



УДК 571.27

EDN LKBYMR

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-261-282>

Современные аспекты организации молекул главного комплекса гистосовместимости и особенности развития иммунного ответа

А. В. Москалев ^{✉1}, В. Я. Апчел ^{1,2}, Е. А. Никитина ^{2,3}

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова,
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Александр Витальевич Москалев, ORCID: [0000-0002-3403-3850](https://orcid.org/0000-0002-3403-3850), SPIN-код: 8227-2647, e-mail: alexmv195223@yandex.ru

Василий Яковлевич Апчел, ORCID: [0000-0001-7658-4856](https://orcid.org/0000-0001-7658-4856), SPIN-код: 4978-0785, ResearcherID: [E-8190-2019](https://orcid.org/E-8190-2019),
Scopus AuthorID: [6507529350](https://orcid.org/6507529350), e-mail: apchelvyu@mail.ru

Екатерина Александровна Никитина, ORCID: [0000-0003-1897-8392](https://orcid.org/0000-0003-1897-8392), ResearcherID: [L-5761-2014](https://orcid.org/L-5761-2014), Scopus AuthorID: [56603106300](https://orcid.org/56603106300), SPIN-код: 7844-8621, e-mail: 21074@mail.ru

Для цитирования: Москалев, А. В., Апчел, В. Я., Никитина, Е. А. (2024) Современные аспекты организации молекул главного комплекса гистосовместимости и особенности развития иммунного ответа. *Интегративная физиология*, т. 5, № 3, с. 261–282. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-261-282> EDN LKBYMR

Получена 16 октября 2024; прошла рецензирование 23 октября 2024; принята 27 октября 2024.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. В. Москалев, В. Я. Апчел, Е. А. Никитина (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Рассматриваются современные данные, отражающие биологические эффекты главного комплекса гистосовместимости в распознавании чужеродных антигенов и особенностях развития адаптивного иммунного ответа. Известно, что презентация антигена молекулами главного комплекса гистосовместимости инициирует развитие адаптивного иммунного ответа. Антигены для презентации либо генерируются из белков в результате клеточных трансляционных механизмов, либо транспортируются в эндоплазматический ретикулум. Распознавание антигена Т-клеточным рецептором запускает пролиферацию Т-лимфоцитов и развитие клеточно опосредованного иммунного ответа. Пептидный репертуар представляемых антигенов во многом зависит от структурных особенностей связывающего участка каждого конкретного аллельного варианта молекул главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, пептидные редакторы — тапасин для молекул главного комплекса гистосовместимости I класса и человеческий лейкоцитарный антиген DM для II класса — способствуют отбору антигенов и их высокоаффинному связыванию. Однако не установлено, почему определенные аллельные варианты главного комплекса гистосовместимости более восприимчивы к пептидному редактированию, чем другие. После обработки пептидный репертуар, представленный молекулами главного комплекса гистосовместимости, в значительной степени зависит от структурных особенностей антиген-связывающего сайта каждого конкретного аллельного варианта главного комплекса гистосовместимости. Антигенпрезентирующие клетки, используя механизм перекрестной презентации, отбирают образцы из внеклеточной среды и представляют их молекулам главного комплекса гистосовместимости. Поэтому идентификация сайтов загрузки пептидов во время перекрестной презентации является ключевой проблемой. Мономорфная консервативная молекула MR1, в отличие от других молекул, представляет небольшие органические молекулы. Комплексы MR1-антиген распознаются инвариантным Т-клеточным рецептором. В представлении антигенов важная роль принадлежит субпопуляциям классических дендритных клеток 1-го и 2-го типов, а также плазмцитоподобных дендритных клеток,

и развитии последующих реакций адаптивного ИО, его эффективности принадлежит главному комплексу гистосовместимости (ГКГС), у человека система тканевой совместимости (HLA — human leukocyte antigen). Однако эффективность ГКГС, а в итоге и самого адаптивного ИО во многом зависит от сочетанного функционирования антигенпрезентирующих клеток (АПК) и факторов, обеспечивающих их активность. Поэтому представляется чрезвычайно интересным рассмотреть роль ГКГС в сложных реакциях представления различных по природе антигенов иммунокомпетентным клеткам. Установлено много особенностей распознавания антигенов субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов. Эффективность функционирования этих клеток также зависит от распознавания ими антигенов, представленных в сайтах молекул ГКГС I и II классов.

Известно, что при инициации ИО антигены поглощаются в местах их проникновения и доставляются во вторичные (периферические) органы ИС. Поскольку общее количество лимфоцитов в организме ограничено, а ИС гене-

рирует большое количество клонов лимфоцитов, имеющих различную специфичность, в организме существует очень мало неактивированных (наивных) Т- и В-лимфоцитов, специфичных для конкретного антигена, — от 10^5 до 10^6 на 1 антиген. Эти наивные Т-лимфоциты должны обнаруживать «свой» антиген и реагировать на него. Т-лимфоциты распознают и реагируют на клеточно-ассоциированные, а не на растворимые антигены. Т-клеточные антигенные рецепторы эволюционировали, чтобы распознавать белковые внутриклеточные антигены, экспрессируемые на клеточной поверхности, что в итоге гарантирует их распознавание Т-клетками. Это резко контрастирует с В-лимфоцитами, антигенные рецепторы которых и секретируемые антитела распознают интактные микробные антигены, а также растворимые антигены. Распознавание антигенов, ассоциированных с клеткой хозяина, осуществляют $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки совместно со специализированными белками ГКГС, экспрессируемыми на поверхности клеток-хозяев (Rossjohn et al. 2015) (табл. 1).

Табл. 1. Особенности распознавания антигенов Т-лимфоцитами, представленных молекулами ГКГС

Особенности антигенов, распознаваемых Т-клетками	Объяснение
Большинство Т-клеток распознают белковые молекулы	Только белки связываются с молекулами ГКГС
Т-клетки распознают линейные пептиды, а не конформационные детерминанты белковых антигенов	Линейные пептиды связываются с сайтами ГКГС
Т-клетки распознают клеточно-ассоциированные и нерастворимые антигены	Большинство рецепторов Т-клеток распознают только пептид-ГКГС-комплексы, молекулы ГКГС представляют собой мембранные белки, экспрессируемые на поверхности клеток
$CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки преимущественно распознают антигены, попавшие из внеклеточной среды в везикулы и антигены, присутствующие в цитозоле	Пути сборки молекул ГКГС: молекулы ГКГС II класса представляют пептиды, протеолитически расщепляющиеся в везикулах АПК, а молекулы ГКГС I класса представляют цитозольные белки, расщепляющиеся цитозольными протеасомами

Table 1. Features of MHC-dependent antigen recognition by T-lymphocytes

Feature	Explanation
Most T cells recognize protein molecules	Only proteins can bind to MHC molecules
T cells recognize linear peptides rather than conformational determinants of protein antigens	Linear peptides bind to MHC sites
T cells recognize cell-associated and insoluble antigens	T cell receptors primarily recognize peptide-MHC complexes, with MHC molecules being membrane proteins expressed on cell surfaces
$CD4^+$ and $CD8^+$ T cells preferentially recognize antigens from the extracellular environment (in vesicles) and from the cytosol	MHC molecule assembly pathways: MHC class II molecules present peptides that are proteolytically cleaved in APC vesicles, while MHC class I molecules present cytosolic proteins cleaved by proteasomes

Молекулы ГКГС играют важнейшую роль в представлении экзогенных антигенов CD4⁺ Т-лимфоцитам, а эндогенных — CD8⁺ Т-клеткам. Выяснение интимных механизмов презентации антигена стало впечатляющим достижением иммунологии. Большинство Т-лимфоцитов распознают только короткие пептиды, в то время как В-клетки могут распознавать интактные свернутые белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды и низкомолекулярные вещества. В результате Т-клеточный ИО обычно индуцируется чужеродными белковыми антигенами, тогда как гуморальный ИО — и белковыми, и небелковыми антигенами.

Однако некоторые Т-клетки распознают мелкие молекулы химических веществ, таких как урушиол ядовитого плюща (органическая смесь токсинов с аллергенными свойствами), β-лактамы антибиотики и даже ионы металлов (никель и бериллий). Поэтому вполне вероятно, что химические молекулы могут связываться с белками макроорганизма, включая молекулы ГКГС, а Т-клетки способны распознавать эти модифицированные эндогенные белки или измененные молекулы ГКГС, а некоторые субпопуляции Т-клеток — и небелковые антигены (Petersdorf, O'hUigin 2019) (рис. 1).

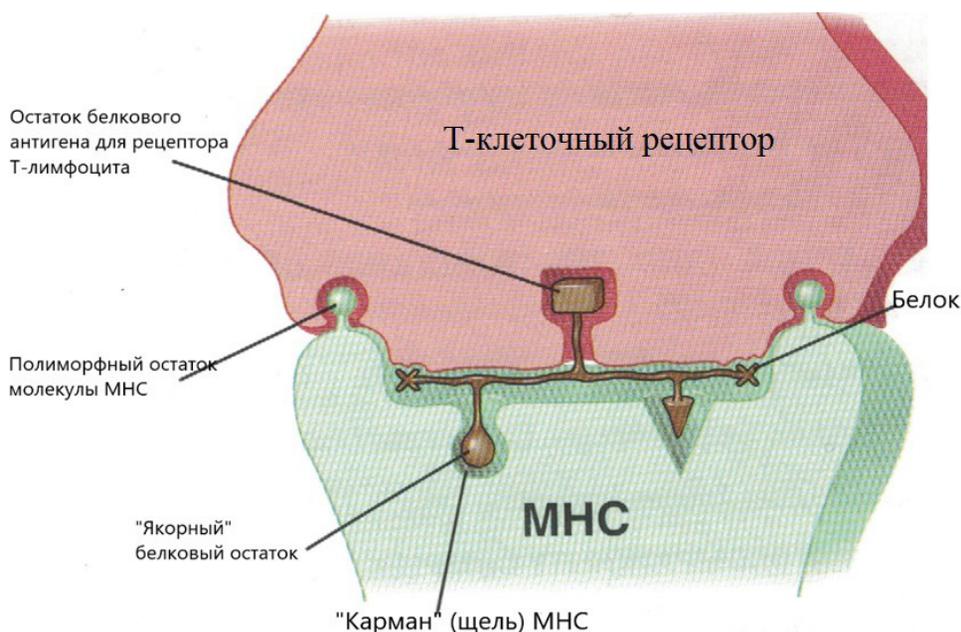


Рис. 1. Модель взаимодействия Т-клеточного рецептора с молекулами ГКГС. МНС — главный комплекс гистосовместимости (Abbas et al. 2022)

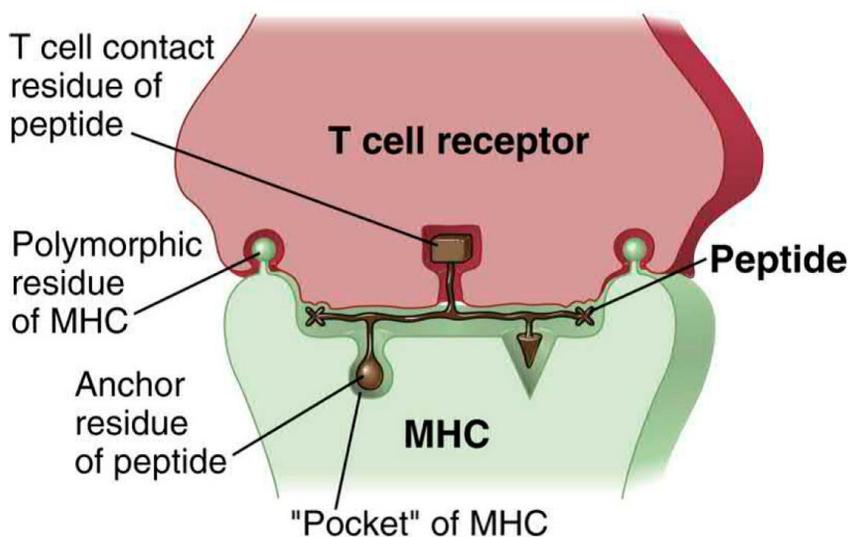


Fig. 1. A model of T cell recognition of MHC (Abbas et al. 2022)

Один фрагмент ГКГС-ассоциированного пептида закреплен в кармане молекулы ГКГС, а другой — распознается рецептором Т-клеток. Полиморфные молекулы ГКГС также распознаются Т-клеточным рецептором (ТКР). Таким образом, Т-клетки «видят» как белковые антигены, так и молекулы ГКГС, а функции молекул ГКГС заключаются в связывании и представлении антигенов для распознавания их CD8⁺ Т-клетками. Это способствует окончательному созреванию Т-лимфоцитов и их последующему распознаванию комплекса ГКГС-пептид. Некоторые антигены транспортируются в лимфе АПК, в первую очередь дендритными клетками (ДК). Лимфа содержит образцы всех растворимых и клеточно-ассоциированных антигенов, проникающих через эпителий и присутствующих в тканях. Антигены концентрируются в лимфатических узлах, которые располагаются вдоль лимфатических сосудов и действуют как фильтры.

Различают три типа ДК, которые представляют антигены на разных стадиях ИО и при различных типах иммунных реакций. Это обычные (или классические) ДК (кДК), присутствующие в большинстве лимфоидных и нелимфоидных тканей. кДК делятся на две группы: кДК 1 типа и кДК 2 типа. кДК 1 типа эффективны при переносе антигенов из везикул в цитозоль. Это важный этап в процессе перекрестной презентации, при которой антигены представляются молекулами ГКГС I класса CD8⁺ Т-клеткам. А кДК 2 типа представляют захваченные антигены CD4⁺ Т-клеткам и являются наиболее важной субпопуляцией для инициирования Т-клеточного ИО. Плазмоцитоидные ДК (пДК) — основной источник интерферонов (ИФН) I типа. Кроме того, пДК могут захватывать антигены в периферической крови и транспортировать их в селезенку. Моноцитарные ДК могут развиваться из моноцитов при воспалительных процессах, но их роль в ИО пока неясна. Клетки Лангерганса связаны с тканевыми резидентными макрофагами и вероятно, их функции аналогичны функциям кДК 2 типа (Anderson et al. 2018).

Эпителиальные и тканевые ДК преимущественно захватывают белковые антигены. Тканевые резидентные кДК экспрессируют многочисленные мембранные лектиновые рецепторы С-типа, адсорбирующие микроорганизмы путем эндоцитоза, перерабатывающие их до фрагментов, которые могут быть помещены в сайты связывания молекул ГКГС. В дополнение к рецептор-опосредованному эндоцитозу и фагоцитозу, ДК могут поглощать антигены путем

пиноцитоза, который не вовлекает в процесс распознавания чужеродных антигенов специфические рецепторы, но служит для интернализации любых молекул, которые могут находиться в жидкой фазе в непосредственной близости от ДК (Vorobyeva 2023).

Одновременно с захватом антигена ДК активируются микробными продуктами, что способствует их созреванию в АПК, способные транспортировать захваченные антигены в дренирующие лимфатические узлы. Микробные антигены распознаются Т-лимфоцитами, а микробные продукты, т. е. патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, отличные от белковых антигенов, распознаются Toll-подобными и другими рецепторами распознавания образов ДК, индуцируя механизмы врожденного ИО. Активированные ДК (зрелые ДК) теряют адгезивность к эпителиальным клеткам и начинают экспрессировать хемокиновый рецептор — CCR7, специфичный для двух хемокинов — CCL19 и CCL21, секретируемых лимфоидной тканью сосудов и в Т-клеточных зонах лимфатических узлов. Эти хемокины привлекают ДК, несущие микробные антигены, в дренирующие лимфатические сосуды и в Т-клеточные зоны регионарных лимфатических узлов. Наивные Т-клетки также экспрессируют CCR7 и именно поэтому локализуются в тех же зонах лимфатических узлов, где сосредоточены антигенсодержащие ДК. Колонизация антигенсодержащими активированными ДК и наивными Т-клетками своих зон максимизирует вероятность того, что Т-клеточные рецепторы распознают этот антиген. Кроме того, кДК могут активировать регуляторные Т-лимфоциты (Т-reg) и играют определенную роль в поддержании толерантности и предотвращении аутоиммунных заболеваний (Jurewicz, Stem 2019; Rossjohn et al. 2015).

Антигены также транспортируются к лимфоидным органам в растворимой форме. Резидентные ДК в лимфатических узлах и селезенке могут захватывать антигены, переносимые через лимфу и кровь, что способствует их созреванию. Низкомолекулярные антигены поглощаются ДК, выстилающими сосуды, а антигены, находящиеся в субкапсулярном синусе, поглощаются макрофагами, переносят их в фолликулы, а затем представляют их резидентным В-клеткам. В-клетки во вторичных лимфоидных органах также распознают и интернализируют растворимые антигены. Несмотря на то, что ДК играют решающую роль в иницировании ИО Т-клетками, другие типы клеток также являются важными АПК в различных ситуациях развития ИО (табл. 2) (Kelly, Trowsdale 2019).

Табл. 2. Свойства и функции АПК

Экспрессия			
Тип клеток	ГКГС II класса	Костимулирующие молекулы	Основные функции
Дендритные	Экспрессируются конститутивно; плотность экспрессии увеличивается с созреванием; усиливается ИФН- γ и Т-клетками (взаимодействие CD40L-CD40)	Экспрессируются конститутивно; экспрессия увеличивается при сигналах TLR, ИФН- γ , CD40-CD40L взаимодействиях	Презентация антигена «наивным» Т-клеткам при иницировании Т-клеточного ответа на белковые антигены (прайминг)
Макрофаги	Экспрессия низкая или отрицательная; усиливается ИФН- γ и Т-клетками (взаимодействия CD40L-CD40)	Экспрессия увеличивается за счет TLR-сигналов, ИФН- γ , CD40-CD40L взаимодействий	Презентация антигена эффекторным CD4 ⁺ Т-клеткам в эффекторной фазе клеточно-опосредованных иммунных реакций (Т-клетки, усиленное уничтожение фагоцитированных микробов)
В-лимфоциты	Экспрессируются конститутивно; усиливается за счет IL-4, кросс-линкинга антигенных рецепторов и Т-клеток (взаимодействия CD40L-CD40)	Экспрессия увеличивается за счет Т-клеток (взаимодействия CD40-CD40L), кросс-линкинга антигенных рецепторов	Презентация антигена CD4 ⁺ Т-хелперам при гуморальном иммунном ответе (взаимодействии Т-хелперов и В-клеток)
Эндотелиальные клетки сосудов	Экспрессия индуцируется ИФН- γ ; конститутивно в кровеносных сосудах человека	Уровень экспрессии низкий; может быть индуцированным	Может способствовать активации антиген-специфических Т-клеток в месте воздействия антигена и в трансплантатах
Эпителиальные клетки тимуса	Конститутивная экспрессия	Вероятность экспрессии низкая	Положительный и отрицательный отбор развивающихся CD4 ⁺ Т-клеток
Различные эпителиальные и мезенхимальные клетки	Экспрессия индуцируется ИФН- γ	Вероятность экспрессии низкая	Физиологическая функция неизвестна; возможно участие в воспалительных реакциях

Table 2. Properties and functions of antigen-presenting cells

Expression			
Cell type	MHC class II	Co-stimulatory molecules	Basic functions
Dendritic cells	Expressed constitutively; expression density increases with maturation; enhanced by IFN- γ and T cells (CD40L-CD40 interaction)	Expressed constitutively; expression increases with TLR signals, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Antigen presentation to «naïve» T cells when initiating a T cell response to protein antigens (priming)
Macrophages	Expression low or absent; enhanced by IFN- γ and T cells (CD40L-CD40 interactions)	Expression increases with TLR signals, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Antigen presentation to effector CD4 ⁺ T cells during the effector phase of cell-mediated immune responses (T cells, enhanced killing of phagocytosed microbes)
B-lymphocytes	Expressed constitutively; enhanced by IL-4, cross-linking of antigen receptors and T cells (CD40L-CD40 interaction)	Expression increases with T cells (CD40-CD40L interaction) and cross-linking of antigenic receptors	Presentation of CD4 ⁺ antigen to T helper cells during the humoral immune response (interaction of T helper cells and B cells)
Vascular endothelial cells	Expression induced by IFN- γ ; expressed constitutively in human blood vessels	Expression level is low; inducible	May promote antigen-specific T cell activation at the site of antigen exposure and in transplants
Thymic epithelial cells	Expressed constitutively	Low probability of expression	Positive and negative selection of developing CD4 ⁺ T cells
Different epithelial and mesenchymal cells	Expression induced by IFN- γ	Low probability of expression	Physiological function is unknown; possibly involved in inflammatory reactions

Все ядродержащие клетки могут представлять цитозольные белки цитотоксическим Т-лимфоцитам (cytotoxic T-lymphocytes — CTL) — CD8⁺, которые распознают эти антигены и лизируют клетки, их экспрессирующие. Также они могут распознавать фагоцитированные микроорганизмы, если они или их фрагменты находятся в цитозоле, а не в фагоцитарных везикулах. Эндотелиальные, мезенхимальные и некоторые эпителиальные клетки экспрессируют молекулы ГКГС II класса и также могут представлять антигены Т-лимфоцитам. Поскольку большинство из них не экспрессируют костимулирующие молекулы, то они неэффективны в переработке белков для их вставки в антигенсвязывающие сайты молекул ГКГС. Поэтому маловероятно, что они вносят значительный вклад в развитие Т-клеточно-опосредованного ИО. Эпителиальные клетки тимуса конститутивно экспрессируют молекулы ГКГС и играют важнейшую роль в представлении комплексов ГКГС-пептид созревающим Т-клеткам в тимусе в рамках отбора

Т-клеток, формирующих свой репертуар специфичности и в механизмах позитивной/негативной селекции (Wieczorek et al. 2017).

Интересные эффекты были выявлены у вирус-специфичных CTL. При анализе функций этих CTL *in vitro* оказалось, что они распознают и лизируют инфицированные вирусом клетки только в том случае, если инфицированные клетки экспрессируют молекулы ГКГС. Таким образом, Т-клетки должны быть специфичны не только для антигена, но и для молекул ГКГС, а распознавание антигена ограничено молекулами ГКГС, с которыми контактирует Т-лимфоцит. Лocus ГКГС содержит два типа полиморфных генов ГКГС I и II классов, кодирующих две группы структурно различных, но гомологичных белков, а также другие неполиморфные гены, продукты которых участвуют в презентации антигена. У человека locus ГКГС расположен на коротком плече хромосомы 6 и занимает примерно 3500 кб. Молекулярная карта локуса ГКГС человека представлена на рисунке 2.

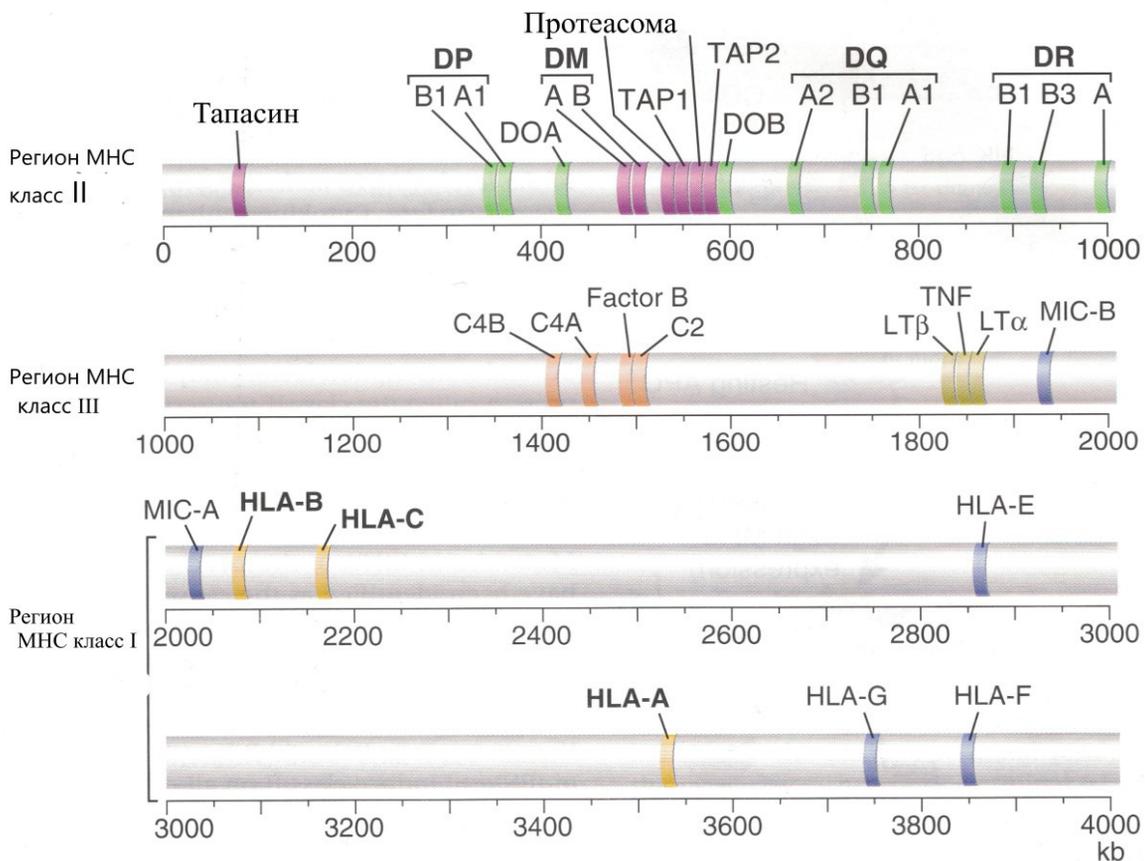


Рис. 2. Карта локуса ГКГС человека: HLA — лейкоцитарный антиген человека, LT — лимфотоксин, TAP — транспортер, ассоциированный с процессингом антигена, TNF — фактор некроза опухолей (Abbas et al. 2022)

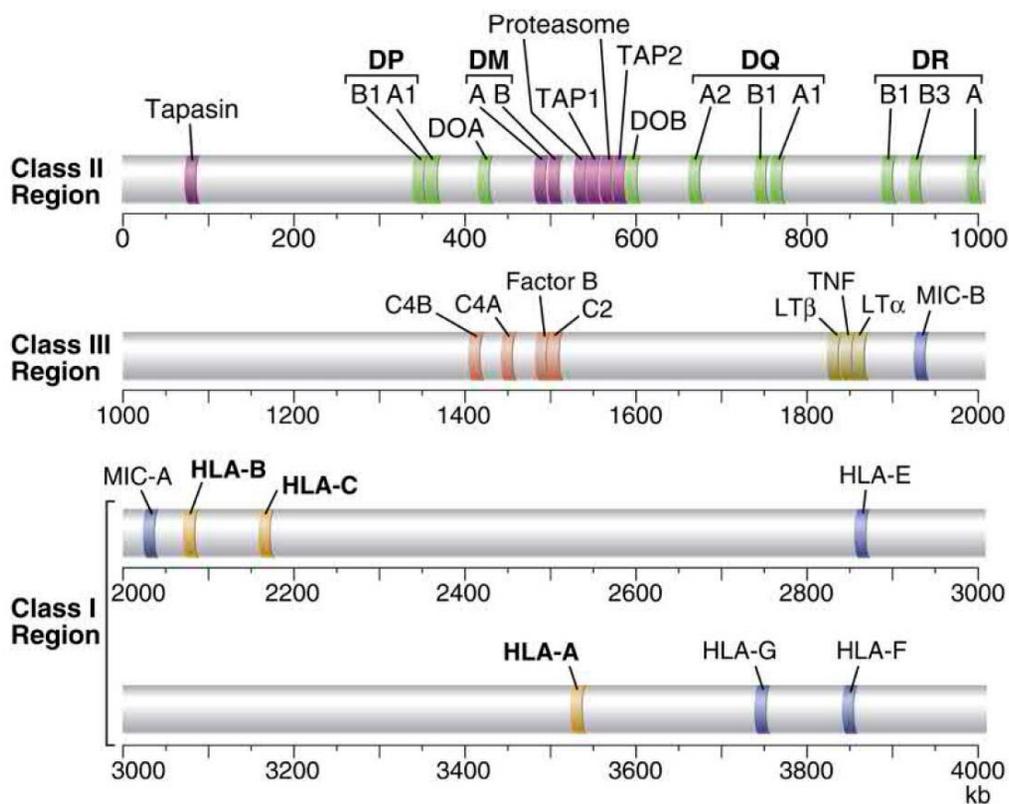


Fig 2. Map of the human MHC locus. HLA — human leukocyte antigen, LT — lymphotoxin, TAP — transporter associated with antigen processing, TNF — tumor necrosis factor (Abbas et al. 2022)

Гены ГКГС I и II классов являются наиболее полиморфными в геноме млекопитающих и человека. В популяции общее количество аллелей HLA превышает 14000, причем более чем с 3500 вариантами только для локуса HLA-B. Поскольку аллели ГКГС связывают и представляют различные пептиды, то для распознавания могут быть представлены разные молекулы белков даже одного и того же антигена. Высокая степень полиморфизма молекул ГКГС обеспечивает противоионную защиту млекопитающих от практически неограниченного разнообразия микробов. Эволюция новых аллелей ГКГС — непрерывный процесс, но управляющие им механизмы, позволяющие сохранить огромное количество аллелей в популяции, неизвестны (Petrova et al. 2022; Unanue et al. 2016).

Существует три гена ГКГС I класса: *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*, кодирующие три типа молекул ГКГС I класса, и три гена локуса HLA II класса: *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*. Каждая молекула ГКГС II класса состоит из гетеродимерных α и β полипептидов. Локусы DP, DQ и DR содержат отдельные гены: *A* и *B*, кодирующие соответственно α и β цепи. Каждый человек имеет два гена *HLA-DP* (*DPA1* и *DPB1*), два гена

HLA-DQ α (*DQA1*, 2), один ген *HLA-DQ β* (*DQB1*), один ген *HLA-DR α* (*DRA1*) и один или два гена *HLA-DR β* (*DRB1* и *DRB3*, 4 или 5). Гены ГКГС тесно связаны, так что гаплотипы наследуются в блоке и индивидуумы обычно экспрессируют все аллели ГКГС в двух гаплотипах, унаследованных от родителей (Stern, Santambrogio 2016).

Установлены особенности экспрессии молекул ГКГС, способствующие распознаванию микробных антигенов и противоионной защите макроорганизма. Экспрессия молекул ГКГС усиливается цитокинами, секретлируемыми клетками при развитии реакций врожденного и адаптивного ИО. Конститутивную экспрессию молекул ГКГС I класса усиливают ИФН- α , - β и - γ . Экспрессия молекул ГКГС II класса на АПК (ДК, макрофаги) регулируется ИФН- γ и другими сигналами, а В-лимфоциты конститутивно экспрессируют молекулы ГКГС II класса. ИФН- γ также увеличивает экспрессию молекул ГКГС клетками эндотелия сосудов и другими типами неиммунных клеток. Некоторые клетки, такие как нейроны, никогда не экспрессируют молекулы ГКГС II класса (Cruz et al. 2017).

Активность синтеза молекул ГКГС и их экспрессия на поверхности клеток зависят

от уровня транскрипции. Цитокины, стимулируя экспрессию молекул ГКГС, одновременно активируют транскрипцию генов ГКГС I и II классов разными типами клеток. Эти эффекты опосредованы связыванием активированного провоспалительными цитокинами транскрипционного фактора с последовательностями ДНК в промоторных областях генов ГКГС. Может быть несколько транскрипционных факторов, которые вместе с белковой молекулой активатором транскрипции молекул ГКГС II класса (MHC class II transactivator — СИТА) формируют комплекс, связывающийся с промотором, что способствует эффективной транскрипции гена. Благодаря этому СИТА функционирует как главный регулятор экспрессии генов ГКГС II класса. Мутации в СИТА или в ассоциированном транскрипционном факторе — основная причина развития иммунодефицитных состояний человека, связанных с дефектной экспрессией молекул ГКГС. Наиболее изученным из этих расстройств является синдром «голых» лимфоцитов. Мыши, лишенные СИТА, демон-

стрировали сниженную или даже отсутствующую экспрессию молекул ГКГС II класса ДК и В-лимфоцитами, а также неспособность ИФН- γ индуцировать экспрессию этих молекул другими типами клеток. Регуляция экспрессии молекул белков, участвующих в процессинге и презентации антигена осуществляется координированно. Так, ИФН- γ усиливает транскрипцию генов ГКГС I и II классов, а также нескольких генов, продукты которых необходимы для сборки молекул ГКГС, таких как гены, кодирующие транспортер, связанный с процессингом антигена (transporter associated with antigen processing — ТАР), а также некоторые из субъединиц протеасом. Кроме транскрипционной регуляции уровень экспрессии молекул ГКГС II класса контролируется уровнем убиквитин-зависимой деградации (Cresswell 2019).

Биохимические исследования молекул ГКГС I и II классов человека, связанных с пептидами, выявили многие интимные механизмы связывания белковых антигенов и их представления иммунокомпетентным клеткам (табл. 3).

Табл. 3. Особенности молекул ГКГС I и II классов

Свойства	ГКГС I класса	ГКГС II класса
Полипептидные цепи	α и β 2-микροглобулин	α и β
Местонахождение полиморфных остатков	α 1 и α 2 домены	β > α 1 домены
Сайт связывания Т-клеточного корецептора	CD8 связывается преимущественно с α 3-доменом	CD4 связывается с сайтом, образованным частями доменов α 2 и β 2 доменов
Размер пептид-связывающей щели	Вмещает пептиды из 8–11 аминокислотных остатков	Вмещает пептиды с 10–30 и более аминокислотных остатков
Номенклатура		
Человек	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Мышь	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Table 3. Features of class I and class II MHC molecules

Properties	MHC class I	MHC class II
Polypeptide chains	α and β 2-microglobulin	α and β
Location of polymorphic residues	α 1 and α 2 domains	β > α 1 domains
T-cell co-receptor binding site	CD8 binds predominantly to α 3-domain	CD4 binds to a site formed by parts of domains α 2 and β 2 domains
Peptide binding groove size	Accommodates peptides of 8–11 amino acid residues	Accommodates peptides with 10–30 or more amino acid residues
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Для молекул ГКГС характерны определенные структурные особенности, имеющие решающее значение для представления пептидов и их распознавания Т-лимфоцитами. Каждая молекула ГКГС имеет внеклеточный пептид-связывающий сайт (щель), за которым следуют иммуноглобулиноподобный (Ig) домен, а также трансмембранный и цитоплазматический домены. Несмотря на структурные различия, трехмерные молекулы ГКГС I и II классов схожи. Полиморфные аминокислотные остатки молекул ГКГС расположены в пептид-связывающей щели или бороздке. Этот участок образуется в результате сворачивания терминально расположенных аминокислот и состоит из парных спиралей, образующих стенки щели. Полиморфные остатки представляют собой аминокислоты, варьирующие между различными аллелями ГКГС, и расположены на дне и стенках пептид-связывающего участка. Эта часть молекулы ГКГС связывает пептиды для их представления Т-лимфоцитам. Рецепторы Т-клеток взаимодействуют с антигенными детерминантами, а также с α -цепью молекул ГКГС. Благодаря вариабельности аминокислот этой области, молекулы ГКГС связывают и представляют разнообразные пептиды, а их распознают субпопуляции Т-лимфоцитов. Молекулы ГКГС I класса состоят из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: кодируемой тяжелой цепи α от 44 до 47 кДа и некодируемой субъединицы

12 кДа — β 2-микроглобулина (рис. 3) (Dersh et al. 2021; Kasahara, Flajnik 2019).

Большая часть α -цепи расположена внеклеточно, короткий гидрофобный участок закреплен в плазматической мембране, а С-концевые остатки расположены в цитоплазме. N-концевые сегменты $\alpha 1$ и $\alpha 2$ α -цепей, каждый длиной около 90 остатков, взаимодействуют, образуя платформу из восьмицепочечного антипараллельного β -складчатого листа, поддерживающего две параллельные нити спирали. При этом образуется пептид-связывающий участок (щель) молекул ГКГС I класса. Размер этой щели позволяет связывать пептиды от 8 до 11 аминокислот. Более крупные молекулы не вмещаются в этот участок, поэтому нативные глобулярные белки должны быть преобразованы во фрагменты вытянутой линейной структуры не более 11 аминокислот для их распознавания CD8-лимфоцитами. Полиморфные остатки молекул ГКГС I класса ограничены доменами $\alpha 1$ и $\alpha 2$ и вносят существенный вклад в вариабельность аллелей ГКГС I класса, что значительно расширяет спектр возможностей связывания антигенов и последующего их распознавания Т-лимфоцитами (Natarajan et al. 2019) (рис. 3).

β 2-микроглобулин, легкая цепь молекул ГКГС I класса, кодируется геном вне локуса ГКГС и назван так из-за его электрофоретической подвижности. Он нековалентно взаимодействует с доменом $\alpha 3$ α -цепи. Как и $\alpha 3$ -сегмент, β 2-микроглобулин структурно гомологичен

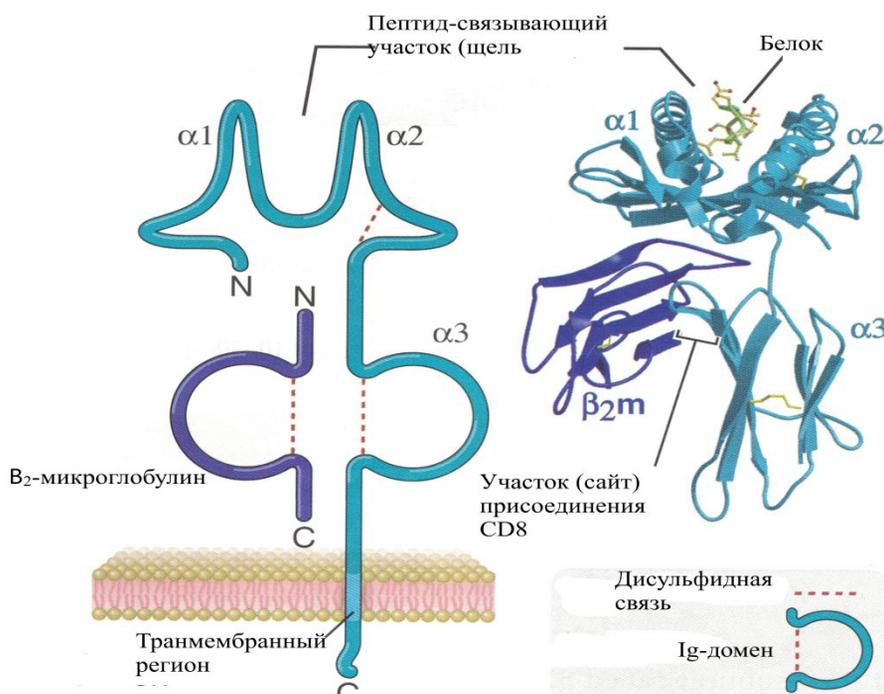


Рис. 3. Структура молекулы ГКГС I класса (Abbas et al. 2022)

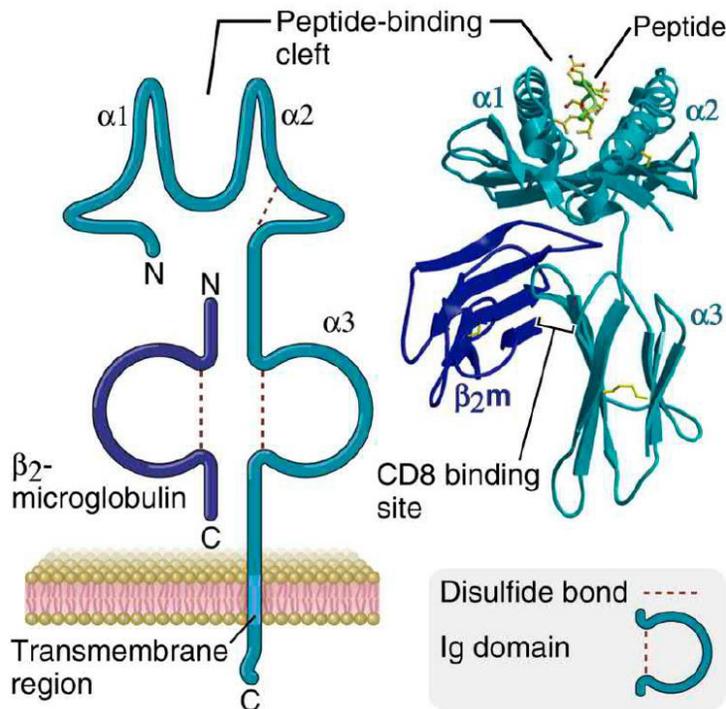


Fig. 3. Structure of a class I MHC molecule (Abbas et al. 2022)

Ig-домену и является инвариантным среди всех молекул ГКГС I класса. На C-конце сегмента $\alpha 3$ находится участок примерно из 25 гидрофобных аминокислот, пересекающий липидный бислой плазматической мембраны. Сразу после этого в цитоплазме располагается примерно 30 остатков, включающих кластер основных аминокислот, взаимодействующих с фосфолипидными головными группами внутренней створки липидного бислоя и закрепляющих молекулу ГКГС в плазматической мембране. Сегмент $\alpha 3$ α -цепи образует складку в Ig-домене, аминокислотная последовательность которой является самой консервативной среди всех молекул ГКГС I класса. Именно в этом сегменте находится большая часть сайта связывания CD8-лимфоцитов, в котором также принимают участие небольшая часть неpolиморфной C-концевой части $\alpha 2$ -домена $\beta 2$ -микроглобулина (Eggenberger, Tampe 2015).

Полностью собранная молекула ГКГС I класса представляет собой тримерный комплекс, состоящий из α -цепи, $\beta 2$ -микроглобулина и связанного пептида, а стабильная экспрессия молекул ГКГС I класса на поверхности клеток требует присутствия всех трех компонентов комплекса. Причина заключается в том, что взаимодействие α -цепи с $\beta 2$ -микроглобулином стабилизируется за счет связывания пептидных антигенов с сайтом, образованным $\alpha 1$ и $\alpha 2$ сегментами, и, соответственно, связывание пепти-

да усиливается за счет взаимодействия $\beta 2$ -микроглобулина с α -цепью. Таким образом, белковые антигены необходимы для стабилизации молекул ГКГС, а сформировавшиеся в цитозоле нестабильные комплексы разрушаются. На поверхность клеток экспрессируются только стабильные молекулы ГКГС с помещенными в их сайт белковыми антигенами. Большинство индивидуумов гетерозиготны по генам ГКГС и в каждой клетке экспрессируется шесть различных молекул ГКГС I класса, содержащих цепи, кодируемые двумя унаследованными аллелями генов *HLA-A*, *B* и *C* (Thomas, Tampe 2019).

Молекулы ГКГС II класса состоят из двух нековалентно ассоциированных полипептидных цепей: α -цепи (32–34 кДа) и β -цепи (29–32 кДа). В отличие от молекул ГКГС I класса, гены, кодирующие обе цепочки молекул ГКГС II класса, полиморфны и расположены в локусе ГКГС (рис. 4).

N-концевые $\alpha 1$ и $\beta 1$ сегменты цепей молекул ГКГС II класса взаимодействуют, образуя пептид-связывающую щель (сайт), которая структурно похожа на щель (сайт) молекул ГКГС I класса. Полиморфные участки цепей расположены в $\alpha 1$ и $\beta 1$ сегментах, внутри и вокруг пептид-связывающего участка, как в молекулах ГКГС I класса (рис. 3). Наиболее полиморфными являются участки $\beta 3$ -цепи ГКГС II класса человека. В связывающий участок могут встраиваться от 10 до 30 аминокислот. Сегменты молекул $\alpha 2$ и $\beta 2$ -цепей

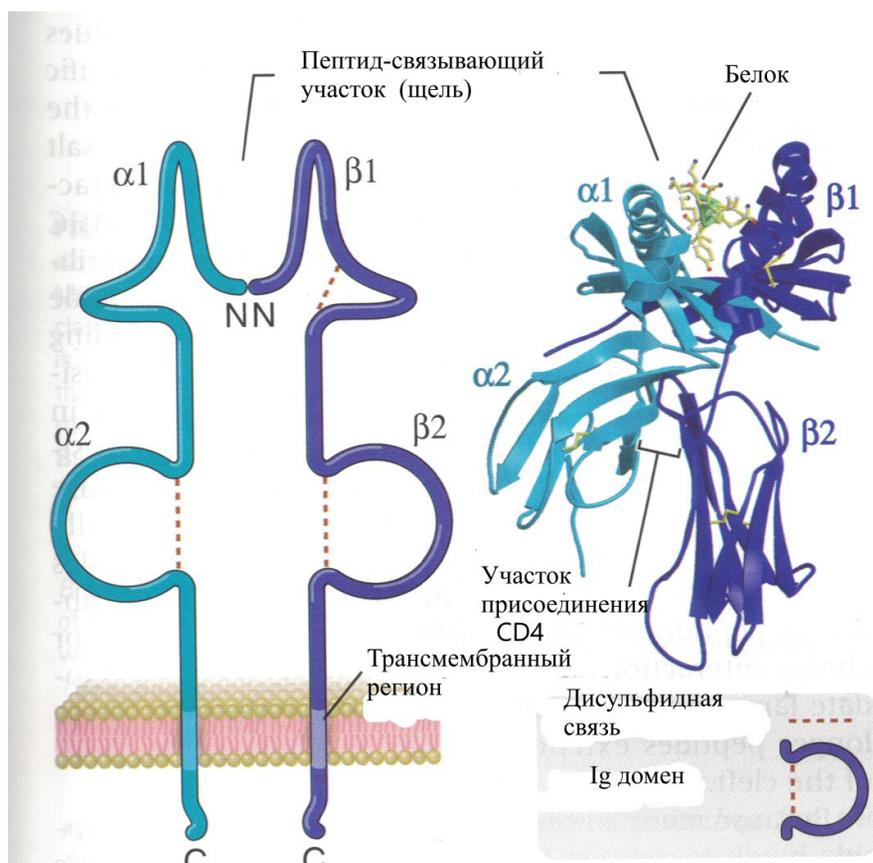


Рис. 4. Структура молекулы ГКГС II класса (Abbas et al. 2022)

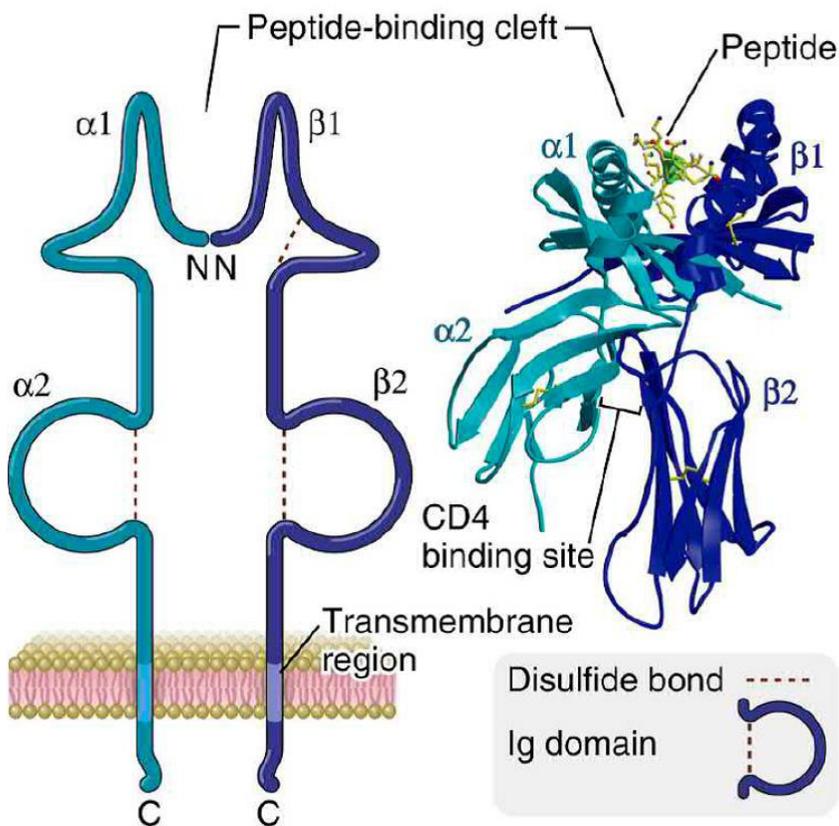


Fig. 4. Structure of a class II MHC molecule (Abbas et al. 2022)

ГКГС II класса, так же как $\alpha 3$ и $\beta 2$ -микроглобулин ГКГС I класса, свернуты в Ig-домены и являются неполиморфными, т. е. различий между аллелями конкретного гена ГКГС II класса нет. Домены $\alpha 2$ и $\beta 2$ молекул ГКГС II класса вносят свой вклад в формирование участка связывания с рецептором CD4. С-концевые остатки $\alpha 2$ и $\beta 2$ сегментов продолжают короткими соединительными областями, за которыми следуют около 25 гидрофобных трансмембранных аминокислотных остатков. В обеих цепях трансмембранные участки заканчиваются кластерами основных аминокислотных остатков, за которыми следуют короткие гидрофильные цитоплазматические остатки. Полностью собранная молекула ГКГС II класса представляет собой тример, состоящий из одной α -цепи, $\beta 2$ -микроглобулина и связанного антигенного пептида. Для стабильной экспрессии молекул ГКГС II класса на поверхности клеток необходимо присутствие всех трех компонентов комплекса. Как и в случае с молекулами ГКГС I класса, это гарантирует, что молекулы ГКГС, экспрессирующиеся на поверхность клетки, способны выполнять свою основную функцию — представление антигенов (Petrova et al. 2022; Stern, Santambrogio 2016).

После установления факта, что иммуногенность белковых антигенов зависит от их способности связываться с молекулами ГКГС, значительные усилия были направлены на выяснение молекулярных основ пептид-ГКГС-взаимодействий и свойств антигенов, позволяющих им связываться с молекулами ГКГС. Эти исследования первоначально основывались на функциональных анализах Т-хелперов и СТЛ, реагирующих с АПК, которые инкубировали с различными пептидами. Связывание пептидов с молекулами ГКГС было изучено с очищенными молекулами ГКГС и радиоактивно или флуоресцентно мечеными пептидами с использованием таких методик, как равновесный диализ и гель-фильтрация. Рентгенокристаллографический анализ пептид-ГКГС-комплексов дал окончательную информацию о том, как пептиды встраиваются в сайты молекул ГКГС. Эта информация была использована для создания компьютерных алгоритмов, позволяющих судить о способности любого белка связываться с молекулами ГКГС. Эта информация также может быть использована для разработки вакцин, специфичных для микробных белков или мутировавших опухолевых антигенов (Awad et al. 2018).

Молекулы ГКГС проявляют широкую специфичность в связывании антигенов, в отличие от узкой специфичности распознавания антигена антиген-специфичными рецепторами лим-

фоцитов. Другими словами, одна аллель ГКГС (например, HLA-A2) может представлять любой из множества различных пептидов для Т-клеток, но только одна Т-клетка будет распознавать единственный из этих многих возможных пептидных комплексов, представленных HLA-A2. Существует несколько важных особенностей взаимодействия молекул ГКГС и антигенных пептидов. Каждая молекула ГКГС I и II классов имеет один сайт (щель) для связывания только одного антигена, но каждая молекула ГКГС может связывать множество различных пептидов, т. е. они могут из огромного количества белковых антигенов выбирать необходимые и их представлять.

Пептиды, связывающиеся с молекулами ГКГС, имеют общие структурные особенности, способствующие этому взаимодействию. Одной из таких особенностей являются размеры пептидов, которые могут встраиваться в сайты молекул ГКГС I класса (8–11 аминокислотных остатков) и ГКГС II класса (10–30 аминокислотных остатков). Оптимальная величина антигенов, которые могут быть помещены в сайт молекул ГКГС II класса — 12–16 аминокислотных остатков. Антигены, которые связываются с конкретной молекулой ГКГС, содержат аминокислотные остатки, обеспечивающие оптимальные элементарные взаимодействия пептида и молекулы ГКГС. Необходимо учитывать, что участки антигенов, связывающиеся с молекулами ГКГС, отличаются от участков, распознаваемых Т-клетками (Blander 2018). Сборка молекул ГКГС и пептидов происходит в процессе биосинтеза в цитозоле клеток. Формирование ассоциации пептидов и молекул ГКГС происходит очень медленно. После образования большинство пептид-ГКГС-комплексов стабильны, а константы кинетической диссоциации указывают на длительный период полураспада, от нескольких часов до многих дней. Низкая скорость диссоциации пептидов гарантирует, что после того, как молекула ГКГС встраивает пептид, она будет его экспрессировать достаточно долго, чтобы максимизировать вероятность распознавания конкретной Т-клеткой с последующим иницированием ИО. Однако очень небольшое количество пептид-ГКГС-комплексов способно активировать специфические Т-лимфоциты. АПК представляют пептиды, полученные из разнообразных белков, поэтому только очень небольшая часть комплексов пептид-ГКГС на клеточной поверхности будет содержать один и тот же пептид. Подсчитано, что всего около 100 комплексов конкретного пептида с молекулой ГКГС II класса на поверхности АПК могут

инициировать специфический ответ Т-клеток. Это составляет менее 0,1% от общего числа молекул ГКГС II класса, экспрессированных на поверхности АПК (Eisenbarth 2019).

Большинство β-цепей молекул ГКГС содержат участки, связывающие аминокислотные остатки пептидов. Молекулы ГКГС I класса имеют гидрофобные участки, распознающие одну из гидрофобных аминокислот — валин, изолейцин, лейцин или метионин — на С-концевом участке пептида. Однако некоторые С-концевые участки молекул ГКГС I класса тропны с высокой аффинностью к аминокислотным остаткам лизина или аргинина. Кроме того, другие аминокислотные остатки могут содержать цепи, которые помещаются в определенные карманы сайта и связываются с комплементарными аминокислотами. Остатки пептида, помещенные в карманы ГКГС, вносят наибольший вклад в закрепление пептида в сайте молекулы ГКГС. Рецепторы Т-лимфоцитов распознают как представленные антигены, так и молекулы ГКГС. Часть связанного пептида экспрессируется из открытой верхней части сайта молекулы ГКГС, а аминокислоты боковой цепи этой части пептида распознаются рецепторами специфических Т-клеток. Этот же ТКР взаимодействует и с полиморфными остатками α-цепей самой молекулы ГКГС (рис. 1). Вариации либо пептидного антигена, либо пептид-связывающего участка молекулы ГКГС изменяют презентацию этого антигена или его распознавание Т-клетками. Поскольку молекулы ГКГС могут связывать только линейные

пептиды, а микробные и другие белковые антигены представляют собой большие молекулы с конформационными особенностями, должен существовать механизм, с помощью которого эти белки превращаются в пептиды, связывающиеся с молекулами ГКГС. Этот механизм называется процессингом антигенов. В результате процессинга белковые антигены, находящиеся в цитозоле, превращаются в молекулы, которые могут быть загружены в сайты молекул ГКГС для представления Т-лимфоцитам. После обработки белковых антигенов в протеасомах цитозоля они транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где связываются с молекулами ГКГС I класса. Белковые антигены после обработки в лизосомах связываются с молекулами ГКГС II класса (Perrin et al. 2019).

Эти механизмы процессинга антигенов прошли длительный период эволюционирования. В результате были получены пептиды, обладающие структурными особенностями, необходимыми для ассоциирования с молекулами ГКГС. Белки, присутствующие в цитозоле, расщепляются протеасомами с образованием пептидов, которые экспрессируются молекулами ГКГС I класса, в то время как белки, которые поглощаются из внеклеточной среды и секвестрируются в везикулах, расщепляются в лизосомах (или эндосомах) с образованием пептидов, экспрессируемых молекулами ГКГС II класса. Таким образом, место протеолиза является ключевым в сборке молекул ГКГС I и II классов (табл. 4).

Табл. 4. Сравнительная характеристика путей процессинга и презентации антигенов молекулами ГКГС I и II классов

Свойство/признак	Путь ГКГС I класса	Путь ГКГС II класса
Состав стабильного пептид-ГКГС-комплекса	Полиморфные α-цепи, β2-микроглобулин, белок	Полиморфные α- и β-цепи, белок
Типы АПК	Все ядродержащие клетки	ДК, мононуклеарные фагоциты, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки тимуса
Субпопуляции Т-лимфоцитов	CD8 ⁺	CD4 ⁺
Участки деградации антигена	Протеасомы	Эндосомы, лизосомы
Источник антигенов	В основном цитозольные белки (синтезируются в клетке; могут попадать в цитозоль из фагосом), ядерные и мембранные белки	Эндосомальные и лизосомальные белки (в основном интернализуемые из внеклеточной среды)
Ферменты, ответственные за деградацию белка	β1, β2, β5 субъединицы протеасом	Эндосомальные и лизосомальные белки (в основном интернализуемые из внеклеточной среды)
Сайт пептидной загрузки ГКГС	ЭР	Эндосомы/лизосомы
Молекулы, участвующие в транспорте пептидов и загрузке молекул ГКГС	Тапасин, транспортер, ассоциированный с процессингом антигена	Инвариантная цепь, DM

Table 4. Comparative features of class I and class II MHC pathways of antigen processing and presentation

Property/Characteristic	MHC class I pathway	MHC class II pathway
Composition of the stable peptide-MHC complex	Polymorphic α chains, $\beta 2$ -microglobulin, protein	Polymorphic α and β chains, protein
Types of APC	All nucleated cells	Dendritic cells (DC), mononuclear phagocytes, B-lymphocytes, endothelial cells, thymic epithelial cells
T cell subpopulations	CD8 ⁺	CD4 ⁺
Antigen degradation sites	Proteasomes	Endosomes, lysosomes
Source of antigens	Mostly cytosolic proteins (synthesized in the cell; can enter the cytosol from phagosomes), nuclear and membrane proteins	Endosomal and lysosomal proteins (internalized from extracellular environment)
Enzymes responsible for protein degradation	$\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ proteasome subunits	Endosomal and lysosomal proteins (internalized from extracellular environment)
MHC peptide loading site	Endoplasmic reticulum (ER)	Endosomes/lysosomes
Molecules involved in peptide transport and loading of MHC molecules	Tapasin, transporter associated with antigen processing (TAP)	Invariant chain, DM

Пути процессинга антигенов играют ключевую роль в определении видов микробов и белковых антигенов, которые представляются Т-лимфоцитам. Вирусы размножаются и синтезируют белки в инфицированных клетках, обрабатываются в протеасомах, а затем экспрессируются молекулами ГКГС I класса. Комплексы ГКГС-пептид распознаются дифференцированными CTL. Бактерии, находящиеся в фагосомах, могут повреждать их мембраны и создают поры, через которые микробы и их антигены проникают в цитозоль. Так, патогенные штаммы *Listeria monocytogenes* секретируют белок листериолизин, обеспечивающий миграцию бактерий из везикул в цитозоль. После того, как антигены фагоцитированных микробов оказываются в цитозоле, они перерабатываются протеасомами (Ligeon et al. 2021).

Некоторые бактерии имеют системы секреции III типа, которые обеспечивают транспортировку бактериальных белков в цитозоль. Многочисленные патогены, в том числе *Yersinia pestis*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae* и *Chlamydia* транспортируют сигнальные белки в цитозоль хозяина, чтобы снижать эффективность защитных иммунологических реакций. Это основной механизм бактериальной вирулентности. Наличие этой системы абсолютно необходимо для развития острого инфекционного процесса, а хронизация инфекции принципиально зависит от эффективности ее функционирования (Herb et al. 2020; Masud et al. 2019).

Антигены инфицированных клеток представляются ДК перекрестной презентацией или

перекрестным праймингом. В этом процессе кДК и другие АПК захватывают инфицированные опухолевые клетки или их антигены и помещают в везикулы. Везикулы сливаются с ЭР, и белки из везикул транспортируются в цитозоль. В дополнение к этим микробным антигенам, белки, продуцируемые в ЭР, либо не сворачиваются должным образом, либо не собираются в этом компартменте, а транслоцируются из ЭР и разрушаются в протеасомах. Некоторые ядерные белки также разрушаются в протеасомах. Эти типы белков часто обнаруживаются в поврежденных клетках и опухолях и могут быть элиминированы Т-лимфоцитами (Keller et al. 2021).

Цитозольные белки расщепляются в протеасомах с образованием пептидов, способных связываться с молекулами ГКГС I класса. Протеасомы представляют собой большие мультибелковые ферментные комплексы с широким спектром протеолитической активности, которые обнаруживаются в цитоплазме и ядрах большинства клеток. Протеасома обладает широкой субстратной специфичностью и может генерировать широкий спектр пептидов из цитозольных белков. От состава протеасом зависит спектр образуемых пептидов. Основная функция протеасом — участие в презентации антигена. Существует два типа протеасом со специализированными функциями. Иммупротеасомы присутствуют в АПК. Они содержат три уникальные каталитические субъединицы, известные как $\beta 1i$, $\beta 2i$ и $\beta 5i$ в β -кольце. Экспрессия этих трех субъединиц также увеличивается в результате стимуляции ИФН- γ . Образование этих

субъединиц способствует изменению субстратной специфичности протеасомы. Иммунопротеасомы играют важную роль в генерации пептидов из чужеродных белков, которые стимулируют CD8⁺ Т-клетки. Второй тип протеасом — тимопротеасома, присутствует в эпителиальных клетках тимуса. Тимопротеасома содержит уникальную субъединицу — $\beta 5t$, способствующую образованию пептидов, связывающихся с молекулами ГКГС I класса с низкой аффинностью. Эти пептиды являются производными собственных белков, а их низкоаффинное связывание важно для процесса положительного отбора, который сохраняет созревающие Т-клетки, хорошо распознающие чужеродные антигены. При отсутствии $\beta 5t$ субъединицы (например, у мышей, у которых ген удален), CD8⁺ Т-клетки не созревают (Murata et al. 2018; Zenkov et al. 2019).

Пептиды, транслоцированные в ЭР, связываются с вновь синтезированными молекулами ГКГС I класса, которые ассоциированы с димером ТАР через тапасин. Тапасин обладает сродством к недавно синтезированным, но еще «пустым» молекулам ГКГС I класса. Тапасин является частью пептидно-нагруженного (мембранно-белкового) комплекса другими белками.

Синтез и сборка молекул ГКГС I класса — многоступенчатый процесс, в котором связывание пептидов играет ключевую роль. α -цепи ГКГС I класса и $\beta 2$ -микроглобулин синтезируются в ЭР. Соответствующему сворачиванию зарождающихся α -цепей способствуют белки-шапероны, такие как мембранный кальнексин. В ЭР вновь образованные «пустые» димеры ГКГС I класса остаются связанными с пептидно-нагруженным комплексом. Пептиды, попадающие в ЭР с помощью ТАР, и пептиды, образующиеся в ЭР, такие как мембранные сигнальные пептиды или секретлируемые белки, часто обрезаются до соответствующего размера для связывания с молекулами ГКГС с помощью ЭР-ассоциированной аминопептидазы. Затем пептид вставляется в сайт соседней молекулы ГКГС I класса. Пептидно-нагруженный комплекс не только доставляет пептиды к вновь синтезированным молекулам ГКГС I класса, но и отбирает пептиды, которые могут связываться с молекулами ГКГС I класса. По сути, это механизм контроля качества при отборе антигенов. После того, как молекулы ГКГС I класса загружаются пептидом, они теряют сродство к тапасину, высвобождаются, могут выйти из ЭР и транспортироваться на поверхность клетки. В отсутствие связанного пептида, многие из новообразованных димеров $\beta 2$ -микроглобулинов нестабильны и не могут эффективно транспортироваться из ЭР

в комплекс Гольджи. Эти неправильно свернутые «пустые» комплексы ГКГС I класса транспортируются в цитозоль и выводятся путем протеасомального расщепления. Этот процесс называется ЭР-ассоциированной деградацией, но фактическая деградация происходит в протеасомах. Пептиды, транспортируемые в ЭР, преимущественно связываются с молекулами ГКГС I класса, а не II класса по двум причинам. Во-первых, вновь синтезированные молекулы ГКГС I класса присоединяются к пептидно-нагруженному комплексу и присоединяют пептиды во время их транспортировки в ЭР с помощью ТАР. Во-вторых, пептид-связывающие участки вновь синтезированных молекул ГКГС II класса в ЭР блокируются инвариантной цепью белка. Стабильные комплексы ГКГС I класса-пептид из ЭР направляются шаперонами через комплекс Гольджи на поверхность клетки в экзоцитарных везикулах. Некоторые вирусы и опухоли приобрели механизмы, препятствующие сборке и нагрузке пептидами молекул ГКГС I класса, что подчеркивает важность этого пути для противовирусного и противоопухолевого иммунитета (Gluschko et al. 2018; Lamprinaki et al. 2022; Matsuzawa-Ishimoto et al. 2018).

Большинство белковых антигенов для молекул ГКГС II класса поглощаются и перевариваются в эндосомах и лизосомах АПК. Белки, попадающие в везикулы, чаще всего являются внеклеточными белками, которые поглощаются эндоцитозом, пиноцитозом или фагоцитозом, однако таковыми могут быть и белки клеточной поверхности. Мембраносвязанные, везикулярные или цитозольные внутриклеточные белки в процессе аутофагии включаются в аутофагосомы. АПК поглощают нативные белковые антигены несколькими способами с различной эффективностью и специфичностью. ДК и макрофаги экспрессируют лектиновые рецепторы, распознающие общие структуры многих микроорганизмов для их эффективного связывания и интернализации. Макрофаги также экспрессируют рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и рецепторы для субкомпонента компонента C3b, которые способствуют интернализации антигена. Важную функцию выполняют Ig-рецепторы на В-лимфоцитах, которые, благодаря своему высокому сродству к антигенам, эффективно опосредуют интернализацию белков, присутствующих во внеклеточной жидкости в очень низких концентрациях. После того, как связанные белковые антигены интернализированы, они локализуются во внутриклеточных мембранных везикулах — эндосомах. Эндосомальный путь внутриклеточного белкового трафика

контактирует с лизосомами, представляющие собой более плотные, связанные с мембраной ферментсодержащие везикулы. Некоторые микробы, такие как микобактерии и лейшмании, могут выживать и даже размножаться в фагосомах или эндосомах, обеспечивая постоянный источник антигенов в везикулярных компартментах. Некоторые белковые молекулы, предназначенные для секреции, могут оказаться в тех же везикулах, что и молекулы ГКГС II класса и перерабатываться, а не секретироваться (Ibragimov et al. 2023; Munz 2022).

Цитоплазматические и мембранные белки в результате аутофагии представляются молекулами ГКГС II класса. В результате цитозольные белки попадают в мембранные везикулы (аутофагосомы), которые сливаются с лизосомами, а цитоплазматические белки протеолитически деградируют. Аутофагия также участвует в уничтожении внутриклеточных микробов, которые заключены в везикулы и доставлены в лизосомы. Некоторые пептиды, полученные из мембранных белков, связываются с молекулами ГКГС II класса. Таким образом, даже вирусы, находящиеся в цитоплазме инфицированных клеток, могут быть источниками белков, которые деградируют до соответствующих размеров, чтобы быть погруженными в сайт молекул ГКГС II класса для презентации. Это один из основных механизмов активации CD4⁺ Т-хелперов (Johansen, Lamark 2020).

Деградация белковых антигенов в везикулах опосредована протеазами эндосом. Наиболее распространенными протеазами эндосом являются катепсины, представляющие собой тиоловые и аспартильные протеазы с широкой субстратной специфичностью. Именно катепсины обеспечивают деградирование пептидов, которые ферментативно обрезаются до необходимого размера для связывания с молекулами ГКГС II класса. Молекулы ГКГС II класса синтезируются в ЭР и транспортируются в эндосомы с ассоциированным белком с инвариантной цепью (Ii), которая занимает пептид-связывающие щели вновь синтезированных молекул ГКГС II класса. α - и β -цепи молекул ГКГС II класса координационно синтезируются и связываются друг с другом в ЭР. Сворачиванию и сборке молекул ГКГС II класса способствуют ЭР-резидентные шапероны, такие как кальнексин (Durgan et al. 2021).

Инвариантные цепи связываются с димерами ГКГС II класса в ЭР, а вновь образованные молекулы ГКГС II класса из транс-сети Гольджи транспортируются в поздние эндосомы и лизосомы, где интернализированные белки подверга-

ются протеолизу. Это также предотвращает перемещение молекул ГКГС II класса на поверхность клетки. Инвариантные цепи представляют собой тример, состоящий из трех субъединиц по 30 кДа, каждая из которых связывает один вновь синтезированный ГКГС $\alpha\beta$ -гетеродимер II класса таким образом, чтобы блокировать пептид-связывающую щель и не допустить встраивание пептида. В результате молекулы ГКГС II класса не могут связываться и представлять пептиды, с которыми они контактируют в ЭР. Везикулы, отпочковывающиеся от транс-Гольджи, содержащие комплекс ГКГС II класса-Ii, транспортируются в лизосомы. Молекулы ГКГС II класса вставляют антигенные пептиды, которые были получены в результате протеолиза эндцитозированных белков в лизосомах, т. е. в этих везикулах происходит формирование комплексов пептид-ГКГС (Admon 2019).

В эндосомных/лизосомальных везикулах Ii под совместным действием протеолитических ферментов и молекул HLA-DM диссоциирует от молекул ГКГС II класса и связывается с доступными пептид-связывающими участками молекул ГКГС II класса. Несмотря на то, что молекулы ГКГС II класса относительно устойчивы к лизосомальным протеазам, молекулы Ii разрушаются здесь же. Те же протеолитические ферменты, генерирующие пептиды из интернализированных белков, таких как катепсины, также действуют на инвариантную цепь, оставляя только 24 аминокислотных остатка, образуя инвариантный пептид для ГКГС II класса (class II-associated invariant chain peptide — CLIP), который находится в пептид-связывающей щели. Ферментативная деградация трансмембранной части и цитозольного остатка предотвращает связывание молекул ГКГС II класса с лизосомальной мембраной, и это позволяет ГКГС-пептиду II класса (и некоторым остаточным ГКГС II класса-CLIP) отпочковываться из кислых деградирующих везикул и выходить на поверхность клетки (Jurewicz, Stem 2019).

Молекула HLA-DM изменяет репертуар представленных пептидов, способствует представлению пептидов, которые с высоким сродством связываются с молекулами ГКГС II класса. Это осуществляется вытеснением CLIP HLA-DM (или H-2M у мышей) и его заменой в лизосомах белками с более высоким сродством. Молекулы HLA-DM не полиморфны и не экспрессируются на поверхности клетки. Молекула DM связывается с молекулами ГКГС II класса в области β -цепи и способствует вытеснению из сайта связывания антигенов с низкой аффинностью. Так происходит облегчение удаления

CLIP и вставка в антиген-связывающий сайт белков с более высоким средством. Пептиды, с высоким средством связывающиеся с молекулами ГКГС, не могут быть вытеснены молекулами DM, что имеет важное значение для отбора антигенов и последующего прочного их связывания с антиген-связывающим сайтом ГКГС II класса и представления их CD4⁺ Т-лимфоцитам. Другая димерная молекула ГКГС II класса DQ связывается с HLA-DM в лизосомах и негативно регулирует функцию DM. DM обеспечивает пептидный обмен только после отделения от DQ. Провоспалительные цитокины, продуцируемые во время инфекции, способствуют экспрессии DM, более эффективному пептидному обмену и презентации антигена, т. е. HLA-DQ функционирует как шаперон для HLA-DM. На этом этапе крупные пептиды связываются с антиген-связывающим сайтом ГКГС II класса, а затем обрезаются протеолитическими ферментами до размеров, необходимых для распознавания Т-лимфоцитами. В результате пептиды, которые вставлены в антиген-связывающий сайт молекул ГКГС II класса на поверхности клетки, обычно имеют длину от 10 до 30 аминокислот (Cresswell 2019; Unanue et al. 2016).

Стабилизированные комплексы пептид-ГКГС II класса экспрессируются на поверхность АПК для их представления и распознавания CD4⁺ Т-клетками. При распознавании комплексов корецептор CD4 играет важную роль, связываясь с неполиморфными участками молекулы ГКГС II класса. Плотность экспрессии молекул ГКГС II класса-пептид регулируется модуляцией деградации системой убиквитин-протеасома. Убиквитин-лигаза E3 (MARCH-1) распознает хвостовую часть молекул ГКГС II класса и способствует их деградации. При развитии инфекционного процесса АПК нейтрализуют экспрессию MARCH-1 и увеличивают количество соответствующих пептидных комплексов ГКГС II класса на поверхности клетки (Kasahara, Flajnik 2019; Stern, Santambrogio 2016; Wieczorek et al. 2017).

Выявлено, что антигенные рецепторы большинства Т-клеток распознают только пептиды, которые им представляют молекулы ГКГС на поверхности АПК. ГКГС представляет собой генетический регион, кодирующий высокополиморфные, кодоминантно экспрессируемые молекулы ГКГС I и II классов. Оба класса молекул ГКГС включают внеклеточный пептид-связывающий участок (щель), неполиморфную иммуноглобулино-подобную область, трансмембранную и цитоплазматическую области. Некоторые полиморфные остатки ГКГС определяют специфичность пептидов, образуя струк-

туры, подобные карманам, которые взаимодействуют с комплементарными остатками связанного пептида, так называемыми якорными остатками. Другие полиморфные остатки ГКГС и некоторые остатки пептида не участвуют в связывании пептидов с молекулами ГКГС, а вместо этого образуют структуру, распознаваемую Т-клетками. Процессинг способствует введению экзогенных белковых антигенов в везикулы АПК и синтезу антигенов в цитозоле, протеолитической деградации этих белков в пептиды, связыванию пептидов с молекулами ГКГС и экспрессии комплексов пептид-ГКГС на поверхности АПК для распознавания их Т-клетками. Белковые антигены для ГКГС I класса образуются в протеасоме. Большая часть этих антигенов синтезируется в цитозоле или попадает в цитозоль из везикул. Эти пептиды доставляются из цитозоля в ЭР с помощью АТФ-зависимого транспортера, ТАР. Стабильные комплексы молекул ГКГС I класса со связанными пептидами перемещаются из ЭР через комплекс Гольджи на поверхность клетки. Специализированные АПК, в основном ДК, могут поглощать инфицированные вирусом или опухолевые клетки и транспортировать их антигены в цитозоль для презентации молекулами ГКГС I класса. Этот процесс, называемый перекрестной презентацией, позволяет ДК инициировать CD8 Т-клеточный ответ (Eggenberger, Tampe 2015; Petrova et al. 2022). Перед помещением белковых антигенов в сайты молекул ГКГС II класса они интернализируются в эндосомы и протеолитически расщепляются лизосомальными и эндосомальными ферментами. Вновь синтезированные молекулы ГКГС II класса, ассоциированные с инвариантной цепью (Ii), транспортируются из ЭР в эндосомальные везикулы. Здесь Ii расщепляется протеолитически, и небольшой пептидный остаток Ii — CLIP удаляется из пептид-связывающей щели молекул ГКГС молекулами DM. Белковые антигены, полученные из внеклеточных белков, связываются с доступной щелью молекулы ГКГС II класса. Тримерный комплекс (ГКГС II класса, α -, β -цепи и пептид) перемещается и экспрессируется на поверхности клетки. Эти пути презентации ГКГС-рестриктированных антигенов гарантируют, что большинство клеток организма тестируются на возможное присутствие чужеродных антигенов. Подобные механизмы гарантируют, что белковые антигены внеклеточно паразитирующих микробов превращаются в молекулы, способные связываться с молекулами ГКГС II класса для распознавания их CD4 Т-хелперами, которые активируют эффек-

торные механизмы и элиминируют внеклеточные антигены (Eggensperger, Tampe 2015; Natajan et al. 2019; Thomas, Tampe 2019).

Т-лимфоциты также могут распознавать и реагировать на антигены с малой молекулярной массой, такие как ионы металлов. Такое распознавание сопровождается феноменом ГКГС-рестрикции, что позволяет использовать никель, бериллий в качестве терапевтических препаратов. Но в ряде случаев это может приводить к патологическим реакциям со стороны Т-лимфоцитов и к развитию реакций гиперчувствительности. Известно несколько вариантов распознавания этих небелковых антигенов ГКГС-рестриктированными CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками. Некоторые химические вещества могут ковалентно модифицировать собственные пептиды или даже сами молекулы ГКГС, создавая измененные молекулы, распознающиеся как чужеродные. А другие химические вещества могут нековалентно связываться с молекулами ГКГС и изменять структуру пептид-связывающего участка. Молекула ГКГС может представлять эти пептиды, которые в норме не могут быть помещены в пептид-связывающий участок, а сами пептид-ГКГС-комплексы рассматриваются как чужеродные. Существуют незначительные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-киллеры (natural killer T — NKT), $\gamma\delta$ Т-клетки), способные распознавать небелковые антигены без участия молекул ГКГС I или II классов. Таким образом, эти популяции являются исключениями из правила, согласно которому Т-клетки могут распознавать только ГКГС-ассоциированные пептиды. NKT-клетки экспрессируют ТКР с очень ограниченным разнообразием. Они распознают антигены липидной и гликолипидной природы и представляются ГКГС-подобной молекулой I класса, CD1 (Keller et al. 2021; Ogg et al. 2019). Существует несколько белков, которые представляются CD1. Вновь синтезированные молекулы CD1 захватывают клеточные липиды и транспортируют их на поверхность клетки. Отсюда CD-1-липидные комплексы интернализируются в эндосомы или лизосомы, где липиды, попавшие в организм из внешней среды, захватываются, а затем образуются новые CD1-липидные комплексы, которые возвращаются на поверхность клетки. Молекулы CD1 приобретают эндоцитозированные липидные антигены в процессе рециркуляции и представляют эти антигены без иммунологической обработки. NKT-клетки, распознающие липидные антигены, играют особую роль в защите макроорганизма от микробных антигенов липидной природы, особенно таких, как микобактерии.

$\gamma\delta$ Т-клетки распознают множество различных типов антигенов, включая некоторые белки и липиды, а также небольшие фосфорилированные молекулы и алкиламины. Эти антигены также не представляются молекулами ГКГС и, соответственно, $\gamma\delta$ Т-клетки не ограничены феноменом ГКГС-рестрикции (Ogg et al. 2019; Zigangirova et al. 2012).

В целом развитие ИО зависит от многих факторов. Так, антигены микробов, находящиеся в разных участках клетки, избирательно вызывают развитие наиболее эффективного Т-клеточного ИО. Молекулы ГКГС определяют иммуногенность белковых антигенов. Белки, образующиеся в результате протеолиза в АПК, с высокой аффинностью связываются с молекулами ГКГС и вызывают самые сильные Т-клеточные ИО. Необходимо учитывать, что большинство Т-клеток распознают только одну или несколько иммунодоминантных линейных аминокислотных последовательностей антигена, чему способствуют протеазы, участвующие в процессинге антигенов. В этой ситуации важно определить структурную основу иммунодоминирования, поскольку это может позволить эффективно использовать ИС с помощью синтетических пептидов, в частности при разработке вакцин. Такой анализ может быть выполнен экспериментально или *in silico*. Синтетические пептиды, содержащие такие эпитопы, могут быть эффективными вакцинами для индуцирования Т-клеточного ответа против вирусных антигенов, экспрессируемых инфицированной клеткой (Awad et al. 2018; Harle et al. 2021). Аналогичным образом, пептиды, продуцируемые мутировавшими генами при раке, анализируют на предмет их способности связываться с молекулами ГКГС I класса у каждого пациента. Те из них, которые связываются с наибольшей аффинностью, стимулируют противоопухолевый иммунитет у этого пациента. Экспрессия определенных аллелей ГКГС II класса определяет способность этого индивидуума реагировать на конкретные антигены. Ig-гены, контролирующие синтез антител, являются генами ГКГС II класса. Они влияют на интенсивность иммунной реакции, поскольку различные молекулы ГКГС II класса, продуцируемые разными аллелями, различаются по своей способности связывать антигенные пептиды и активировать «свои» Т-хелперы. Варианты наследования данного аллеля ГКГС зависят от природы белковых антигенов, связывающихся с молекулой ГКГС, кодируемой этим аллелем. Так, например, если ИС индивидуума экспрессирует молекулы ГКГС II класса,

которые способны распознавать антигены пыльцы амброзии, то такие индивидуумы будут генетически предрасположены к аллергическим реакциям на пыльцу. И, наоборот, у некоторых индивидуумов не удастся получить устойчивый ИО при вакцинировании на поверхностный антиген вируса гепатита В. По-видимому, это связано с тем, что их молекулы HLA не могут распознавать и связывать вакцинные антигены.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

- а. Москалев Александр Витальевич — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных;
- б. Апчел Василий Яковлевич — дизайн исследования, написание статьи, анализ данных;
- в. Никитина Екатерина Александровна — написание статьи, анализ данных.

Author Contributions

- a. Alexander V. Moskalev — conceptualization, manuscript writing, data analysis;
- b. Vasilii Ya. Apchel — research design, editing, data analysis;
- c. Ekaterina A. Nikitina — manuscript writing, data analysis.

References

- Abbas, A. K., Lichtman, A. G., Pillai, Sh. (2022) *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier Publ., 1735 p. (in English)
- Admon, A. (2019) ERAP1 shapes just part of the immunopeptidome. *Human Immunology*, vol. 80, no. 5, pp. 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.03.004> (In English)
- Anderson, D. A., Murphy, K. M., Briseno, C. G. (2018) Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 10, no. 11, article a028613. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028613> (In English)
- Awad, W., Le Nours, J., Kjer-Nielsen, L. et al. (2018) Mucosal-associated invariant T cell receptor recognition of small molecules presented by MR1. *Immunology & Cell Biology*, vol. 96, no. 6, pp. 588–597. <https://doi.org/10.1111/imcb.12017> (In English)
- Blander, J. M. (2018) Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annual Review of Immunology*, vol. 36, pp. 717–753. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055523> (In English)
- Cresswell, P. (2019) A personal retrospective on the mechanisms of antigen processing. *Immunogenetics*, vol. 71, no. 3, pp. 141–160. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-01098-2> (In English)
- Cruz, F. M., Colbert, J. D., Merino, E. et al. (2017) The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. *Annual Review of Immunology*, vol. 35, pp. 149–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055254> (In English)
- Dersh, D., Holly, J., Yewdell, J. W. (2021) A few good peptides: MHC class I-based cancer immunosurveillance and immunoevasion. *Nature Reviews Immunology*, vol. 21, no. 2, pp. 116–128. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0390-6> (In English)
- Durgan, J., Lystad, A. H., Sloan, K. et al. (2021) Non-canonical autophagy drives alternative ATG8 conjugation to phosphatidylserine. *Molecular Cell*, vol. 81, no. 9, pp. 2031–2040.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.020> (In English)
- Eggensperger, S., Tampe, R. (2015) The transporter associated with antigen processing: A key player in adaptive immunity. *Biological Chemistry*, vol. 396, no. 9–10, pp. 1059–1072. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0320> (In English)
- Eisenbarth, S. C. (2019) Dendritic cell subsets in T cell programming: Location dictates function. *Nature Reviews Immunology*, vol. 19, no. 2, pp. 89–103. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0088-1> (In English)
- Gluschko, A., Herb, M., Wiegmann, K. et al. (2018) The β 2 Integrin Mac-1 induces protective LC3-associated phagocytosis of *Listeria monocytogenes*. *Cell Host & Microbe*, vol. 23, no. 3, pp. 324–337.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.018> (In English)
- Harle, G., Kowalski, C., Dubrot, J. et al. (2021) Macroautophagy in lymphatic endothelial cells inhibits T cell-mediated autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 218, no. 6, article e20201776. <https://doi.org/10.1084/jem.20201776> (In English)
- Herb, M., Gluschko, A., Schramm, M. (2020) LC3-associated phagocytosis—the highway to hell for phagocytosed microbes. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 101, pp. 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.04.016> (In English)

- Ibragimov, B. R., Skibo, Yu. V., Abramova, Z. I. (2023) Autofagiya i LC3-assotsirovanniy fagotsitoz: skhodstva i razlichiya [Autophagy and LC3-associated phagocytosis: Similarities and differences]. *Meditsinskaya Immunologiya — Medical Immunology*, vol. 25, no. 2, pp. 233–252. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AAL-2569> (In Russian)
- Johansen, T., Lamark, T. (2020) Selective autophagy: ATG8 family proteins, LIR motifs and cargo receptors. *Journal of Molecular Biology*, vol. 432, no. 1, pp. 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016> (In English)
- Jurewicz, M. M., Stem, L. J. (2019) Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*, vol. 71, no. 3, pp. 171–187. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1095-x> (In English)
- Kasahara, M., Flajnik, M. F. (2019) Origin and evolution of the specialized forms of proteasomes involved in antigen presentation. *Immunogenetics*, vol. 71, no. 3, pp. 171–187. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01105-02> (In English)
- Keller, C. W., Kotur, M. B., Mundt, S. et al. (2021) CYBB/NOX2 in conventional DCs controls T cell encephalitogenicity during neuroinflammation. *Autophagy*, vol. 17, no. 5, pp. 1244–1258. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1756678> (In English)
- Kelly, A., Trowsdale, J. (2019) Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics*, vol. 71, no. 3, pp. 161–170. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1082-2> (In English)
- Lamprinaki, D., Beasy, G., Zhekova, A. et al. (2022) LC3-associated phagocytosis is required for dendritic cell inflammatory cytokine response to gut commensal yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Immunology*, vol. 8, article 1397. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01397> (In English)
- Ligeon, L. A., Pena-Francesch, M., Vanoaica, L. D. et al. (2021) Oxidation inhibits autophagy protein deconjugation from phagosomes to sustain MHC class II restricted antigen presentation. *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, article 1508. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21829-6> (In English)
- Masud, S., Prajsnar, T. K., Torraca, V. et al. (2019) Macrophages target Salmonella by Lc3-associated phagocytosis in a systemic infection model. *Autophagy*, vol. 15, no. 5, pp. 796–812. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569297> (In English)
- Matsuzawa-Ishimoto, Y., Hwang, S., Cadwell, K. (2018) Autophagy and inflammation. *Annual Review of Immunology*, vol. 36, pp. 73–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053253> (In English)
- Munz, C. (2022) Canonical and non-canonical functions of the autophagy machinery in MHC restricted antigen presentation. *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 868888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868888> (In English)
- Murata, S., Takahama, Y., Kasahara, M., Tanaka, K. (2018) The immuno-proteasome and thymoproteasome: Functions, evolution and human disease. *Nature Immunology*, vol. 19, no. 9, pp. 923–931. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0186-z> (In English)
- Natarajan, K., Jiang, J., Margulies, D. H. (2019) Structural aspects of chaperone-mediated peptide loading in the MHC-I antigen presentation pathway. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 54, no. 2, pp. 164–173. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1610352> (In English)
- Ogg, G., Cerundolo, V., McMichael, A. J. (2019) Capturing the antigen landscape: HLA-E, CD1 and MR1. *Current Opinion in Immunology*, vol. 59, pp. 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.07.006> (In English)
- Perrin, P., Jongasma, M. L., Neefjes, J., Berlin, I. (2019) The labyrinth unfolds: architectural rearrangements of the endolysosomal system in antigen-presenting cells. *Current Opinion in Immunology*, vol. 58, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.12.004> (In English)
- Petersdorf, E. W., O’Hugin, C. (2019) The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Human Immunology*, vol. 80, no. 1, pp. 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.10.002> (In English)
- Petrova, N. V., Emelyanova, A. G., Kovalchuk, A. L., Tarasov, S. A. (2022) Rol’ molekul MHC I i II v antibakterial’nom immunitete i lechenii bakterial’nykh infektsiy [Role of MHC class I and class II molecules in antibacterial immunity and treatment of bacterial diseases]. *Antibiotiki i khimioterapiya — Antibiotics and Chemotherapy*, vol. 67, no. 7–8, pp. 70–79. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81> (In Russian)
- Rossjohn, J., Gras, S., Miles, J. J. et al. (2015) T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annual Review of Immunology*, vol. 33, pp. 169–200. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112334> (In English)
- Stern, L. J., Santambrogio, L. (2016) The melting pot of the MHC II peptidome. *Current Opinion in Immunology*, vol. 40, pp. 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.03.004> (In English)
- Thomas, C., Tampe, R. (2019) MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Current Opinion in Immunology*, vol. 58, pp. 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.01.001> (In English)
- Unanue, E. R., Turk, V., Neefjes, J. (2016) Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 34, pp. 265–297. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055420> (In English)
- Vorobyeva, N. V. (2023) Neytrofilny — atipichnye antigenprezentiruyuschie kletki [Neutrophils are atypical antigen-presenting cells]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*, vol. 78, no. 3, pp. 55–63. <https://doi.org/10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8> (In Russian)

- Wieczorek, M., Abualrous, E. T., Sticht, J. et al. (2017) Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. *Frontiers in Immunology*, vol. 8, article 292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292> (In English)
- Zenkov, N. K., Chegushkov, A. V., Kozhin, P. M. et al. (2019) Autofagiya kak mekhanizm zashchity pri okislitel'nom stresse [Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress]. *Byulleten sibirskoj meditsiny — Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 195–214. <https://doi.org/0.20538/1682-0363-2019-2-195-214> (In Russian)
- Zigangirova, N. A., Nesterenko, L. N., Tiganova, I. G., Kost, E. A. (2012) Regulyatornaya rol' sistemy sekretsii III tipa gramotritsatel'nykh bakterij v razviti khronicheskogo vospalitel'nogo protsessa [The role of type-three secretion system of the gram-negative bacteria in regulation of chronic infection]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya — Molecular genetics, Microbiology and Virology*, no. 3, pp. 3–13. (In Russian)