

УДК: 615.277.3:615.322:47.9

DOI:10.14427/jipai.2025.2.81

Роль главного комплекса гистосовместимости в распознавании чужеродных антигенов и развитии адаптивного иммунного ответа (обзор литературы)

А.В. Москалёв¹, Б.Ю. Гумилевский¹, А.В. Жестков², М.О. Золотов³, В.В. Кулагина²¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург² Медицинский университет "Реавиз", Самара³ Самарский государственный медицинский университет, Самара

The main histocompatibility complex in the recognition of foreign antigens and the development of an adaptive immune response

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, A.V. Zhestkov², M.O. Zolotov³, V.V. Kulagina²¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia² Medical University Reaviz, Samara, Russia³ Samara State Medical University, Samara, Russia

Аннотация

В статье рассматриваются современные данные, отражающие биологические эффекты главного комплекса гистосовместимости в распознавании чужеродных антигенов и особенностях развития адаптивного иммунного ответа. Антигенпрезентирующие клетки, используя механизм перекрёстной презентации, отбирают образцы из внеклеточной среды и представляют их молекулам главного комплекса гистосовместимости. Идентификация сайтов загрузки пептидов во время перекрёстной презентации является ключевым механизмом. Мономорфная консервативная молекула MR1, в отличие от других молекул, представляет небольшие органические молекулы. Комплексы MR1-антиген распознаются инвариантным T-клеточным рецептором. В представлении антигенов важная роль принадлежит субпопуляциям классических дендритных клеток 1-го и 2-го типов, а также плазматодным дендритным клеткам, которые функционируют под контролем множественных факторов транскрипции, экспрессируемых в уникальных комбинациях.

Ключевые слова

Антигены, антигенпрезентирующие клетки, главный комплекс гистосовместимости, лимфоциты, дендритные клетки.

Введение

Благодаря современным иммунологическим и генетическим исследованиям появляется всё больше данных об особенностях развития ре-

Summary

Contemporary data reflecting the biological effects of the main histocompatibility complex in the recognition of foreign antigens and the features of the development of an adaptive immune response are considered in this article. Antigen-presenting cells, using a cross-presentation mechanism, take samples from the extracellular environment and present them to the molecules of the major histocompatibility complex. Therefore, the identification of peptide download sites during cross-presentation is a key mechanism. The monomorphic conserved MR1 molecule, unlike others, is a small organic molecule. MR1-antigen complexes are recognized by the invariant T-cell receptor. In the presentation of antigens, an important role belongs to subpopulations of classical dendritic cells of types 1 and 2, as well as plasmacytoid dendritic cells, which function under the control of multiple transcription factors expressed in unique combinations.

Keywords

Antigens, antigen-presenting cells, the main histocompatibility complex, lymphocytes, dendritic cells.

акций врождённого и адаптивного иммунного ответа (ИО). Установлено, что распознавание антигенов – многогранный процесс, в котором участвуют многие клеточные и гуморальные

факторы иммунной системы. От их функциональных особенностей зависит эффективность элиминации патогенов. Важнейшая роль в представлении антигена, его распознавании и развитии последующих реакций адаптивного ИО, его эффективности принадлежит главному комплексу гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС). Молекулы МНС человека носят название человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA – human leukocyte antigen). Основой эффективного ИО являются антигенпрезентирующие клетки (antigen-presenting cells – APC) и факторы, обеспечивающие их активность. Поэтому представляется чрезвычайно интересным рассмотреть организацию МНС и его роль в сложных реакциях представления различных по природе антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Цель исследования – на основании данных научной литературы изучить биологические эффекты молекул МНС и их роль в распознавании антигенов.

Презентация антигена

После проникновения патогенов в организм происходит их распознавание и захват фагоцитами и транспортировка в периферические органы иммунной системы. Т-лимфоциты могут взаимодействовать с антигенами, которые расположены внутри клеток. Это резко контрастирует с В-лимфоцитами, антигенные рецепторы которых и секретируемые антитела распознают интактные и растворимые микробные антигены. Распознавание антигенов осуществляют CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки совместно со специализированными белками МНС [1] (таблица 1).

Молекулы МНС играют важнейшую роль в представлении экзогенных антигенов CD4⁺ Т-лимфоцитам, а эндогенных – CD8⁺ Т-клеткам.

Большинство Т-лимфоцитов распознают только короткие пептиды, в то время как В-клетки могут распознавать интактные свёрнутые белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды и низкомолекулярные химические вещества. В результате Т-клеточный ИО обычно индуцируется чужеродными белковыми антигенами, тогда как гуморальный ИО индуцируется как белковыми, так и небелковыми. Однако некоторые Т-клетки приобрели способность распознавать такие молекулы химических веществ как урушиол ядовитого плюща (органическая смесь токсинов с аллергенными свойствами), β-лактамы антибиотики и ионы металлов (никель и бериллий) [2].

Антигены транспортируются в лимфе APC, в первую очередь дендритными клетками (dendritic cells – DC). Различают классические, плазмоцитоподобные и моноцитарные DC. Обычные (классические) DC (kDC) делятся на две группы: kDC1 и kDC2. kDC1 эффективны при переносе антигенов из везикул в цитозоль, при этом антигены представляются молекулами МНС I класса CD8⁺ Т-клеткам. А kDC2 представляют захваченные антигены CD4⁺ Т-клеткам. Плазмоцитоподобные DC являются основным источником интерферонов (interferons – IFN) I типа, а также могут захватывать антигены периферической крови и транспортировать их в селезёнку. Моноцитарные DC развиваются из моноцитов при воспалительных процессах, но их роль в ИО пока не ясна. Клетки Лангерганса связаны с тканевыми резидентными макрофагами и вероятно, что их функции аналогичны функциям kDC2 [3].

Тканевые резидентные kDC экспрессируют многочисленные лектиновые рецепторы С-типа, адсорбирующие микроорганизмы путём эндоцитоза, перерабатывают их и помещают пептиды в сайты связывания молекул МНС. Кроме того,

Таблица 1. Особенности распознавания антигенов Т-лимфоцитами, представленных молекулами МНС

Характеристика антигенов, распознаваемых Т-клетками	Объяснение
Большинство Т-лимфоцитов распознают белковые молекулы	Только белки связываются с молекулами МНС
Пептиды должны иметь линейную структуру	Т-клетки распознают линейные пептиды, а не конформационные детерминанты белковых антигенов
Т-лимфоциты распознают клеточно-ассоциированные и нерастворимые антигены	Большинство Т-клеток распознают антигены в комплексе пептид-МНС, экспрессируемые на поверхности клеток
CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки распознают экзогенные антигены, попавшие в везикулы и антигены, присутствующие в цитозоле	Молекулы МНС II класса представляют пептиды, которые протеолитически расщепляются в везикулах APC. Молекулы МНС I класса представляют цитозольные белки, которые расщепляются цитозольными протеасомами

Примечание: APC – antigen-presenting cells, антиген-презентирующие клетки; МНС – the main histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости.

DC могут поглощать антигены, находящиеся в жидкой фазе, путём пиноцитоза [4].

DC активируются микробными продуктами, что способствует их созреванию и транспортировке захваченных антигенов в дренирующие лимфатические узлы для представления Т-лимфоцитам. Активированные DC, как и «наивные» Т-клетки, экспрессируют CCR7 хемокиновый рецептор. С CCR7 связываются хемокины CCL19 и CCL21, основная функция которых – привлечение в Т-клеточные зоны лимфатических узлов DC. kDC также стимулируют регуляторные Т-лимфоциты, основной функцией которых является индукция толерантности, что обеспечивает защиту от гиперергических реакций иммунитета и предотвращает развитие

аутоиммунных заболеваний [1,5]. Несмотря на то, что DC играют решающую роль в иницировании ИО Т-клетками, другие типы клеток также являются важными APC (таблица 2) [6].

Все ядродержащие клетки представляют цитозольные белки цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам (cytotoxic T-lymphocytes – CTL). Также CTL могут распознавать фагоцитированные микроорганизмы, если они или их фрагменты находятся в цитозоле.

Эндотелиальные, мезенхимальные и некоторые эпителиальные клетки экспрессируют молекулы МНС II класса и таким образом представляют антигены CD4⁺ лимфоцитам. Однако большинство из них не экспрессируют костимулирующие молекулы, поэтому они неэффек-

Таблица 2. Свойства и функции антиген-презентирующих клеток

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

Примечание: IFN- γ – Interferon- γ (интерферон γ); IL-4 – interleukin-4 (интерлейкин 4); LPS – lipopolysaccharide (лимфополисахарид); МНС – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости).

тивны в переработке белков для их вставки в антигенсвязывающие сайты молекул МНС. Эпителиальные клетки тимуса конститутивно экспрессируют молекулы МНС и играют важнейшую роль в представлении комплексов МНС-пептид созревающим Т-клеткам в тимусе [7].

Гены молекул главного комплекса гистосовместимости

У человека МНС расположен на коротком плече хромосомы 6 и занимает большой сегмент дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), простирающийся примерно на 3500 кб (килобаза; 1 кб = 1000 нуклеотидов в РНК и одноцепочечной ДНК или пар нуклеотидов (п.н.) в двухцепочечной ДНК). Лocus МНС простирается примерно на 4 См (сантиморгана – единица измерения генетической связи). Это означает, что на кроссинговеры внутри МНС приходится примерно 4% мейозов.

Гены HLA I и II являются наиболее полиморфными в геноме человека. Это обеспечивает защиту от практически неограниченного разнообразия антигенов. Эволюция аллелей МНС является непрерывным процессом, который обеспечивается конверсией генов, включающей копирование нуклеотидных последовательностей из одной аллели в другую во время мейоза. Однако механизмы, управляющие этим процессом, неизвестны [8-9].

У человека молекулы МНС I класса закодированы в трёх генах: *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*. МНС II класса тоже расположены в трёх генах: *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*. Молекула МНС II класса состоит из гетеродимерных α и β полипептидов. Лocusы *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 МНС тесно связаны, так что гаплотипы наследуются в блоке, а индивидуумы обычно экспрессируют все аллели МНС в двух гаплотипах [10].

Экспрессия молекул МНС усиливается цитокинами. Конститутивную экспрессию молекул МНС I класса усиливают IFN- α , - β и - γ . В-лимфоциты конститутивно экспрессируют молекулы МНС II класса, а экспрессия молекул МНС II класса другими APC и другими неиммунными клетками регулируется IFN- γ [11].

Цитокины, стимулируя экспрессию молекул МНС, активируют транскрипцию генов МНС I и II классов. Это опосредовано связыванием активированного провоспалительными цитокинами

транскрипционного фактора в промоторных областях генов МНС. Может быть несколько транскрипционных факторов, которые вместе с белковой молекулой активатором транскрипции молекул МНС II класса (МНС class II transactivator – СИТА) формируют комплекс, связывающийся с промотором, что в итоге способствует эффективной транскрипции гена. Мутации в СИТА или в ассоциированном транскрипционном факторе идентифицированы как одна из причин развития иммунодефицитных состояний человека (синдром «голых» лимфоцитов).

Регуляция экспрессии молекул белков, участвующих в презентации антигена, осуществляется координировано. Так, IFN- γ усиливает транскрипцию нескольких генов, продукты которых необходимы для сборки молекул МНС. Например, транспортёр, связанный с процессингом антигена (transporter associated with antigen processing – ТАР), а также некоторые из субъединиц протеасом. Кроме транскрипционной регуляции, уровень экспрессии молекул МНС II класса контролируется уровнем убиквитин-зависимой деградации [12].

Строение молекул МНС

Каждая молекула МНС (таблица 3) имеет внеклеточный пептид-связывающий сайт (щель), за которым следует иммуноглобулиноподобный (Ig) домен, а также трансмембранный и цитоплазматический домены. Несмотря на структурные различия, трёхмерные молекулы МНС I и II классов схожи. Полиморфные аминокислотные остатки (а.о.) молекул МНС расположены в пептид-связывающей щели или бороздке. Этот участок образуется в результате сворачивания терминально расположенных аминокислот, кодируемых МНС, и состоит из парных спиралей, образующих стенки щели. Полиморфные остатки представляют собой аминокислоты, варьирующие между различными аллелями МНС, и расположены на дне и стенках пептид-связывающего участка, куда встраиваются пептиды для представления Т-лимфоцитам. Благодаря вариативности аминокислот этой области, молекулы МНС связывают и представляют разнообразные пептиды.

Молекулы МНС I класса состоят из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: кодируемой тяжёлой цепи α (от 44 до 47 kD) и не кодируемой субъединицы 12 kD – β 2-микроглобулина [13,14]. Большая часть α -цепи расположена внеклеточно, короткий гидрофобный участок закреплён в плазматической мембране, а карбоксиконцевые остатки расположены в цитоплаз-

Таблица 3. Особенности молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов

Характерные признаки	МНС I класса	МНС II класса
Полипептидные цепи	α и β_2 -микроглобулин	α и β
Местонахождение полиморфных остатков	$\alpha 1$ и $\alpha 2$ домены	$\beta > \alpha 1$ домены
Сайт связывания Т-клеточного корецептора	CD8 связывается преимущественно с $\alpha 3$ -доменом	CD4 связывается с сайтом, образованным участками $\alpha 2$ и $\beta 2$ доменов
Размер пептид-связывающей щели	Пептиды из 8-11 а.о.	Пептиды с 10-30 а.о. и более
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

HLA – Human leukocyte antigens (антигены лейкоцитов человека)

ме. Аминоконцевые сегменты $\alpha 1$ и $\alpha 2$ α -цепей, каждый длиной около 90 а.о., взаимодействуют, образуя платформу из восьмицепочечного антипараллельного β -складчатого листа, поддерживающего две параллельные нити спирали. При этом образуется пептид-связывающий участок (щель), вмещающий пептиды размером от 8 до 11 аминокислот. Нативные глобулярные белки должны быть преобразованы во фрагменты, имеющие не более 11 аминокислот и вытянутую линейную структуру для их распознавания CD8+ лимфоцитами. Полиморфные остатки молекул МНС I класса вносят существенный вклад в вариабельность аллелей МНС I класса, что расширяет спектр возможностей связывания антигенов [15].

$\beta 2$ -микроглобулин, лёгкая цепь молекул МНС I класса, кодируется геном вне МНС. Он нековалентно взаимодействует с доменом $\alpha 3$ α -цепи. Как и $\alpha 3$ -сегмент, $\beta 2$ -микроглобулин структурно гомологичен Ig-домену и является инвариантным среди всех молекул МНС I класса. На карбокси-концевом сегменте $\alpha 3$ находится участок примерно из 25 гидрофобных аминокислот, пересекающий липидный бислой плазматической мембраны. Сразу после этого в цитоплазме располагается примерно 30 а.о., взаимодействующих с фосфолипидами внутренней створки липидного бислоя и закрепляющих молекулу МНС в плазматической мембране. Сегмент $\alpha 3$ α -цепи образует складку в Ig-домене, аминокислотная последовательность которой является самой консервативной среди всех молекул МНС I класса. Именно в этом сегменте находится большая часть сайта связывания CD8+ лимфоцитов, в котором также принимает участие небольшая часть неполиморфной C-концевой части $\alpha 2$ -домена $\beta 2$ -микроглобулина [16].

Только полностью собранная молекула МНС I класса, состоящая из α -цепи, $\beta 2$ -микроглобулина и связанного пептида, может стабильно экспрессироваться на поверхности клеток. Сформиро-

вавшиеся в цитозоле нестабильные комплексы разрушаются. Большинство индивидуумов гетерозиготны по генам МНС и, следовательно, на каждой клетке экспрессируется шесть различных молекул МНС I класса [17].

В отличие от молекул МНС I класса, гены молекул МНС II класса полиморфны и расположены в локусе МНС. Аминоконцевые $\alpha 1$ и $\beta 1$ сегменты молекул МНС II класса взаимодействуют, образуя пептид-связывающую щель (сайт), которая структурно похожа на щель (сайт) молекул МНС I класса. Полиморфные участки цепей расположены в $\alpha 1$ и $\beta 1$ сегментах, внутри и вокруг пептид-связывающего участка.

Наиболее полиморфными являются участки $\beta 3$ -цепи МНС II класса. В связывающий участок могут встраиваться от 10 до 30 аминокислот. Сегменты молекул $\alpha 2$ - и $\beta 2$ -цепей МНС II класса свёрнуты в Ig-домены и являются неполиморфными (различия между аллелями конкретного гена МНС II класса отсутствуют). Карбокси-концевые остатки $\alpha 2$ и $\beta 2$ сегментов продолжают короткими соединительными областями, за которыми следуют около 25 гидрофобных трансмембранных а.о. и коротких гидрофильных цитоплазматических остатков. Полностью собранная молекула МНС II класса представляет собой тример, состоящий из одной α -цепи, $\beta 2$ -микроглобулина и связанного антигенного пептида. Для стабильной экспрессии молекул МНС II класса на поверхности клеток тоже необходимо присутствие всех трёх компонентов комплекса [9,10].

Образование комплексов пептид-МНС

Использование рентгенокристаллографического анализа пептид-МНС-комплексов дало окончательную информацию о том, как пептиды встраиваются в сайты молекул МНС. Это было использовано для создания компьютерных алгоритмов, дающих информацию об эффективности

связывания любого белка с молекулами МНС. Теоретически это может быть использовано для разработки вакцин [18].

Каждая молекула МНС I и II классов имеет один сайт (щель) для связывания антигена. При этом молекулы МНС неспецифичны и могут связывать любые из множества различных пептидных антигенов. В эксперименте подтверждено, что различные пептиды конкурируют друг с другом за презентацию [2,15,17]. Оптимальная величина пептидов, связывающихся с молекулами МНС II класса – от 12 до 16 аминокислот. Причём а.о. должны обеспечивать оптимальные комплементарные взаимодействия пептида и молекулы МНС, а участки антигенов, связывающихся с молекулами МНС, отличаться от участков, распознаваемых Т-клетками [19].

Сборка молекул МНС и пептидов происходит в цитозоле клеток с очень медленной скоростью. При этом большинство пептид-МНС-комплексов стабильны и имеют длительный период полураспада (от нескольких часов до многих дней). Медленная скорость диссоциации гарантирует, что молекула МНС будет экспрессировать пептид достаточно долго, что увеличивает вероятность распознавания его Т-клеткой. Было установлено, что всего около 100 комплексов (менее 0,1% от общего числа молекул II класса, экспрессированных на поверхности APC) могут инициировать специфический ответ Т-клеток [20].

Большинство β -цепей молекул МНС содержат участки, связывающие а.о. пептидов. Молекулы МНС I класса имеют гидрофобные участки, распознающие одну из аминокислот – валин, изолейцин, лейцин или метионин на С-концевом участке пептида. Однако некоторые С-концевые участки молекул МНС I класса тропны с высокой аффинностью к а.о. лизина или аргинина. Кроме того, другие а.о. могут содержать цепи, которые помещаются в определённые карманы сайта и связываются с комплементарными аминокислотами. Остатки пептида, помещённые в карманы МНС, вносят наибольший вклад в его закрепление в сайте молекулы МНС.

Молекулы МНС связывают только линейные пептиды. Для преобразования крупных белковых молекул со сложной пространственной структурой в линейные в организме функционирует особый механизм – процессинг антигенов. Процессинг происходит в протеосомах цитозоля. После формирования линейных пептидов они или транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ER) для связывания с МНС I класса, или направляются в лизосомы для образования

комплекса с молекулами МНС II класса [21]. Протеолиз белков является ключевым процессом в сборке молекул МНС (таблица 4).

Протеасомы представляют собой большие мультибелковые ферментные комплексы с широким спектром протеолитической активности. Они обнаруживаются в цитоплазме и ядрах большинства клеток. Основная их функция – разрушение белков путём ковалентного сцепления нескольких копий убиквитина. Белки, связанные с четырьмя и более молекулами убиквитина, распознаются протеасомой. Перед разрушением белка внутри протеасомы молекулы убиквитина удаляются.

Бактериальные антигены также могут быть переработаны в протеосомах. Например, после фагоцитоза *Listeria monocytogenes* могут повреждать мембраны фагосом, из-за чего микроорганизмы и их антигены проникают в цитозоль [22].

Некоторые бактерии имеют системы секреции III типа, которые обеспечивают транспортировку бактериальных белков в цитозоль. Многочисленные патогены, например, *Yersinia pestis*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae* и *Chlamydia* транспортируют сигнальные белки в цитозоль хозяина, что снижает эффективность иммунологических реакций [23,24].

Антигены, экспрессированные на поверхности инфицированных клеток, представляются DC перекрёстной презентацией или праймингом. В этом процессе APC захватывают инфицированные клетки или их антигены и помещают в везикулы. Везикулы сливаются с ER и белки транспортируются в цитозоль. Некоторые типы белков, обнаруживаемые в повреждённых клетках и опухолях, также разрушаются в протеосомах и могут быть элиминированы Т-лимфоцитами [25,26].

Основная функция протеасом – участие в презентации антигена. Существует два типа протеасом со специализированными функциями. Иммупротеасомы присутствуют в APC. Они содержат три уникальные каталитические субъединицы ($\beta 1i$, $\beta 2i$ и $\beta 5i$), их образование способствует изменению субстратной специфичности протеасомы, а IFN- γ усиливает экспрессию этих трёх субъединиц. Иммупротеасомы играют важную роль в генерации молекул из чужеродных белков, которые стимулируют CD8⁺ Т-клетки.

Второй тип протеасом – тимопротеасома, присутствует в эпителиальных клетках тимуса. Тимопротеасома содержит уникальную субъединицу – $\beta 5t$, которая способствует образованию пептидов, связывающихся с молекулами МНС I класса с низкой аффинностью. Эти пептиды являются производными собственных белков,

Таблица 4. Сравнительная характеристика путей процессинга и презентации антигенов молекулами МНС I и II классов

Свойство/признак	Путь МНС I класса	Путь МНС II класса
Состав стабильного пептид-МНС-комплекса	Полиморфные α -цепи, β 2-микροглобулин, белок	Полиморфные α - и β -цепи, белок
Типы APC	Все ядродержащие клетки	DC, мононуклеарные фагоциты, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки тимуса
Субпопуляции Т-лимфоцитов	CD8 ⁺	CD4 ⁺
Участки деградации антигена	Протеасомы	Эндосомы, лизосомы
Источник антигенов	Цитозольные белки (обычно синтезируются в клетке; могут попадать в цитозоль из фагосом); а также ядерные и мембранные белки	Эндосомальные и лизосомальные белки (в основном интернализуемые из внеклеточной среды)
Ферменты, ответственные за деградацию белка	B1, β 2, β 5 субъединицы протеасом	Эндосомальные и лизосомальные белки (в основном интернализуемые из внеклеточной среды)
Сайт пептидной загрузки МНС	ER	Эндосомы/лизосомы
Молекулы, участвующие в транспорте пептидов и загрузке молекул МНС	Тапасин, транспортёр, ассоциированный с процессингом антигена	Инвариантная цепь, DM

APCs – Antigen-presenting cells (антиген-презентирующие клетки); ER, – endoplasmic reticulum (эндоплазматический ретикулум); МНС – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости); TAP – transporter associated with antigen processing (транспортёр, связанный с презентацией антигена)

их низкоаффинное связывание важно для процесса положительного отбора. При отсутствии β 5т субъединицы CD8⁺ Т-клетки не созревают [27,28].

В ER пептиды связываются с молекулами МНС I класса и димером TAP через тапасин, который имеет сродство к «пустым» молекулам МНС I класса. Тапасин является частью пептид-нагруженного (мембранно-белкового) комплекса. Так, тиолоксидоредуктаза (ERp57) может разрушать и изменять дисульфидные связи в белках и люминальном шапероне ER – кальретикулине. Внутри этого комплекса тапасин образует стабильный дисульфидно-связанный гетеродимер с ERp57, который транспортируется TAP к молекулам МНС I класса, ожидающим «свой» антиген [29].

Синтез и сборка молекул МНС I класса – многоступенчатый процесс, в котором связывание пептидов играет ключевую роль. α -цепи МНС I класса и β 2-микροглобулин синтезируются в ER. Соответствующему сворачиванию зарождающихся α -цепей способствуют белки-шапероны, такие как мембранный кальнексин. В ER вновь образованные «пустые» димеры МНС I класса остаются связанными с пептидно-нагруженным комплексом.

Пептиды, которые попадают в ER с помощью TAP и пептиды, образующиеся в ER (мембран-

ные сигнальные пептиды или секретируемые белки), обрезаются до соответствующего размера ER-ассоциированной аминопептидазой (ER-associated aminopeptidase – ERAP). Затем пептид вставляется в сайт соседней молекулы МНС I класса. Пептидно-нагруженный комплекс не только доставляет пептиды, но и отбирает те из них, которые могут связываться с молекулами МНС I класса. По сути, это механизм контроля качества отбора антигенов.

После того, как молекулы МНС I класса загружаются пептидом, они теряют сродство к тапасину, высвобождаются, могут выйти из ER и транспортироваться на поверхность клетки. В отсутствие связанного пептида многие из новообразованных димеров β 2-микροглобулинов нестабильны и не могут эффективно транспортироваться из ER в комплекс Гольджи. Эти «пустые» комплексы МНС I класса транспортируются в цитозоль и выводятся путём протеасомального расщепления. Этот процесс называется ER-ассоциированной деградацией, но фактическая деградация происходит в протеасомах.

Пептиды связываются с молекулами МНС I класса во время их транспортировки в ER с помощью TAP. Стабильные комплексы МНС I

класса-пептид из ER направляются шаперонами через комплекс Гольджи на поверхность клетки в экзоцитарных везикулах. Некоторые вирусы и опухоли приобрели механизмы, препятствующие сборке и нагрузке пептидами молекул МНС I класса [30-32].

Пептид-связывающие участки молекул МНС II класса в ER блокируются инвариантной цепью белка, что препятствует образованию комплекса МНС II-пептид. Большинство белковых антигенов для молекул МНС II класса поглощаются и перевариваются в эндосомах и лизосомах APC. Белки, попадающие в везикулы, чаще всего являются внеклеточными, но могут быть и белками клеточной поверхности. Мембраносвязанные, везикулярные или цитозольные внутриклеточные белки в процессе аутофагии включаются в аутофагосомы. С помощью лектиновых рецепторов DC и макрофаги распознают универсальные структуры микроорганизмов, а с помощью рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и субкомпонента комплемента они эффективно связываются и интернализируются.

После интернализации антигены локализуются во внутриклеточных мембранных везикулах – эндосомах. Эндосомальный путь внутриклеточного белкового трафика контактирует с лизосомами. 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 МНС II класса и могут перерабатываться, а не секретироваться [33,34].

Цитоплазматические и мембранные белки в результате аутофагии представляются молекулами МНС II класса. В результате цитозольные белки попадают в мембранные везикулы (аутофагосомы), которые сливаются с лизосомами, а цитоплазматические белки протеолитически деградируют. Кроме собственных белков, в процессе аутофагии происходит уничтожение внутриклеточных патогенов, которые заключены в везикулы и доставлены в лизосомы. Таким образом, даже вирусные белки могут быть представлены CD4⁺ лимфоцитам [35].

Деградация белковых антигенов в везикулах опосредована протеазами эндосом. Наиболее распространённые протеазы – катепсины – тиоловые и аспартильные протеазы с широкой субстратной специфичностью. Катепсины обеспечивают разрушение пептидов до размеров, оптимальных для связывания с МНС II класса.

α - и β -цепи молекул МНС II класса координатно синтезируются и связываются друг с другом в ER. Сворачиванию и сборке молекул МНС II класса способствуют ER-резидентные шапероны (например, кальнексин) [36].

Инвариантные цепи связываются с димерами МНС II класса в ER, а вновь образованные молекулы МНС II класса из транс-сети Гольджи транспортируются в поздние эндосомы и лизосомы. Ii – тример, состоящий из трёх субъединиц по 30 kDa, который связывает молекулы МНС II класса и препятствует их взаимодействию с другими пептидами в ER [37].

В эндосомных/лизосомальных везикулах Ii под совместным действием протеолитических ферментов и молекул HLA-DM диссоциирует от молекул МНС II класса. Молекулы HLA-DM не полиморфны и не экспрессируются на поверхности клетки.

Катепсины также действуют на инвариантную цепь, оставляя только 24-аминокислотный остаток, образуя инвариантный пептид для МНС 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 МНС II класса с лизосомальной мембраной, что позволяет МНС-пептиду II класса (и некоторым остаточным МНС класса II-CLIP) выходить на поверхность клетки [5,38].

Молекула DM связывается с молекулами МНС II класса в области β -цепи и способствует вытеснению CLIP из сайта-связывания антигенов с целью дальнейшего присоединения белковых молекул с более высоким сродством.

Другая димерная молекула МНС 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 способствуют экспрессии DM, более эффективному пептидному обмену и презентации антигена, т. е. HLA-DQ функционирует как шаперон для HLA-DM. Крупные пептиды связываются с антиген-связывающим сайтом МНС II класса, а затем обрезаются протеолитическими ферментами [8,12].

Плотность экспрессии молекул МНС II класса-пептид регулируется модуляцией деградации системой убиквитин-протеасома. Мембраносвязанная убиквитин-лигаза E3 (membrane associated ring-CH-type finger 1- MARCH-1) распознаёт хвостовую часть молекул МНС II класса и способствует их деградации. Во время иммунного от-

вета на патогены APC нейтрализуют экспрессию MARCH-1, что приводит к увеличению числа пептидных комплексов МНС II класса на поверхности клетки. Кроме того, MARCH-1 одновременно является и ключевым ингибитором бактериальных эндотоксинов, а также обеспечивают переход моноцитов из LybC^{hi} в $\text{LybC}^{\text{+/-}}$ нейтрализуя тем самым воспалительные реакции, вызванные механизмами врождённого ИО [7,10,13].

Заключение

Развитие ИО зависит от многих факторов. Важно 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. Это позволит эффективно использовать синтетические пептиды при разработке вакцин. Синтетические пептиды, содержащие такие эпитопы, могут быть эффективными вакцинами для индуцирования Т-клеточного ответа против вирусных антигенов, экспрессируемых инфицированной клеткой [18,39].

Экспрессия определённых аллелей МНС II класса определяет способность индивидуума реагировать на конкретные антигены. Например, если иммунная система индивидуума экспресси-

рует молекулы МНС II класса, которые способны распознавать антигены пыльцы амброзии, то такие индивидуумы будут генетически предрасположены к аллергическим реакциям на пыльцу. Наоборот, у некоторых индивидуумов не удаётся получить устойчивый ИО при вакцинировании на поверхностный антиген вируса гепатита В, что, скорее всего, связано с тем, что молекулы HLA не могут распознавать и связывать вакцинные антигены [40,41].

Также установлено, что существуют незначительные субпопуляции Т-лимфоцитов, (Т-киллеры (natural killer T – NKT), $\gamma\delta\text{T}$ -клетки), которые способны распознавать небелковые антигены без участия молекул МНС I или II классов. NKT-клетки, распознающие липидные антигены, играют особую роль в защите макроорганизма от микробных антигенов липидной природы, особенно таких, как микобактерии. $\gamma\delta\text{T}$ -клетки распознают множество различных типов антигенов, включая некоторые белки и липиды, а также небольшие фосфорилированные молекулы и алкиламины. Эти антигены также не представляются молекулами МНС и, соответственно, $\gamma\delta\text{T}$ -клетки не ограничены феноменом МНС-рестрикции. Не установлено, требуется ли какой-то определённый тип клеток или система представления антигенов этим субпопуляциям клеток [42,43].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Rosjohn J., Gras S., Miles J.J., et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:169-200. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112334
- Petersdorf E.W., O'hUigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Hum Immunol.* 2019;80(1):67-78. doi: 10.1016/j.humimm.2018.10.002
- Anderson D.A., Murphy K.M., Briseno C.G. Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(11):a028613. doi: 10.1101/cshperspect.a028613
- Воробьёва Н.В. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки. *Вестник московского университета, сер. Биология.* 2023;78(3):55-63. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8
- Jurewicz M.M., Stern L.J. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics.* 2019;71(3):171-187. doi: 10.1007/s00251-018-1095-x
- Kelly A., Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* 2019;71(3):161-170. doi: 10.1007/s00251-018-1082-2.
- Wieczorek M., Abualrous E.T., Sticht J., et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol.* 2017;(8):292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292
- Unanue E.R., Turk V., Neeffes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:265-297. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055420
- Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Ковальчук А.Л., и др. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(7-8):70-79. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81
- Stern L.J., Santambrogio L. The melting pot of the MHC II peptidome. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:70-77. doi: 10.1016/j.coi.2016.03.004
- Cruz F.M., Colbert J.D., Merino E., et al. The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:149-176. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055254
- Cresswell P. A personal retrospective on the mechanisms of antigen processing. *Immunogenetics.* 2019;71(3):141-160. doi: 10.1007/s00251-018-01098-2
- Kasahara M., Flajnik M.F. Origin and evolution of the specialized forms of proteasomes involved in antigen presentation. *Immunogenetics.* 2019;71(3):171-187. doi: 10.1007/s00251-019-01105-02
- Dersh D., Holly J., Yewdell J.W. A few good peptides: MHC class I-based cancer immunosurveillance and immunoevasion. *Nat.Rev. Immunol.* 2021;21(2):116-128. doi: 10.1038/s41577-020-0390-6
- Natarajan K., Jiang J., Margulies D.H. Structural aspects of chaperone-mediated peptide loading in the MHC-I antigen

- presentation pathway. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54(2):164-173. doi: 10.1080/10409238.2019.1610352
16. Eggenberger S., Tampe R. The transporter associated with antigen processing: a key player in adaptive immunity. *Biol Chem.* 2015;396(9-10):1059-1072. doi: 10.1515/hsz-2014-0320
17. Thomas C., Tampe R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:9-15. doi: 10.1016/j.coi.2019.01.001
18. Awad W., Le Nours J., Kjer-Nielsen L., et al. Mucosal-associated invariant T cell receptor recognition of small molecules presented by MR1. *Immunol Cell Biol.* 2018;96(6):588-597. doi: 10.1111/imcb.12017
19. Blander J.M. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:717-753. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055523
20. Eisenbarth S.C. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(2):89-103. doi: 10.1038/s41577-018-0088-1
21. Perrin P., Jongsma M.L., Neefjes J., Berlin I. The labyrinth unfolds: architectural rearrangements of the endolysosomal system in antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2018.12.004
22. Ligeon L.A., Pena-Francesch M., Vanoaica L.D., et al. Oxidation inhibits autophagy protein deconjugation from phagosomes to sustain MHC class II restricted antigen presentation. *Nat. Commun.* 2021;12(1):1508. doi: 10.1038/s41467-021-21829-6
23. Herb M., Gluschko A., Schramm M. LC3-associated phagocytosis - the highway to hell for phagocytosed microbes. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020;101:68-76. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.04.016
24. Masud S., Prajsnar T.K., Torraca V., et al. Macrophages target Salmonella by Lc3-associated phagocytosis in a systemic infection model. *Autophagy.* 2019;15(5):796-812. doi: 10.1080/15548627.2019.1569297
25. Keller C.W., Kotur M.B., Mundt S., et al. CYBB/NOX2 in conventional DCs controls T cell encephalitogenicity during neuroinflammation. *Autophagy.* 2021;17(5):1244-1258. doi: 10.1080/15548627.2020.1756678
26. Зигангирова Н.А., Нестеренко Л.Н., Капотина Л.Н., и др. Роль системы секреции III типа в развитии госпитальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(1):4-10.
27. Murata S., Takahama Y., Kasahara M., et al. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. *Nat Immunol.* 2018;19(9):923-931. doi: 10.1038/s41590-018-0186-z
28. Зенков Н.К., Чегушков А.В., Кожин П.М., и др. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(2):195-214. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214
29. Снигур Г.Л., Сурин С.С. Роль аутофагии в поддержании баланса клеточной популяции инсулоцитов. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2021;(3):17-22.
30. Gluschko A., Herb M., Wiegmann K., et al. The $\beta 2$ Integrin Mac-1 induces protective LC3-associated phagocytosis of *Listeria monocytogenes*. *Cell Host Microbe.* 2018;23(3):324-337.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.018
31. Matsuzawa-Ishimoto Y., Hwang S., Cadwell K. Autophagy and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2018;36:73-101. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053253
32. Lamprinak D., Zhekova A., Wittmann A., et al. LC3-associated phagocytosis is required for dendritic cell inflammatory cytokine response to gut commensal yeast *saccharomyces cerevisiae*. *Immunology.* 2022;8:1397. doi: 10.3389/fimmu.2017.01397
33. Ибрагимов Б.Р., Скибо Ю.В., Абрамова З.И. Аутофагия и LC3-ассоциированный фагоцитоз: сходства и различия. *Медицинская иммунология.* 2023;25(№ 2):233-252. doi: 10.15789/1563-0625-AAL-2569
34. Munz C. Canonical and non-canonical functions of the autophagy machinery in MHC restricted antigen presentation. *Front. Immunol.* 2022;13:868888. doi: 10.3389/fimmu.2022.868888
35. Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J. Mol. Biol.* 2020;432(1):80-103. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.016
36. Durgan J., Lystad A.H., Sloan K., et al. Non-canonical autophagy drives alternative ATG8 conjugation to phosphatidylserine. *Mol. Cell.* 2021;81(9):2031-2040.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2021.03.020
37. Admon A. ERAP1 shapes just part of the immunopeptidome. *Hum Immunol.* 2019;80(5):296-301. doi: 10.1016/j.humimm.2019.03.004
38. Акопян А.А. Нейрофизиологические механизмы влияния активации аутофагии в головном мозге на нейродегенеративные изменения и поведение у мышей: дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2023. 114 с.
39. Harle G., Kowalski C., Dubrot J., et al. Macroautophagy in dendritic endothelial cells inhibits T cell-mediated autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2021;218(6):e20201776. doi: 10.1084/jem.20201776
40. Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6(1):1-20. doi: 10.1038/s41392-021-00780-4
41. Niven J., Madelon N., Page N., et al. Macroautophagy in dendritic cells controls the homeostasis and stability of regulatory T cells. *Cell Rep.* 2019; 28(1):21-29.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.110
42. Ogg G., Cerundolo V., McMichael A.J. Capturing the antigen landscape: HLA-E, CD1 and MR1. *Curr Opin Immunol.* 2019;59:121-129. doi: 10.1016/j.coi.2019.07.006
43. Зигангирова Н.А., Нестеренко Л.Н., Тиганова И.Г., и др. Регуляторная роль системы секреции III типа грамотрицательных бактерий в развитии хронического воспалительного процесса. *Молекулярная генетика. Микробиология и вирусология.* 2012; 3: 3-13.
44. Abbul A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology 10 th. ed. 2022. Philadelphia. 587 p.

Сведения об авторах

Москалёв Александр Витальевич – д.м.н., профессор кафедры микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург. E-mail: alexmav195223@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-5659-7464.

Гумилевский Борис Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург. E-mail: gumbu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8755-2219.

Жестков Александр Викторович – з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической медицины Медицинского университета "Реавиз", Самара. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3960-830X.

Золотов Максим Олегович – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии и иммунологии Самарского государственного медицинского университета, зав. лабораторией трансляционных технологий и междисциплинарных связей НОПЦ ГЛТ Самарского государственного медицинского университета. ORCID: 0000-0002-4806-050X.

Кулагина Вера Викторовна – к.м.н., доцент кафедры клинической медицины Медицинского университета "Реавиз", Самара. ORCID: 0000-0002-8824-0046.

Поступила 20.02.2025.