

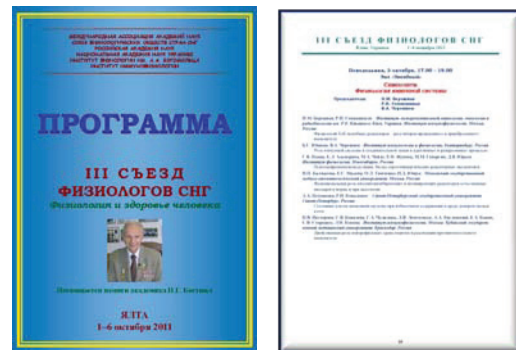
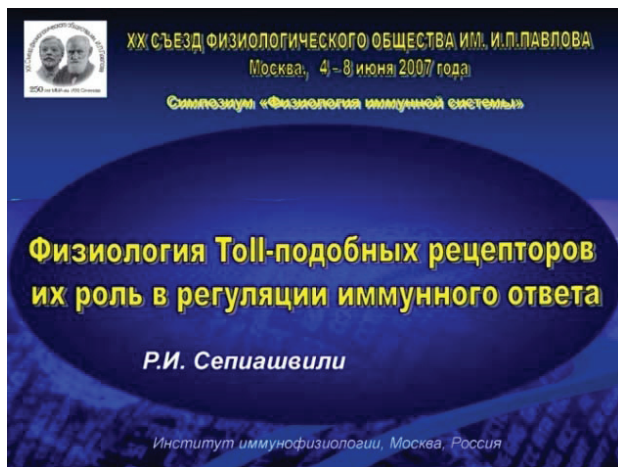
НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ НАУКИ

Нобелевские лауреаты в области физиологии или медицины 2011 года

Р.И. Сепиашвили

В июне 2007 года на XX Съезде Российского физиологического общества имени И.П. Павлова в Москве, в рамках симпозиума «Физиология иммунной системы» я представил доклад на тему «Физиология Toll-подобных рецепторов и их роль в регуляции иммунного ответа».

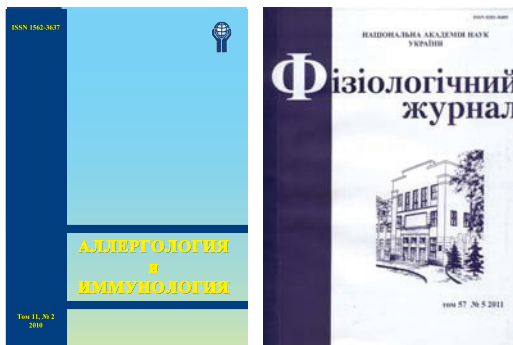
тогенезе различных заболеваний иммунной системы, обусловленных нарушением функции иммунной системы как в эмбриональном развитии, так и в динамике развития организма.



4 октября 2011 года на III Съезде физиологов СНГ в Ялте нами был представлен доклад «Физиология Toll-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета».

Затем мы с профессором Н.М. Бережной опубликовали две работы по данной тематике. Одна из них вышла в августе 2011 года в журнале «Аллергология и иммунология» и называлась «Toll-подобные рецепторы как физиологические регуляторы врожденного и приобретенного иммунитета», вторую статью «Физиология Toll-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета» мы опубликовали в сентябре 2011 года в «Фізіологічному журналі», издающемся Национальной академией наук Украины.

Так уж получилось, что именно в этот день, 4 октября 2011 года, было оглашено решение Нобелевской ассамблеи при Каролинском медицинском институте о присуждении Нобелевских премий по физиологии или медицине за 2011 год. Награда размером 10 млн шведских крон (около 1,4 млн долларов США) присуждена трем ученым за работы по изучению активации врожденного иммунитета. Лауреатами стали БРЮС БОЙТЛЕР (BRUCE A. BEUTLER), ЖЮЛЬ ХОФФМАНН (JULES A. HOFFMANN) и РАЛЬФ СТЕЙНМАН (RALPH M. STEINMAN). Одной половины премии удостоились совместно Брюс Бойтлер и Жюль Хоффманн за их открытия, касающиеся активации врожденного иммунитета, а вторая половина досталась Ральфу Стейнману за открытие дендритных клеток и их роль в приобретенном иммунитете. Правда, спустя несколько часов после объявления выяснилось, что Ральф Стейнман не дождал до этого радостного события: он умер три дня назад, но в Каролинском институте ничего об этом не знали. Поскольку по статусу премии она не может присуждаться посмертно, Нобелевская ассамблея оказалась в сложном положении.



В статьях были представлены самые современные данные по физиологии Toll-подобных рецепторов, их роли в на-

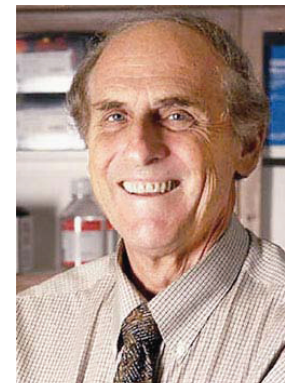
В пресс-релизе Нобелевской ассамблеи при Каролинском медицинском институте указывается, что лауреаты нынешнего года кардинально изменили наши представления об иммунной системе, выявив ключевые принципы ее активации.



БРЮС БОЙТЛЕР
(BRUCE A. BEUTLER)
США



ЖЮЛЬ ХОФФМАНН
(JULES A. HOFFMANN)
Франция



РАЛЬФ СТЕЙНМАН
(RALPH M. STEINMAN)
США

Эту премию можно считать окончательной точкой, поставленной в споре более чем вековой давности между двумя выдающимися учеными – Ильей Мечниковым и Паулем Эрлихом. Мечников считал главным действующим лицом иммунной системы открытые им клетки – макрофаги и нейтрофилы, захватывающие и уничтожающие обнаруженные ими патогены. Эрлих, открывший молекулы, которые он назвал антителами, заявлял, что именно они – главные воины иммунитета. Работы Б. Бойтлера, Ж. Хоффманна и Р. Стейнмана своими открытиями революционизировали взгляды на иммунную систему и попутно показали, что фактически оба непримиримых спорщика были правы – иммунная система сложна, в ней достаточно работы и для



молекул, и для клеток. В 1996 году В. Lemaitre у мух семейства *Drosophila melanogaster* выявил белок Toll, который не только играет ключевую роль в эмбриональном развитии этих насекомых, но и индуцирует высокоэффективные иммунные реакции против грибка *Aspergillus fumigatus*.

Жюль Хоффманн в 1996 году, изучая, как борется с инфекцией фруктовая муха дрозофила, ставил эксперименты на мухах-мутантах и, в частности, обнаружил, что особи с мутацией гена, кодирующего особый белок – так называемый Toll-рецептор, – не способны противостоять инфекции. Toll-рецептор был незадолго до этого открыт немецкой исследовательницей Кристиане Нюслайн-Фольхард, но она выявила его роль в эмбриональном развитии насекомого. Хоффман же показал, что этот белок выполняет важную функцию и в процессе идентификации и подавлении патогенных микроорганизмов. В 1996 году Жюль Хоффманн обнаружил, что у мушек с «выключенным» Toll-геном полностью отсутствовал иммунитет и они погибали от любой грибковой инфекции. Хоффманн предположил, что ген Toll важен не только для развития эмбриона, он ещё играет ключевую роль в иммунной системе. Как оказалось, этот ген кодирует специальные

рецепторы, распознающие молекулы в структуре мембран бактериальных патогенов (PAMP), посылая биохимический сигнал на устранение «чужака». Их и назвали «Toll-подобные рецепторы» (англ. Toll-like).

рецепторы, распознающие молекулы в структуре мембран бактериальных патогенов (PAMP), посылая биохимический сигнал на устранение «чужака». Их и назвали «Toll-подобные рецепторы» (англ. Toll-like).

Брюс Бойтлер искал рецептор, способный связывать липополисахариды – эти соединения, синтезируемые бактериями, могут вызывать крайне острую реакцию иммунной системы вплоть до септического шока. В 1998 году ученый обнаружил, что у мышей, резистентных к липополисахаридам, имеется мутация в гене, очень похожем на тот, что кодирует Toll-рецептор у мухи-дрозофилы. Оказалось, что именно эти Toll-подобные белки и являются рецепторами, реагирующими на липополисахариды. Связываясь с ними, эти Toll-подобные рецепторы активируют иммунный ответ, проявляющийся в воспалении или – в особо тяжелых случаях – в септическом шоке. Так были открыты сенсоры активации врожденного иммунитета.

В 1998 году Брюс Бойтлер изучал рецепторы бактериальных липополисахаридов (LPS) — молекул, в которых липид и сахар «сшиты» между собой. LPS — очень активные в иммунологическом отношении молекулы, они не просто стимулируют, а «суперстимулируют» иммунитет, в определенных условиях вызывая септический шок. Бойтлер пытался найти ген, отвечающий за эффекты LPS, и обнаружил, что мыши, нечувствительные к LPS, имеют мутацию в гене, очень похожем на Toll-ген мушки-дрозофилы. Toll-подобный рецептор случайно оказался тем самым неуловимым LPS-рецептором, то есть LPS взаимодействует с Toll-подобным рецептором, приводя к активации воспалительных процессов, вплоть до септического шока. Так выяснилось, что у мушек и мышей есть один и тот же механизм защиты от инфекции. «Зловредными» компонентами мембраны клеточных бактерий, которые и вызывали реакцию врожденного иммунитета, оказались липополисахариды — компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Toll-подобные рецепторы – это трансмембранные белки I типа, которые экспрессируются преимущественно макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами, эндотелиоцитами дермы, эпителиоцитами слизистых оболочек. Рецепторы этого класса получили название образ-распознающих рецепторов (от англ. PRR – Pattern Recognition Receptors). PRR реагируют на микробы, грибы, вирусы (в т. ч. патогены) благодаря своей способности рас-

познавать патоген-ассоциированные молекулярные образы (от англ. PAMP – Pathogen-Associated Molecular Patterns).

Вряд ли кто-то из иммунологов будет возражать против этих двух имен, их приоритет в иммунологической революции бесспорен, но вместе с ними обычно упоминаются и другие.

Не получил заслуженной премии, просто не дожид, **ЧАРЛЬЗ ДЖЕНУЭЙ (CHARLES JANEWAY)** (1943–2003), который первым сформулировал главный принцип включения защитных реакций, распознавания патогена, его уничтожения и удаления из организма:

- Система неспецифического иммунитета должна иметь возможность отличать «свое» от «чужого», т. е. должны распознаваться такие PAMP, которые у микроорганизмов принципиально отличаются от молекулярных структур клеток высших организмов.
- Эти структуры должны быть консервативными и не подвергаться значительным мутационным изменениям.
- Данные PAMP должны быть общими у многих разновидностей микроорганизмов для обеспечения минимального числа требуемых PRR.

Именно идеи Ч. Дженуэя впоследствии развил и доказал Ж. Хоффманн.

Уместно смотрелся бы в числе лауреатов и наш соотечественник – восходящая звезда мировой иммунологии профессор Йельского университета **РУСЛАН МЕДЖИТОВ**, первым обнаруживший Toll-подобные рецепторы на клетках человека.

Однако Нобелевская премия никогда не делится больше чем на троих.

Следует подчеркнуть, что Б. Бойтлер и Ж. Хоффманн узнали о присуждении им Нобелевской премии вечером, находясь в Китае, где всего за неделю до того им вместе с Русланом Меджитовым вручили другую премию, учрежденную гонконгским филантропом Ран Ран Шо. Она не так широко известна, как Нобелевская, но стоит тоже немало – один миллион долларов в ценах 2009 года. В понедельник там был национальный китайский праздник – толпы народа на улицах, красочные фейерверки и сообщение по телефону: «Немедленно возвращайтесь в гостиницу, вас ждет толпа журналистов, вам присудили Нобелевскую премию».

Если открытия, сделанные Б. Бойтлером и Ж. Хоффманном, имеют отношение к врожденному иммунитету, то работы Ральфа Стейнмана связаны со второй линией иммунной защиты, которая встречается только у высших животных – с адаптивным иммунитетом. Когда патогены все-таки проламывают оборону врожденного иммунитета, в схватку вступает адаптивный. В результате довольно сложных межклеточных взаимодействий в организме начинается выработка антител и клеток-киллеров, которые уничтожают зараженные патогеном клетки. Эта система обладает памятью, после победы над врагом она уже знает его «в лицо» и при следующей с ним встрече посылает в атаку бойцов, настроенных поражать именно его.

До работ Р. Стейнмана оставалось загадкой, каким именно образом включается адаптивный иммунитет, кто активирует его главных героев – Т-клетки, ответственные в том числе за иммунологическую память?

В 1973 году именно Ральф Стейнман открыл новый тип клеток, которые он назвал дендритными, потому что они внешне напоминали дендриты нейронов. Впоследствии ему

удалось доказать, что именно они обладают уникальной способностью активировать Т-клетки.

Свою гипотезу исследователь доказал в опытах на клеточных культурах. Поначалу результаты его работы были встречены с недоверием, но ученый не свернул с избранного пути и продемонстрировал скептикам, что именно дендритные клетки обладают уникальной способностью активировать Т-лимфоциты. Более того, в дальнейшем он показал, что дендритные клетки получают сигналы от врожденной иммунной системы и на их основе осуществляют регуляцию приобретенной иммунной системы, определяя интенсивность иммунного ответа.

Дендритные клетки обнаружили во всех тканях организма, которые соприкасались с внешней средой: в коже, легких, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Сначала исследователь предположил (в ту пору это вызвало скептицизм многих ученых), а затем и доказал, что дендритные клетки служат посредниками между врожденным и приобретенным иммунитетом. То есть «первая линия обороны» подает через них сигнал, который активирует Т-клетки и запускает каскад выработки антител В-клетками.

Как оказалось позже, дендритные клетки (так же, как макрофаги и эпителиальные клетки) имеют на клеточной поверхности специальные белковые комплексы – рецепторы. Гены, кодирующие эти рецепторы, аналогичны Toll-генам плодовой мушки дрозофилы (от нем. toll – сногшибательный, безумный), играющим ключевую роль в эмбриогенезе. При взаимодействии PAMP с Toll-подобным рецептором на поверхности дендритной клетки появляются белки-антигены, которые и запускают адаптивный иммунный ответ Т-клеток. В настоящее время выявлены и изучены Toll-подобные рецепторы: у человека – 11, у млекопитающих – 13 и у мыши – 12.

У человека обнаружен десяток таких Toll-подобных рецепторов. Некоторые из них находятся на поверхности клеток, другие «плавают» в клеточной цитоплазме. Конечным результатом взаимодействия PAMP с этими рецепторами является активация Т-клеток. На клеточном уровне происходит активация фагоцитов: они начинают продуцировать активные формы кислорода, а следовательно, более интенсивно переваривать «обрывки» клеточных стенок чужеродных бактерий.

Работы нобелевских лауреатов-2011 привели к появлению новых подходов в профилактике и лечении заболеваний, новых, усовершенствованных вакцин против различных инфекций. Они также помогли ученым добиться прогресса в борьбе с раком, в их попытках стимулировать иммунную систему для атаки на опухоли. Любопытно, что именно дендритные клетки, открытые Р. Стейнманом, помогли ему продлить жизнь, когда он заболел раком поджелудочной железы, и в конечном счете заставить Нобелевский комитет совершить ошибку.

В заключении особенно необходимо подчеркнуть, что за последние 10 лет Нобелевские премии по физиологии или медицине 5 раз вручались ученым, работающим в области физиологии и патологии иммунной системы (2002, 2005, 2007, 2008 и 2011 гг.).

Это еще раз указывает на особое значение и важность исследований, проводимых в различных лабораториях мира, в области физиологии иммунной системы – одной из главных регулирующих систем организма.