



## Нобелевская премия по физиологии или медицине 2011 года

Нобелевская премия в номинации «Физиология или медицина» за 2011 год была присуждена американскому исследователю из Института Скриппса Брюсу Бетлеру (Bruce Beutler) и французскому исследователю из Института молекулярной и клеточной биологии в Страсбурге Жюлю Хоффманну (Jules Hoffmann) «за их открытия в области исследований механизмов активации врожденного иммунитета» и американскому исследователю из Рокфеллеровского Университета Ральфу Штайнману (Ralph Steinman) «за открытие дендритных клеток и доказательство их роли в адаптивном иммунитете».

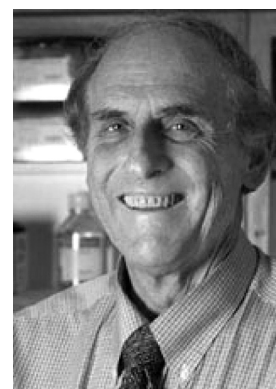
Работы исследовательской группы Жюля Хоффманна (Франция) с конца 80-х гг. XX века были связаны с изучением молекулярных механизмов врожденного иммунитета насекомых. В этих работах впервые были открыты и описаны по структурно-функциональным свойствам эндогенные антибиотические пептиды (дефенсины, мечниковин, дрозомидин и др.), продуцируемые клетками иммунной системы насекомых в ответ на проникновение в их организм инфекционных агентов бактериальной и грибковой природы, установлен преимущественно индуцибельный механизм запуска синтеза этих физиологически активных антимикробных соединений. В ходе расшифровки путей сигнальной трансдукции и активации генов иммунного ответа у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в 1996 г. этой группой было сделано неожиданное открытие. Оно заключалось в том, что описанные в середине 80-х годов немецкими исследователями под руководством К. Нюсляйн-Фольхард (C. Nüsslein-Volhard, Нобелевская премия в номинации «Физиология или медицина» за 1995 г.) Толл-рецепторы (Toll receptors) как ключевые рецепторные молекулы, обеспечивающие в эмбриогенезе морфогенетические процессы закладки дорсо-вентральной оси животного, у взрослого насекомого (имаго) участвуют в иммунном реагировании на патогены инфекционной природы. Толл-рецептор 1, экспрессируемый на цитоплазматической мембране клеток жирового тела и амебоцитов, опосредованно участ-



Брюс Бетлер



Жюль Хоффманн



Ральф Штайнман

вует в распознавании макромолекул клеточной стенки гриба *Aspergillus fumigatus* и запуске пути сигнальной трансдукции, ведущего к активации транскрипционного фактора Dif, который ответственен за инициацию транскрипции генов иммунного ответа и, в частности, гена антимикробного пептида дрозомидина [1]. В дальнейшем ими был идентифицирован целый комплекс белков, участвующих в непосредственном распознавании структурно консервативных компонентов бактерий и грибов, которые американский исследователь Чарльз Джейнуэй (Charles Janeway) предложил называть «патоген-ассоциированными молекулярными паттернами» [2]. Таким образом, в этих работах впервые были открыты рецепторные молекулы насекомых, с которыми связан процесс избирательного запуска того или иного пути сигнальной трансдукции, завершающийся активацией транскрипционных факторов и транскрипцией генов иммунного

ответа, белковые продукты которых (антибиотические пептиды) обеспечивают иммунную защиту этой группы беспозвоночных животных [3].

Исследовательская группа Брюса Бетлера в 80–90-е гг. прошлого столетия интенсивно занималась изучением механизмов развития септического шока у человека и экспериментальных животных с акцентом на ключевую роль в его патогенезе фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ). В ходе экспериментальных исследований ими была выявлена линия мышей СЗН/HeJ, ареактивных к экспериментальному эндотоксиновому шоку. Эти животные характеризовались толерантностью к высоким дозам парентерально вводимого липополисахарида (эндотоксина), сочетающейся с высокой чувствительностью к инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями. В 1998 г. эта группа установила, что в иммунных реакциях врожденного иммунитета, связанных с распознаванием эндоток-

синов клетками иммунной системы, ключевую роль играет Толл-подобный рецептор 4 (TLR4), структурно родственный Толл-рецептору 1 *Drosophila melanogaster* [4]. Однако, в отличие от последнего, TLR4 в комплексе с белком MD2 участвует в непосредственном связывании эндотоксина и запуске пути сигнальной трансдукции, завершающегося активацией транскрипционного фактора NFκB, ответственного за транскрипцию генов иммунного ответа у мыши. Клетки мононуклеарной фагоцитирующей системы, распознающие эндотоксин с помощью Толл-подобного рецептора 4, отвечают повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1β, IL-8, IL-12), которые участвуют в мобилизации факторов противоинфекционной защиты. Мутация в гене рецептора TLR4 линии мышей C3H/HeJ приводит к точечному изменению первичной структуры цитоплазматического домена рецептора, которое несовместимо с формированием описанных выше путей сигнальной трансдукции и активацией клеток врожденного иммунитета. Наряду с этими основными исследованиями, группа Б. Бетлера изучала полиморфизм Толл-подобного рецептора 4 человека и его связь с иммунореактивностью и иммунопатологией [5].

В настоящее время известно 10 изоформ Толл-подобных рецепторов человека и 12 мыши, для каждой из которых выявлен преимущественно распознаваемый ими лиганд, или, в соответствии с концепцией Джейнуэя, патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (эндотоксин, пептидогликаны, маннаны, флагеллин,

двухпочечная РНК вирусов, однопочечная РНК вирусов и бактерий, неметилированные по цитозину тандемы CpG ДНК микробов и вирусов). Существенный вклад в исследование путей сигнальной трансдукции, иницируемых Толл-подобными рецепторами, и активации тех или иных генов иммунного ответа у человека и мыши внесла группа японских исследователей во главе с Шизуо Акира (Shizuo Akira) [6] и группа Чарльза Джейнуэя, которую с 2003 г. возглавляет его ученик Руслан Меджитов (Ruslan Medzhitov) [7], но эти исследователи, к сожалению, не вошли в список лауреатов Нобелевской премии. Как бы то ни было, следует заключить, что в работах всех вышеупомянутых исследовательских групп в 90-е гг. прошлого века было впервые установлено, что инициация реакций врожденного иммунитета у беспозвоночных и позвоночных животных сопряжена с избирательной (специфической) рецепцией микробных молекул (патоген-ассоциированных молекулярных паттернов). Описанные реакции активации врожденного иммунитета имеют дополнительную значимость для позвоночных животных с развитой системой приобретенного (адаптивного) иммунитета. Некоторые аспекты взаимодействия двух блоков иммунитета (врожденного и приобретенного) впервые получили экспериментальное обоснование в исследованиях американского ученого Ральфа Штайнмана.

Нобелевский лауреат 2011 г., американский исследователь из Рокфеллеровского Университета Ральф Штайнман, в 1973 г. в лаборатории

известного специалиста в области изучения мононуклеарной фагоцитирующей системы З. Кона (Z. Cohn) открыл новый тип клеток в периферических лимфоидных органах мыши (селезенка, лимфатические узлы), которые он назвал дендритными клетками [8]. Серия последующих работ Р. Штайнмана была связана с обоснованием биологической роли этого типа клеток у человека и экспериментальных животных как ведущих антиген-представляющих клеток, иницирующих формирование иммунного ответа адаптивного типа. Им активно разрабатывалась и обосновывалась концепция о том, что разнообразные типы дендритных клеток человека и мышей являются ведущими клетками иммунной системы, отличными от макрофагов, которые осуществляют захват на периферии антигенов полипептидной природы и их последующие процессинг и представление белками гистосовместимости первого и второго типа во вторичных лимфоидных органах. Именно осуществляемый дендритными клетками процесс представления антигенов Т-лимфоцитам в рамках транзитного межклеточного взаимодействия на уровне иммунных синапсов является неотъемлемым звеном формирования антиген-специфического Т-клеточного иммунитета [9]. На основе идей Р. Штайнмана им и другими исследователями предложены и разрабатываются новые методологические подходы для медицинской практики, направленные на регуляцию иммунных реакций, опосредованных участием в них того или иного типа дендритных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al.* The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 973–983.
2. *Janeway C.A.* Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1989. Vol. 54. P. 1–13.
3. *Hoffmann J.A.* The immune response of *Drosophila* // *Nature*. 2003. Vol. 426. P. 33–38.
4. *Poltorak A., He X., Smirnova I. et al.* Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // *Science*. 1998. Vol. 282. P. 2085–2088.
5. *Beutler B.A.* TLRs and innate immunity // *Blood*. 2009. Vol. 113. P. 1399–1407.
6. *Kawai T., Akira S.* Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // *Immunity*. 2011. Vol. 34. P. 637–650.
7. *Schenten D., Medzhitov R.* The control of adaptive immune responses by the innate immune system // *Adv. Immunol.* 2011. Vol. 109. P. 87–124.
8. *Steinman R.M., Cohn Z.A.* Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution // *J. Exp. Med.* 2011. Vol. 137. P. 1142–1162.
9. *Steinman R.M., Banichereau J.* Taking dendritic cells into medicine // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 419–426.

В.Н. Кокряков

Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН