrydsning og ved biokemisk analyse.

Til forklaring af det mindre indlysende navn T-hjælpecelle skal jeg anføre, at celler af denne kategori har en afgørende rolle i samspillet mellem immunsystemets forskellige celleformer. De er f.eks. nødvendige for, at B cellerne kan stimuleres til produktion af antistoffer mod de fleste antigener (ikke blot transplantationsantigener). Mekanismen kan ikke siges at være klarlagt, men på en eller anden måde kræves til indledning af en normal antistofdannelse, at antigenet erkendes ikke blot af en B lymfocyt, men tillige af en T-hjælpecelle. Hvad mere er, denne Kooperation mellem B og T lymfocytten synes i alt væsentlig at kræve, at disse celler har nogle af MHC generne til fælles, nemlig den kategori, der i transplantationsforsøg kan erkendes af netop T-hjælpeceller.

Alle mulige andre H gener kan derimod godt være forskellige. B og T lymfocytterne kan derfor godt kooperere under eksperimentelle forhold til trods for at de er dannede i genetisk meget forskellige individer, blot individerne er ens med hensyn til ganske få MHC gener. Dette fænomen kaldes MHC-restriktion. Under naturlige forhold eksisterer problemet ikke, idet T og B lymfocytterne da tilhører samme individ.

En anden og ikke mindre spændende MHC-restriktion er påvist for T-dræber-cellernes vedkommende.

Lad os f. eks. betragte den eksperimentelle situation, hvor en indavlet mus af stamme A inficeres med virus af den slags, som hos mennesket fremkalder den frygtede sygdom koppper, men som hos musen er ret så uskadelig. Musens immunsystem vil naturligvis reagere, og blandt de fremkaldte ændringer, man kan måle, er dannelsen af T-dræberceller, som har følgende interessante egenskaber. De vil dræbe virusinficerede celler fra visse mus, men ikke fra andre mus, og forskellen kan stedfæstes ganske præcis: Den sidder i MHC, vel at mærke i de MHC molekyler, som i transplantationsforsøgene føles som fremmede af T-dræberceller.

Hvordan kan dette nu vises? Lad os antage, at A og B angiver 2 indavlede musedammer. Inden for hver stamme er musene genetisk identiske som følge af den gentagne broder-søster avl, som ligger bag indavlen (dvs. at 2 tilfældige A mus, ligesom 2 tilfældige B mus, er at ligne med et par een-æggede tvillinger). Lad os endvidere antage, at hele forskellen mellem A og B ligger i MHC, hvor de 2 stammer har hver sin buket af koblede gener, mens resten af genomet (dvs. resten af det MHC-bærende kromosompar, samt alle de andre kromosomer) er identiske. Sådanne musedammer er fremavlede gennem flere årtiers tålmodigt arbejde, og kaldes kongene stammer. I tilgift findes efterhånden adskillige MHC-rekombinanter mellem kongene stammer, hvad der tillader analyse af betydningen af de enkelte gener eller områder inden for MHC. Takket være hele dette musegenetiske „skatkammer“ har det i princippet været relativt simpelt at dissekere MHC restriktioner og stedfæste dem til bestemte gener.

Lad os nu antage, at vore A og B mus kun adskiller sig med hensyn til MHC gener af den kategori, der i transplantationsforsøg kan opdages af T-dræberceller. Vi vil da finde, at T lymfocytter fra en inficeret A mus i vævskultur kan dræbe A celler inficerede med koppevirus, men ikke B celler inficerede på samme måde. Ej heller vil T-lymfocytterne fra A musen dræbe inficerede celler af en 3. stamme, C, med mindre C tilfældigvis har eet eller flere MHC gener af nævnte kategori tilfælles med A. Uinficerede A, B eller C celler dræbes ikke, lige så lidt som celler inficerede med et ubeslægtet virus. Tilsyneladende er der altså tale om, at infektionen med dette bestemte virus har fremkaldt en form for celledbundet specifik reaktionsevne (bundet til T-dræbercellerne), som ikke er rettet mod virus alene, men snarere over for virus præsenteret på en særegen baggrund af MHC molekyler.

Hvordan skal dette nu forstås? Kunne man ikke lige så godt beskrive de samme kendsgerninger ved at sige, at T-dræberceller fra mus af stamme A har erhvervet specifik immunitet mod koppevirus alene? Et resultat heraf i form af celledrab

ses blot kun, hvis de immune A celler præsenteres for samme virus på en genetisk identisk A celle af den simple grund, at de 2 celler jo må i intim kontakt, før nogen reaktion kan udløses. Den intime kontakt kunne man så forestille sig beroede på netop de MHC molekyler, hvis nærvær er så afgørende. Måske der blot er tale om, at naturen faktisk har anvendt den dybe tallerkens princip fra fig. 1 og skabt nogle molekyler, der formidler cellulær kontakt ved hjælp af identitet.

Denne forklaring er uholdbar, hvad der måske lettest ses ved betragtning af forholdene ved infektion af en mus, som er både A og B. En sådan mus fås let, hvis man allerede har de kønsmodne A og B dyr, for deres krydsede afkom vil da alle være identiske indbyrdes og vil have arvet både eet MHC fra A og eet fra B. Inficeres nu en sådan mus, A/B, med koppevirus, opstår der meget naturligt T-dræberceller, som kan ramme virus præsenteret på både A og B målceller. T-dræbercellen er jo nemlig nu lige så meget A som B. Imidlertid har det vist sig med metoder, som det her vil føre for vidt at komme ind på, at det i virkeligheden er 2 forskellige populationer af T-dræberceller fra A/B musen, som angriber virus på A og B celler. Det er muligt at sætte den ene af disse populationer ud af spillet uden at inaktivere den anden. Dette ville ikke være tænkeligt, hvis A/B cellernes kontakt med A og B cellerne var formidlet via identitetsprincippet, for alle A/B cellerne er og forbliver i lige grad A og B i henseende til fænotypen (fremtoningspræget) af MHC molekyler. Det vil så atter sige, at vi må søge at forstå kendsgerningerne som en proces, hvori både virusantigenet og MHC antigenet erkendes via komplementære molekyler i lymfocytmembranen. Dette problem kunne rent skematisk tænkes løst på 2 måder: 1) T-lymfocytten har 2 slags receptormolekyler, hvoraf den ene kan bruges til at føle det i genetisk forstand egne MHC produkt, mens den anden slags føler virusantigenet. Denne hypotese går i litteraturen under navnet „Dual receptor model“. 2) T-lymfocytter har i lighed med B-lymfocytter en enkelt slags receptormolekyle per celle. Imidlertid er repertoire af mulige receptorer på T lymfocytterne i virkeligheden som variationer over et enkelt tema, der består af genetisk eget MHC. Variationerne leveres af, hvad der i øvrigt måtte være af fremmed materiale, altså f. eks. virusantigen, i intim association med de MHC-kodede molekyler i membranen. Denne hypotese kendes under navnet „Altered self model“.

I virkeligheden ser jeg ingen grund til at betragte de 2 modeller som uforenelige. Også immunoglobulinmolekylet består jo, som vi har set, af genprodukter fra forskellige dele af genomet (H og L kæderne kodes ikke engang fra samme kromosom). Man kunne udmærket forestille sig en struktur for T-lymfocytens receptormolekyle, hvori en del af molekylet havde forkærlighed for eget MHC, mens andre dele var ansvarlig for erkendelse af det fremmede. T lymfocytternes receptormolekyler er endnu ikke biokemisk identificerede. Det er for tiden en

meget udbredt opfattelse, at deres variable dele er bestemt af samme genpulje som den, der bestemmer antistof H-kædernes variable dele, men bevis herfor findes ikke.

Om erhvervelse af selverkendelse

Det gælder altså for begge de 2 slags T lymfocytter, jeg har nævnt, at selverkendelse i betydningen erkendelse af egne MHC molekyler er essentiel for deres normale funktion. Det synes endvidere som om denne selverkendelse formidles af receptorer, der er komplementære til visse antigene bestanddele i deres MHC molekyler i cellemembranen. Det er derimod langt fra indlysende, hvorledes det normalt kan lade sig gøre, at ethvert individ bliver udstyret med netop de receptorer i T lymfocytterne, som det har brug for i sin selverkendelse. Der er i de sidste par år udført en del yderst interessante, men tillige ofte vanskelige forsøg, som desværre ofte er modstridende, men som i hvert fald viser, at thymus spiller en væsentlig rolle for erhvervelsen af denne cellulære selverkendelse. De førnævnte „nøgne mus“ spiller en meget vigtig rolle i disse forsøg, idet disse mus jo mangler thymus, men har normal produktion i knoglemarven af de umodne forstadier til T-lymfocytterne. Ved transplantation af thymus fra nyfødte normale mus til nøgne mus er det muligt i vidt omfang at restituere disse, især fordi de nu forsynes med væv af den beskaffenhed, som de umodne forstadier behøver for at modnes til rigtige T lymfocytter. Det er vist i sådanne forsøg, at både T-hjælpecellen og T-dræbercellen kan modnes i den transplanterede thymus men deres erhvervelse af selverkendelse er ikke uafhængig af thymustransplantatets eget MHC. Det forekommer mig, at de for øjeblikket bedst dokumenterede forsøg siger, at der ikke under modningsprocessen kan erhverves selverkendelse for andre MHC produkter end dem, T lymfocytterne selv besidder. Derimod kan det genetiske potentiel begrænses i thymus, hvad der er vist ved transplantation af thymus fra stamme A eller B til nøgne mus af genotypen A/B. Omend de modne T lymfocytter selv er A/B, har de kun erhvervet selverkendelse for det ene sæt af MHC molekyler, nemlig det sæt, der fandtes i thymus, altså enten A eller B. Konklusionen synes at være, at det er utilstrækkeligt for en T lymfocyt at have de rette gener, den skal tillige have dem konfirmeret i thymus, og helst af den rette „præst“. Thymustransplantatet er nemlig bedst til at modne de T lymfocytter til selverkendelse, som genetisk kunne have været dens egne. Den molekylære mekanisme i denne modningsproces er ganske ukendt.

Om erhvervelse af fremmedhad og tolerance

I T lymfocytternes verden er fremmedhadet (i immunologien også kaldet allo-aggression) som tidligere nævnt medfødt og udstrakt til alle medlemmer af samme art, som i deres MHC huser andre gener end det betragtede individs. Dette fremmedhad ligger således klart i generne, men ligesom for selverkendelsens vedkommende er det underkastet muligheder for modifikation. Sådanne modifikationer kan gå i begge retninger. Hvis man som følge af tidligere påvirkning med andre individers H antigener udviser øget reaktivitet imod dem, vil det blive betragtet som ret banalt og rubriceret som en eller anden form for immunisering.

Først for ca. 30 år siden gjorde man de første iagttagelser, der viste, at kontakt med fremmede H antigener også under visse betingelser kunne afsvække eller opheve reaktiviteten ved fornyet udsættelse for samme antigener. Fænomener af denne kategori er blevet analyseret fra mange synsvinkler og publiceret under mange navne, hvoraf erhvervet immunologisk tolerance (P. B. Medawar) nok har haft størst succes. Hvad der faktisk er beskrevet i den immunologiske litteratur under dette navn er utvivlsomt flere forskellige fænomener, hvoraf intet endnu er forstået i biokemiske termer. En omfattende gennemgang af dette emne ville sprænge rammerne for min fremstilling, men jeg vil gerne knytte an til de lige omtalte forsøg med erhvervet selverkendelse og diskutere, hvad der sker, hvis man vender forsøgsopstillingen på hovedet.

I stedet for at transplantere til en nøgen A/B mus, der modtager thymustransplantat fra en nyfødt A (eller B mus), vil vi nu transplantere fra nyfødt A/B til nøgen A (eller B). De umodne T celler kommer altså nu fra A og skal konfirmeres af A/B thymus. Som allerede antydnet erhverves der ikke herved selverkendelse af B. De umodne T-lymfocytter modnes kun til selverkendelse af de MHC komponenter i thymus, som de selv besidder generne for. Alligevel sker der mærkelige ting i relation til thymustransplantatets fremmede MHC komponenter: De tolereres. Dette kan f.eks. vises ved hjælp af den tidligere omtalte MLR reaktion, som vil være negativ med thymusdonorstammen, men positiv med andre fremmede stammer. Det sidstnævnte forhold er naturligvis en afgørende kontrol, der viser, at den nøgne mus generelt har fået restitueret reaktiviteten af sine T lymfocytter, men overfor thymusdonors lymfocytter, med disses indhold af B antigener, er de tolerante.

I T-lymfocytternes verden er der altså en påviselig forskel mellem selverkendelse og tolerance, selvom begge egenskaber er tillærte inden for visse genetiske rammer, og begge kan erhverves i thymus. Selvom man kan lære at tolerere fremmede celler, betragter man dem ikke dermed som identiske med egne.

Naturens eget transplantat

Om Vorherre havde rådspurgt en immunologisk ærkeengel før skabelsen af pattedyrene, var han sikkert standset op forinden.

Vore forgængere blandt hvirveldyrene: fisk, padder, krybdyr og fugle, har også både lymfocytter og antistoffer og har alle klaret formeringen ved æglægning og har derved undgået den direkte intime kontakt mellem moder og foster. Hos pattedyrene derimod er fostret et transplantat, hvis gener for halvdelen vedkommende stammer fra faderen, MHC generne inklusive. Ihvertfald nogle af transplantationsantigenerne er til stede fra fosteranlæggets tidligste stadier. Moderen er under hele graviditeten fuldtud i stand til at reagere imod dem, hvad hun i en vis udstrækning da også gør (rhesus-antistofferne er et velkendt eksempel herpå). Moderen udvikler ikke immunologisk tolerance mod sit barn. Man har også undersøgt på dyr, om livmoderens indre på en eller anden måde skulle udgøre et privilegeret sæde for transplantater. Dette er ikke tilfældet, kun fostret er privilegeret. Hvorfor?

En fuldtud tilfredsstillende forklaring har man endnu ikke, men 2 vigtige forhold kan anføres:

- 1) Først og fremmest har naturen jo viselig separeret moderens og fostrets blod ved barrierer i moderkagen, som holder de 2 kredsløb adskilte. Ganske vist er barriererne ikke helt tætte, idet der især slipper blodceller fra fostret over i moderen, men stort set holdes moderens lymfocytter dog i hvert fald ude fra fostret. Kunne de frit trænge ind, ville næppe nogen unge blive født på tværs af MHC uforlig, og MHC uforlig er næsten altid fremherskende i naturen, såvel som hos mennesker.
- 2) Eftersom de 2 kredsløb stort set er adskilte, udgøres den hovedsagelige kontaktflade mellem moder og foster af et særegent cellelag i moderkagen, der kaldes trofoblastlaget. Disse trofoblaster er i deres oprindelse del af fostret og indeholder også fostrets transplantationsantigener. Alligevel er de ejendommelige i immunologisk henseende ved både at være dårlige til at immunisere og ved at være overordentlig modstandsdygtige over for en immunitet, der eksperimentelt er fremkaldt ved at immunisere med andre celler, der indeholder de samme transplantationsantigener (f. eks. faderens celler).

Alt i alt er graviditeten faktisk en balancegang på randen af immunologiske afgrunde, men naturen er fantastisk dygtig til at balancere.

Lektiner

Jeg ønsker nu, omend meget kortfattet, at omtale en gruppe af proteiner (eller glykoproteiner), der også synes at kunne optræde som receptormolekyler i cellemembranen. De er vidt forskellige fra immunglobuliner, og deres betydning rækker langt ud over immunologien i snævrere forstand. Ordet lektin bruges faktisk som fællesbetegnelse for ethvert protein i dyre- eller planteriget, der har evne til at binde sig specifikt til en bestemt sukkerart. Sukkerforbindelser er overordentlig hyppige også i dyriske cellemembraner, hvis proteiner og lipider (fedtstoffer) ofte er forsynede med sidekæder bestående af sukker. Disse er opbyggede af såkaldte monosakkarider, der ved kemiske bindinger er føjet sammen i ret korte kæder af varierende længde, kaldet oligosakkarider. Der er kun 9 forskellige monosakkarider at vælge imellem som byggesten, men disse kan i princippet sammenføjes i en utrolig rigdom af forskelligt strukturerede oligosakkarider. Faktisk er variationsmulighederne langt større end for proteinerne, der jo alle er opbyggede af 20 forskellige aminosyrer som byggesten. Mens f.eks. 12 givne aminosyrer sammenføjet i en given rækkefølge vil give et enkelt veldefineret molekyle, vil 12 givne monosakkarider i given rækkefølge faktisk kunne sammenføjes på flere millioner forskellige måder.

De klassiske lektiner er af planteoprindelse. De kan udvindes særlig let fra bælgplanternes ærter, bønner eller linser. Man kan således let fra disse frø udvinde stoffer, der kan sammenklumpe bl. a. menneskelige blodlegemer og derved får en overfladisk lighed med blodtypeantistoffer. Visse lektiner kan også stimulere T lymfocytter til celledeling i vævskultur, hvorved de får en overfladisk funktionel lighed med MHC antigener.

Et klassisk eksempel på et sådant lektin er Con A, der til dato er det eneste lektin, hvis biokemiske struktur er kendt ligeså nøje som immunglobulinernes. Det udvindes fra *Concanavalia ensiformis*. Con A er et protein opbygget af 4 identiske kæder, der hver er sammensat af 237 aminosyrer, 1 calciumatom, og 1 manganatom. Hver af de 4 kæder har et bindingsområde, hvortil enkelte nært beslægtede monosakkarider kan bindes, også når de findes indbyggede i oligosakkaridkæder i cellemembranen. En del andre lektiner fra ærteblomstfamilien, især fra bælgplanterne, er delvist analyserede med hensyn til aminosyrefølgen og udviser et vist slægtskab med Con A. Andre lektiner i plante- og dyreriget er langt mindre kendt i deres opbygning.

Det er indlysende, at lektinernes betydning for bælgplanterne ikke kan have noget at gøre med menneskelige blodlegemer. Bælgplanter er imidlertid blandt de økologisk meget vigtige planter, der formår at assimilere luftens kvælstof og om-danne den til protein, hvorfor de jo også er så vigtige som proteinkilder. De

kvælstofassimilerende planter mestrer imidlertid kun denne kunst i samliv, eller symbiose, med bestemte bakterier, hvoraf en meget vigtig familie hedder *Rhizobium*. Faktisk har der udviklet sig en bemærkelsesværdig eksklusivitet, således at en given art af plante lever sammen med en given art af bakterie.

Først for meget nylig har man fået solide holdepunkter for, at symbiosen mellem plante og bakterie formidles af plantens lektiner. Disse fungerer faktisk som receptorer for bakterierne. For eksempel besidder hvidkløverplanten i sine fine rodhår lektinet trifolein, der binder specifikt til monosakkaridet 2-deoxyglukose, som findes på overfladen af den foretrukne bakterie. Bindingen af denne bakterie til rodhår kan hæmmes af frit 2-deoxyglukose, hvad der netop måtte forventes udfra hypotesen om en lektinbinding med specificitet for denne sukker.

Lektiner er som allerede antydnet overordentlig udbredte og kan formodes at indgå i mange vigtige biologiske processer. De findes i mange virus, f. eks. influenzavirus, hvor de utvivlsomt influerer bindingen til værtscellen. Der formodes at indgå lektinbindinger i befrugtningsprocesserne hos både lavtstående og højtstående planter.

Meget udbredt blandt mange familier af blomsterplanter er fænomenet selvsterilitet, som styres genetisk af et enkelt locus, S, med mange allele gener. For befrugtning kræves her, at pollenkorntet ved spiring på griflen kan danne et rør, der baner sig vej ned til ægget, således at kønscellerne kan forenes. Dette lader sig hos planter med selvsterilitet kun gøre, hvis pollen kommer fra en anden plante, idet der paradoksalt nok kræves uforlig med hensyn til S generne for at pollenrøret kan vokse ud. De biokemiske mekanismer i dette fænomen er langt fra klarlagte, men det er indlysende, at der må foreligge en meget specifik form for cellulær skelnen mellem egne og fremmede genprodukter af S genet. Lektinbindingen er atter stærkt i søgelyset.

I dyreriget er lektiner fundet i alle de hvirvelløse dyrerækker, men tillige hos hvirveldyrene. Både pattedyr og fugle har f. eks. sukkerbindende proteiner i levercellerne, som sætter disse i stand til at registrere ændringer i sammensætningen af de førnævnte oligosakkarider, der sidder som sidekæder på mange proteiner. Dette har meget mulig betydning i organismens normale regulation, hvortil blandt andet hører at sørge for, at utdøjte celler og cellebestanddele skaffes bort.

Immunsystemets plads i arternes udvikling

I de foregående bemærkninger om lektiner har jeg med vilje vovet mig et godt stykke ud over immunologien i vanlig betydning. Det er i mine øjne unødvendigt begrænsende for udsynet, hvis immunologer kun med ulyst erkender, at der er

andre former for cellulær diskrimination mellem eget og fremmed end dem, der kan findes indenfor rammerne af immunglobulinernes og lymfocyt receptorernes domæne. Ønsker man imidlertid at anvende netop disse skyklapper, mener jeg det kan fastslås med ret betydelig sikkerhed, at immunsystemet kom ind i verden sammen med de første hvirveldyr. Selv hos de mest primitive af nulevende fisk som slimål og lampretter (rundmundene) kan der påvises antistofdannelse, mens antistoffer aldrig er påvist hos medlemmerne af de hvirvelløse brogede skare. Noget lignende gælder lymfocytterne og thymus, der først kan identificeres hos rundmundene. Imidlertid er det jo klart, at de hvirvelløse dyr af i dag, såvel som deres ofte forbløffende vellignende forfædre, som vi kender fra forsteninger dannede for hundredmillioner af år siden, må have udviklet alternative veje til bekæmpelse af mikrobielle infektioner. Det ved man da også, at de har, men det er stort set forbløffende lidt, der i virkeligheden vides om disse systemers biokemiske grundlag, og det samme kan vist siges om hele planteriget. En del af den spredte viden, der foreligger, er i hvert fald forenelig med tanken om, at lektiner kan være bærere af sådanne primitive afværgesystemer.

Lad os nu skubbe spørgsmålet om receptormolekylernes biokemi helt i baggrunden og lad os stille i stedet det simple fænomenologiske spørgsmål: Hvornår kom den cellulære aggressivitet ind i verden over for dem, der var beslægtede, men dog anderledes (allo-aggression)?

Ja, nogen dato kan jo ikke opgives, men eet er sikkert: Allo-aggression er langt, langt ældre end hvirveldyrene. Dette fænomen er kendt blandt repræsentanter for så at sige alle dyrerækker blandt de hvirvelløse (invertebraterne), f. eks. hos regnorme, koraldyr, søstjerner, og mange flere. Af særlig interesse finder jeg det at betragte forholdene hos de hvirvelløse dyr, som zoologerne anser for at være vore nærmeste nulevende slægtninge blandt invertebraterne, nemlig kolonidannende former af sækdyr (tunikater). Fra disse marine dyrs forfædre opstod formentlig de første fisk for over 400 millioner år siden. Dermed havde udviklingen taget nogle afgørende skridt, som førte videre til padder, krybdyr, fugle og pattedyr.

Disse sækdyr har et fritsvømmende larvestadium (mindende lidt om en haletudse), mens det voksne dyr sidder fast på havbunden og faktisk danner et kollektiv af identiske individer, der er opstået ved ukønnet formering af et enkelt dyr. Af 2 larver opstår altså egentlig ikke 2 voksne individer, men 2 voksne kolonier, og hvis larverne er genetisk forskellige, bliver kolonierne det også. En koloni kan skæres igennem og de 2 halvdele anbringes side om side, og vil da vokse sammen, som om intet var hændt. S sammensætter man derimod 2 halvdele fra forskellige kolonier, kan det føre til en voldsom gensidig afstødning, men dette sker ikke altid. To forskellige kolonier kan være forligelige eller uforligelige, dog

som regel det sidste, især hvis de er taget fra forskellige lokaliteter. Om forlig eller uforlig eksisterer, afgøres tilsyneladende af et enkelt genetisk locus, eller muligvis af flere tæt koblede gener, af et sækdyrenes „MHC“, hvori man hidtil kun har erkendt et enkelt locus. Dette locus, som kaldes F locus, har mange alleller. Hvad skal disse gøre godt for? Hovedforklaringen skal formodentlig søges i kønslivet, som synes at være dirigeret af samme gener efter følgende interessante regler: Alle de voksne dyr er hermafroditer, der producerer både spermatozoer og æg, men de kan ikke befrugte sig selv. Hvorfor ikke? Fordi befrugtningssproessen, der foregår inden i dyret, kræver uforlig med hensyn til F generne (formelt ganske som hos de førnævnte blomsterplanter, eksempelvis frugtræerne, der har selvsterilitetsgener). Kun spermatozoer, der har et andet F gen end de 2 F gener, som den voksne koloni besidder, har mulighed for at trænge ind til ægget. „Forligelige“ spermatozoer standses, før de når ægget, eller når det langsommere end de „uforligelige“. Hvad den biokemiske mekanisme nu end måtte være, så foreligger der åbenbart en genetisk styring, der favoriserer uforlig ved befrugtningen. Dette kan let tænkes at have været helt afgørende for udviklingen. Uden favorisering af fremmede spermatozoer ville disse ikke have store chancer, da de egne jo er nærmest, og befrugtning ved egne spermier begrænser i højeste grad naturens muligheder for afprøvning af forskellige genetiske kombinationer. Vore fjerne forfædre, sækdyrene, var måske aldrig kommet videre uden allo-aggression.

Om naturens krigsliste, og menneskets

Det kan hænde, at denne verdens mægtige, når de finder det opportunt, lover menneskene noget godt, og til dette repertoire hører penge til bekæmpelse af kræften. Alle kræftsygdommene under eet er i dag ansvarlige for ca. 1/6 af samtlige dødsfald i et så typisk industriland som USA. Dette betyder i absolutte tal godt 300.000 årlig, hvor langt størsteparten rammer mennesker over 60 år. Hvis vi regner med, at USA's befolkning er ca. 1/5 af samtlige industrilandes (inkl. USSR og Japan), kan vi formentlig ved at gange med 5 få et rimeligt skøn over antallet af kræftdødsfald i den del af verden, hvor næsten hele den medicinske og biologiske forskning foregår. For USA's vedkommende har kræftforskeren John Cairns beregnet, at total udryddelse af al kræft i et fremtidigt ligevægts-samfund, hvor der fødes og dør lige mange mennesker årligt, stort set vil påvirke aldersfordelingen således, at de over 60-årige vil komme til at andrage 18% af befolkningen mod 16%, hvis kræftdødeligheden forbliver uændret.

Tillader vi os nu det tankeeksperiment, at de biomedicinske forskningsressourcer blev investeret i positiv sammenhæng med de globale sygdomsproblemer, vil-

le kræftforskningen naturligvis stadig være betydningsfuld, men den ville stilles ganske i skyggen af forskning rettet mod andre problemer. De helt dominerende problemer kan identificeres som underernæring og parasitære sygdomme. Jeg vil til slut sige lidt om sidstnævnte sygdomsgruppe, mere eksotisk kaldet tropesyggdommene (som dog også omfatter enkelte fremkaldt af virus og bakterier), idet de i eminent grad frembyder uløste videnskabelige problemer omkring cellulær erkendelse.

Tropesyggdommenes meget store og brogede gruppe forårsages især af dyriske parasitter, hvoraf en del er eencellede (protozoer) mens andre er flercellede, orm-lignende dyr af forskellige invertebrate dyrerækker. Disse snyltere har alle en kompliceret livscyklus, hvori mennesket altså er så uheldigt at indgå, men vi har gerne en partner andetsteds i dyreriget. Insekterne, hvoriblandt visse myg, er vel de almindeligste partnere (malaria, filariasis).

Jeg mener det gælder ret generelt, at der ligger 2 store videnskabelige udfordringer i enhver af disse sygdomme, nemlig 1) den biologiske natur af vært-parasit præferencen og 2) den immunologiske mekanisme i forsvaret, og mulighederne for at manipulere dette i vor favør, f. eks. ved en egnet form for vaccination.

Hvad angår den præference visse parasitter har for bestemte konstellationer af værter, forekommer den oftest ret bizar. Udtrykt mere beskedent: Vi har besvær med at se pointen og forstå mekanismerne. For blot at tage et enkelt eksempel fra sygdommen bilharziose: Hvorfor skal den fladorm, som forårsager denne sygdom, nødvendigvis bruge bestemte slags vandsnegle til mellemværter, mens andre slags ikke duer? Eksemplet er nationalt set velvalgt, idet der netop på dette område faktisk søges gjort en indsats i Danmark for at løse et problem, som foruden at være interessant også er relevant for hundreder af millioner mennesker i verden, som gennem deres arbejde i rismarkerne er udsat for smitte med denne kroniske, invaliderende og ofte dødelige sygdom. Kunne man finde frem til sneglevarianter, der kan udkonkurrere de sædvanligt forekommende uden at være egnede som mellemværter, ville det formentlig være en strålende krigslist.

Samme fladorm, hvis fulde navn er *Schistosoma mansoni*, har også sine egne krigsliste. En meget sårbar fase i dens livscyklus er det stadium, hvor den har forladt sneglen og lige har boret sig ind under huden af et menneske (eller andet for den acceptabelt pattedyr). Efter alt hvad jeg har sagt om vort immunsystem, skulle man da sandelig også forvente, at det måtte være farligt for fladorme at komme netop derind. Tænk blot på alle antistofferne og på alle de T lymfocytter, der er så raske til at afstøde et transplanteret hudstykke fra et andet menneske. Hvad så med transplanteret fladormehud? Ja, desværre går det altså ikke helt som ventet, for så var der jo slet ingen sygdom. I praksis dør nok mange or-

me i dette stadium, men de dør ikke alle, og overlever de blot i få dage, er de vandret videre til lungerne og er nu undergået ejendommelige forandringer, der gør dem næsten usårlige over for vort immunsystem. Det synes faktisk at være således, at ormene har evne til at stjæle værtens antigener og indlemme dem i sin egen „hud“. Hos mennesket kan den f.eks. stjæle glykolipider indeholdende de kendte A og B blodtyper, mens den ikke stjæler Rhesus-typerne, der heller ikke findes knyttet til glykolipider. Ved at indbygge de stjalne molekyler i sin egen „hud“ er den tilsyneladende så godt maskeret, at den kan undgå eller dæmpe immunsystemets angreb. (Man kunne mistænke tyveriet for at være udført ved hjælp af lektiner, siden det tilsyneladende er de sukkerholdige blodtyper, der opsnappes, men denne mulighed skal ikke udgives for andet end mit eget gætteri).

Andre krigsliste er udviklet af andre parasitter. Eksempelvis kan det eencellede dyr, *Trypanosoma brucei*, der forårsager den afrikanske sovesyge, undgå at bukke under for patientens immunsvær ved ustandselig at variere de molekyler, den selv syntetiserer og indbygger i sin overfladebeklædning. Den har simpelthen et stort antal (formentlig flere hundrede) gener at vælge imellem, som koder for forskellige glykoproteiner, der alle kan anvendes og udskiftes, efterhånden som et oparbejdet immunsvær gør det opportunt at „skifte frakke“. Noget lignende gælder tilsyneladende for malariaparasiternes vedkommende.

Parasiternes krigsliste har hidtil været mere effektive end forskernes, men parasitterne har måske også eksperimenteret i millioner af år for hvert år forskerne har haft. Der er al god grund til at tro, at det ville være inden for forskningens rækkevidde med allerede kendte forskningsmetoder af aflure parasitterne tilstrækkelig mange af deres „fiduser“ til at muliggøre effektiv bekæmpelse.

Selvom der faktisk inden for det sidste tiår er gjort meget betydelige fremskridt (især i England og USA) i udforskningen af visse tropesygdommes biologi, er der slet ingen tvivl om, at dette område kan identificeres som forsømt. Det er forsømt i en grad, der ville have været utænkelig, om de pågældende sygdomme var „vore egne“ i den forstand, at de var hyppige i de lande, der betaler og præsterer forskningen. Dette forhold har World Health Organization klart indset, men WHO's egne forskningsmidler er stærkt begrænsede. Med i hvert fald de første 500 millioner mennesker i U-landene lidende af malaria, bilharziose eller filariosis, for blot at nævne de 3 største sygdomsgrupper, er det skade, at denne verdens mægtige aldrig tænker på tropesygdommene. Jeg forstår og billiger sarkasmen i en nylig WHO-tryksag („Tropical Diseases“), der anslår den globale, årlige investering i udforskningen af tropesygdommene til ca. 30 millioner \$ og konstaterer, at den kan omregnes til „a few miles of motorway“.

Litteraturhenvisninger

A. Alment tilgængelig læsning:

- Cairns, J.: Cancer: Science and Society. W. H. Freeman & Company, San Francisco, 1978.
- Maaløe, O.: Biologiens molekylære grundlag. *Grundvidenskaben i Dag*, nr. 10. Folkeuniversitetet i København, 1978.
- Readings from Scientific American. Immunology. W. H. Freeman & Company, San Francisco, 1976.

B. Faglitteratur:

- Brown, K. N.: Specificity in Host-Parasite Interaction. I *Receptors and Recognition*. Series A (Eds. P. Cuatrecasas & M. F. Greaves) Chapman and Hall, London, 1976.
- Clarke, A. E. & Knox, B.: Plants and Immunity. *Developmental and Comparative Immunology*. 3: 575-589, 1979.
- Cunningham, B. A., Wang, J. L., Waxdal, M. J., & Edelman, G. M.: The covalent and three-dimensional structure of Concanavalin A. *Journal Biological Chemistry*, 250: 1503-1512, 1975.
- Davis, M., Early, P., Calame, C., Livant, D., & Hood, L.: The organization and rearrangement of heavy chain immunoglobulin genes in mice. I *Eukaryotic Gene Regulation* (Eds. R. Axel, T. Maniatis and C. F. Fox) ICN-UCLA Symposium Academic Press, i trykken, 1980.
- Kindred, Berenice: Lymphocytes which differentiate in an allogeneic thymus. *Cellular Immunology*, 51: 64-71, 1980.
- Marx, J. L.: Looking at Lectins: Do they function in recognition processes? *Research News, Science* 196: 1429, 1977.
- Simonsen, M.: Graft versus Host Reactions. Their Natural History and Applicability as Tools of Research. *Progress in Allergy*. 6: 349-467, 1962.
- The Major Histocompatibility System in Man and Animals (Ed. Dr. Götze). Springer-Verlag, Heidelberg 1977.
- Biomedical Perspectives of Agglutinins of Invertebrate and Plant Origins. (Ed. Elias Cohen). *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 234, 1974.

Grundvidenskaben i dag er navnet på en række af 30 foredrag, som Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab afholdt i 1976–79. Fremtrædende forskere, hovedsagelig medlemmer af Selskabet, søgte ved at fortælle om udviklingen i den sidste menneskealder inden for de forskellige videnskabsgrene at bidrage til større forståelse af den forskning, der ikke direkte stiler mod praktisk anvendelse, men mod forøget indsigt i sammenhængen i verden.

Pjeceserien bygger på disse foredrag. Fremstillingen er gjort så almen, at de enkelte hæfter kan tjene som udgangspunkt for videre beskæftigelse med de behandlede fag og emner. Hertil hjælper også omfattende litteraturhenvisninger.

Foredragene udgives i 30 hæfter (3 bind). De 10 første udkom 1977–78 med titelark i hæfte 10, og nu foreligger 11–20 med titelark i hæfte 20 samt begyndelsen af tredje bind. Prisen incl. 20,25 % moms er kr. 13,10, fra nr. 11 dog kr. 14,25. Hæfterne kan købes i boghandelen, eller man kan få dem tilsendt fortløbende og portofrit ved at abonnere hos Folkeuniversitetet i København.

Titlerne er følgende:

1. Mogens Pihl: Hvad er grundvidenskab?
2. Erling Bjøl: Politik som videnskab.
3. Søren Egerod: Det fjerne Østens sprog – sammenhænge og påvirkninger.
4. C. Møller: Omvæltninger i fysikernes tankesæt i vort århundrede.
5. Arne Noe-Nygaard: Jordens nye ansigt.
6. Olaf Pedersen: De eksakte videnskabers historie.
7. P. Nørregaard Rasmussen: Økonomisk vækst.
8. Erik A. Nielsen: Hvad kan litteraturvidenskaben?
9. Ingmar Bengtson: Musikvidenskab – nu og i fremtiden.
10. Ole Maaløe: Biologiens molekylære grundlag.
11. Bernhard Gomard: Retsvidenskabens opgaver og særpræg.
12. C. Overgaard Nielsen: Økologi som grundvidenskab.
13. Arild Hvidtfeldt: Religionssociologiens plads blandt humaniora.
14. Hans H. Ussing: Om årsagerne til elektriske fænomener i levende organismer.
15. Niels Thomsen: Historiske opinionsstudier.
16. I. K. Moustgaard: Psykologien som eksperimentalvidenskab.
17. Werner Fenchel: Om matematikkens begreber og metoder.
18. Arne Strid: Evolution – det moderne syn på tilpasning og artsdannelse.
19. Morten Simonsen: Den biologiske skellen mellem eget og fremmed.
20. C. Barker Jørgensen: Dyrenes og årstidernes veksel: Forplantningscykler og deres reguleringsmekanismer.

Pris kr. 14,25 incl. 20,25 % moms.

ISBN 87-87696-21-5