

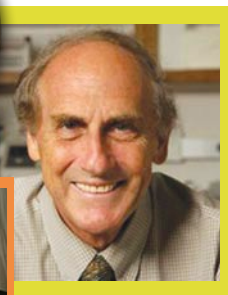
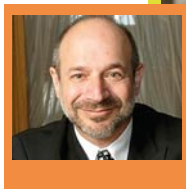
16 a posse ad esse

Новый

поворот

После вручения Нобелевской премии за работы по иммунологии Чарльз Джонуэй — один из самых авторитетных иммунологов-теоретиков — высказал предположение, что следующими нобелиатами станут авторы исследований, касающихся молекулярных механизмов перестройки иммуноглобулинов антигенных рецепторов лимфоцитов. Его прогноз не оправдался. Нобелевскую премию за 2011 г. получили Жюль Хоффман (Франция) и Брюс Бетлер (США) «за работы по изучению активации врожденного иммунитета», а также американский ученый канадского происхождения Ральф Стейнмен «за открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета».

Как отмечается в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи при Каролинском медицинском институте, Ж. Хоффман, Б. Бетлер и Р. Стейнмен кардинально изменили наше представление об иммунной системе, выявив ключевые принципы ее активации



эмбрионального развития», идентифицировала ген, ответственный за эмбриональное развитие дрозофилы и получивший символическое название *toll*-ген (с англ. — звонить в колокол).

При анализе последовательности *toll*-гена выяснилось, что он кодирует трансмембранный белок, удивительно похожий на рецептор к интерлейкину-1 у млекопитающих. Ж. Хоффман предположил, а затем (в 1992 г.) экспериментально доказал, что у взрослой мухи продукт *toll*-гена вовлечен в иммунный ответ. Носители мутантных *toll*-генов отличаются чрезвычайно высокой восприимчивос-

тью к грибковым инфекциям, тогда как инактивация вышеупомянутого гена не отражается на чувствительности дрозофил к бактериальным инфекциям.

Вскоре рецепторы, аналогичные *toll*-рецепторам дрозофилы и поэтому названные *toll*-подобными (в оригинале — *toll like receptors*, или TLR), были обнаружены у млекопитающих.

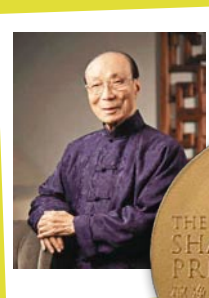
В 1997 г. Р. Меджитов в соавторстве с Ч. Джонуэйем опубликовал статью о клонировании и свойствах *toll*-подобного рецептора человека. В частности, о способности TLR передавать сигнал, инициирующий продукцию различных цитокинов

РАСПОЗНАЮЩИЕ ОБРАЗЫ

В конце 80-х годов прошлого века Ч. Джонуэй сформулировал «гипотезу распознавания молекулярных образов», которая сводится к тому, что «пусковым» механизмом врожденного иммунитета являются некие рецепторы на иммунных клетках, способные распознавать химические структуры, типичные для больших групп патогенов, но отсутствующие в многоклеточных организмах.

Ж. Хоффман подтвердил предположение Ч. Джонуэя, и этому предшествовала довольно длинная история.

В 1985 г. Кристиана Нюсляйн-Фольхард, удостоенная десять лет спустя Нобелевской премии «за открытия, касающиеся генетического контроля на ранних стадиях



ПРЕМИЯ ШОУ

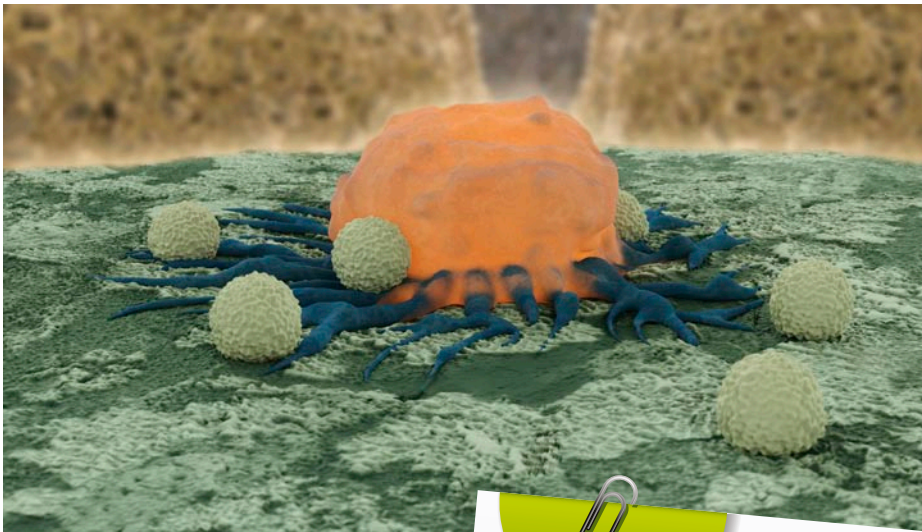
Премия Шоу, учрежденная в 2002 г. китайским медиамагнатом и меценатом Ран Ран Шоу, присуждается ученым, «совершившим значимое научно-техническое открытие и оказавшим положительное влияние на жизнь человечества»

и костимуляторов, участвующих в формировании адаптивного иммунного ответа.

В 1998 г. Б. Бетлер выявил у мышей взаимосвязь между TLR и бактериальным липополисахаридом — веществом, синтезируемым грамотрицательными бактериями, которое обладает способностью провоцировать развитие эндотоксического, или, как его еще называют, септического шока. Б. Бетлер показал, что мутации в гене, кодирующем этот рецептор, «лишают мышей ответа на липополисахарид и делают их резистентными к эндотоксическому шоку».

Несмотря на то, что публикация Р. Меджитова появилась годом ранее, нобелиатом

Естественно, помимо TLR на поверхности дендритных клеток находятся и другие рецепторы, в том числе опосредующие поглощение патогена и его доставку к лизосомам, где он разрушается. Не вдаваясь в подробности, отметим, что после «встречи» с инфекционным агентом дендроциты, с выставленными на поверхности пептидными фрагментами антигенов (поглощенные и «переваренные» патогены), мигрируют в лимфатические узлы. Там происходит «презентация» антигенов, в ходе которой Т-лимфоциты «учатся» распознавать и запоминать их, а при затаившейся болезни или повторном инфицировании — стимулировать синтез антител



стал Б. Бетлер, продемонстрировавший роль *toll*-подобного рецептора в развитии септического шока. Р. Меджитов, Р. Хоффман и Б. Бетлер в прошлом году стали лауреатами премии Шоу, больше известной как «азиатская Нобелевка».

АГЕНТЫ ВЛИЯНИЯ

Как взаимодействует врожденная иммунная система с адаптивной? Как находящиеся в лимфоузлах Т-лимфоциты узнают о вторжении в организм патогена и затем передают информацию об антигенах-агрессорах В-лимфоцитам, продуцирующим антитела? Долгое время эти вопросы оставались риторическими. В 1973 г. Р. Стейнмен открыл новый тип иммунных клеток и назвал их дендритными за способность отращивать довольно длинные древовидные отростки (с греч. *dendron* — дерево).

Р. Стейнмен предположил, а затем доказал в опытах на клеточных культурах, что дендритные клетки способны активировать Т-лимфоциты. Впоследствии он обнаружил *toll*-подобные рецепторы на поверхности дендроцитов, локализованных в толще кожи и в слизистой или подслизистой оболочке органов, контактирующих с внешней средой: легких, кишечника, мочевого тракта.

В лимфатических узлах происходит «презентация» антигенов, в ходе которой Т-лимфоциты «учатся» распознавать и запоминать их

В-лимфоцитами и активировать цитотоксические лимфоциты.

Исследования Р. Стейнмена разрушили традиционное представление о врожденной иммунной системе. Долгое время ее основной функцией считалось сдерживание инфекции до момента «включения» лимфоцитов — «спецотряда» адаптивной иммунной системы. Однако роль врожденной иммунной системы в защите хозяина оказалась более сложной: она не только формирует первую «линию обороны», но и через своих «агентов влияния» управляет адаптивным (специфическим) иммунным ответом.

Однако этим заслуги Р. Стейнмена не ограничиваются. В дальнейшем он раз-

работал метод лечения онкобольных, суть которого состоит в следующем. При выращивании дендритных клеток из клеток предшественников, выделенных из крови пациента, в клеточную культуру добавляют «обломки» удаленной опухоли. Созревшие дендритные клетки, несущие на себе опухолевые антигены, вводят под кожу, откуда они активно перемещаются в лимфоузлы. Дальнейшие события в строгом соответствии с описанным выше сценарием заканчиваются активацией цитотоксических лимфоцитов, которые распространяются с током крови по всему организму и, обнаружив злокачественную клетку, повреждают ее.

Лечение дендритными клетками применяют не так широко, как химио- и радиотерапию. Специалисты называют такое лечение гуманным, поскольку оно не вызывает столь тяжелых побочных эффектов, как традиционная терапия. Доказана его эффективность при раке кожи, почки, толстой кишки, яичника, молочной и предстательной желез.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

На сегодняшний день известно более десяти TLR, распознающих молекулярные образы, ассоциированные с бактериями, грибами и вирусами. Очевидно, список будет пополняться, потому что «микробы весьма гетерогенны и способны мутировать значительно быстрее, чем любой из их хозяев».

Пока же на основе наиболее изученных «патоген-ассоциированных молекулярных образов», или PAMP (*patogen-associated molecular patterns*), за рубежом разрабатывают иммуностимулирующие препараты двух типов: иммуностимуляторы (агонисты *toll*-подобных рецепторов) и иммуносупрессанты (антагонисты *toll*-подобных рецепторов). К примеру, для усиления иммуногенных свойств вакцин в их состав в качестве адъюванта включают монофосфориллипид А — фрагмент липополисахарида, обладающего минимальной биологической активностью и являющегося агонистом TLR4.

Вопреки предположению Ч. Джунуэя и утверждению первооткрывателей TLR способностью активировать *toll*-подобные рецепторы обладают не только PAMP. Судя по публикациям последних лет, такая способность присуща многим химическим соединениям. Одни из них (например, сурфактантный белок А или фибронектин) вырабатываются в организме хозяина, другие, напротив, имеют экзогенное происхождение (природный алкалоид паклитаксел, синтетические лиганды).

Ламара Львова, канд. биол. наук