

УДК 616-022.1:612.017

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma636850>

# Семейство Т-клеточных рецепторов, сигнальная трансдукция и транскрипционные факторы Т-клеточного иммунного ответа

А.В. Москалев<sup>1</sup>, Б.Ю. Гумилевский<sup>1</sup>, В.Я. Апчел<sup>1, 2</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Рассматривается передача сигналов Т-лимфоцитами, клеточные рецепторы которых сгруппированы в несколько категорий по используемым сигнальным механизмам и активируемым ими внутриклеточным биохимическим путям, в частности модульные сигнальные белки, адаптеры, выполняющие связующую или каталитическую функции. Адаптерные белки связывают различные ферменты, способствующие сборке комплексов сигнальных молекул. Иммунные рецепторы, состоящие из интегральных мембранных белков суперсемейства иммуноглобулинов, взаимодействуют в цитоплазматических участках со специфическими тирозинсодержащими мотивами трансмембранных сигнальных белков. Интенсивность передачи сигналов Т-клеточными рецепторами влияет на развитие и активацию Т-лимфоцитов. Передача сигналов модулируется повышенной активацией корецепторов, модуляцией передачи сигналов супрессорными рецепторами. Взаимодействие Т-клеточного рецептора с молекулами главного комплекса гистосовместимости приводит к кластеризации корецепторов и фосфорилированию остатков мотива активации иммунорецепторов на основе тирозина в кластере дифференциации 3. Фосфорилирование белков и липидов играет центральную роль в передаче сигналов от комплекса Т-клеточного рецептора и корецепторов. Активированная протеинкиназа, ассоциированная с дзета-цепью 70, фосфорилирует адаптерные белки и способствует связыванию с сигнальными молекулами. G-белки стимулируют митоген-активируемые протеин-киназы, активирующие факторы транскрипции. Фосфолипаза С активирует факторы транскрипции Т-клеток, что приводит к усилению транскрипции их генов. Модуляция передачи сигналов Т-клеток осуществляется протеинтирозинфосфатазами, удаляющими фосфатные фрагменты из остатков тирозина белков и в целом ингибирующими передачу сигналов Т-клеточным рецептором.

**Ключевые слова:** киназы; рецепторы; сигнальные молекулы; главный комплекс гистосовместимости; кластеризация корецепторов; Т-лимфоциты; транскрипционные факторы; фосфорилирование.

## Как цитировать

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Семейство Т-клеточных рецепторов, сигнальная трансдукция и транскрипционные факторы Т-клеточного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 27, № 1. С. 135–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma636850>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma636850>

# T-cell receptor family, signal transduction, and transcription factors in T-cell immune response

A.V. Moskalev<sup>1</sup>, B.Yu. Gumilevskiy<sup>1</sup>, V.Ya. Apchel<sup>1, 2</sup>, V.N. Tsygan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

This study investigated signal transduction in T-lymphocytes, whose cell receptors are categorized into several groups based on their signaling mechanisms and the intracellular biochemical pathways they activate, including modular signaling proteins and adapter molecules that perform scaffolding or catalytic functions. Adapter proteins facilitate signaling complexes by linking various enzymes. Immune receptors, which are composed of integral membrane proteins from the immunoglobulin superfamily, interact with specific tyrosine-containing motifs within transmembrane signaling proteins in their cytoplasmic domains. The intensity of T-cell receptor signaling influences the development and activation of T-lymphocytes. Signal transduction is regulated by coreceptor activation and suppressed by inhibitory receptors. The interaction between T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules induces coreceptor clustering and tyrosine phosphorylation of immunoreceptor tyrosine-based activation motifs within the cluster of differentiation 3 complex. Protein and lipid phosphorylation is a key regulatory mechanism in T-cell receptor and coreceptor signaling. Activated zeta-chain-associated protein kinase 70 phosphorylates adapter proteins, promoting interactions with downstream signaling molecules. G-proteins stimulate mitogen-activated protein kinases, which activate transcription factors. Phospholipase C activates T-cell transcription factors, resulting in enhanced gene transcription. T-cell receptor signal modulation is mediated by protein tyrosine phosphatases, which dephosphorylate tyrosine residues on signaling proteins, inhibiting T-cell receptor-mediated signal transduction.

**Keywords:** kinases; receptors; signaling molecules; major histocompatibility complex; coreceptor clustering; T-lymphocytes; transcription factors; phosphorylation.

## To cite this article

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. T-cell receptor family, signal transduction, and transcription factors in T-cell immune response. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2025;27(1):135–146. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma636850>

Received: 08.10.2024

Accepted: 03.02.2025

Published online: 28.03.2025

## ВВЕДЕНИЕ

За очень короткий исторический период иммунология пополнилась важнейшей информацией о цитокинах, регуляторных Т-лимфоцитах, субпопуляциях Т-хелперов, биологических особенностях других субпопуляций иммунокомпетентных клеток (ИКК), что кардинально изменило представление об иммунном ответе (ИО). Однако сегодня мы знаем, что эффективность механизмов развития как врожденного, так и адаптивного ИО зависит от рецепторных структур клеток иммунной системы, распознающих антигенные особенности, сигнальных молекул, обеспечивающих проведение сигналов активации ИКК. Именно эти молекулы влияют на трансформацию ИКК, возможное развитие дисфункций ИС, вторичных иммунодефицитных состояний, варианты развития инфекционного процесса. Поэтому, на наш взгляд, было бы очень важным и интересным объединить имеющуюся информацию о вкладе этих молекул в распознавание антигенов различной природы, путях проведения иммунных сигналов, от которых зависит эффективность и целенаправленность ИО.

**Цель обзора** — на основании данных отечественной и зарубежной научной литературы изучить современные данные, отражающие биологические особенности рецепторных структур Т-лимфоцитов, сигнальных молекул и путей, обеспечивающих развитие иммунного ответа.

Проанализирована современная отечественная и зарубежная научная литература за период 2012–2024 гг., посвященная биологическим особенностям рецепторов Т-лимфоцитов, сигнальных молекул и механизмов, влияющих на эффективность развития иммунологических реакций. Поиск литературы проводился с мая 2023 г. по июль 2024 г. преимущественно в базе данных PubMed по следующим сочетаниям ключевых слов: «внутриклеточная передача сигналов, ведущая к активации клеток»; «ядерная транслокация факторов транскрипции»; «рецепторы антигенов на Т-лимфоцитах»; «рецептор тирозинкиназы»; «внутриклеточные биохимические пути, которые они активируют». Работы были отфильтрованы вручную, результаты исследований проанализированы и обсуждены всеми авторами статьи.

Интерес к обсуждаемой проблеме проявил еще Пауль Эрлих, предсказавший, что специфические клеточные рецепторы осуществляют индукцию внутриклеточной сигнализации, процессы межклеточной адгезии, интернализацию внеклеточных молекул. Большинство рецепторов, расположенных в плазматической мембране, инициируют передачу сигналов после модифицирования ферментами, приводящими к активации клеточных транскрипционных факторов [1]. В ядерной фазе транскрипционные факторы связываются с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) мишенью и дирижируют изменениями экспрессии генов. С передачей сигналов связаны стимулирование подвижности клеток, гранулярный экзоцитоз, экспрессия генов. Трансдукция сигнала может индуцировать

дифференцировку клеток, защиту их от гибели, инициировать пролиферативные реакции, остановку клеточного цикла или апоптоз [2].

Рецепторы, инициирующие сигнальные реакции, представляют собой интегральные мембранные белки, присутствующие на плазматической мембране, где их внеклеточные домены распознают растворимые секретуемые лиганды, или структуры, которые прикреплены к плазматической мембране соседней клетки или к внеклеточному матриксу. Ядерные рецепторы — внутриклеточные (цитозольные, нуклеарные) транскрипционные факторы, которые активируются жирорастворимыми лигандами. Рецепторная передача сигналов требует лиганд-индуцированной кластеризации рецепторных белков (кросс-линкинг) и сопровождается конформационными, структурными изменениями в цитозольной части ядерного рецептора, способствующими рекрутированию и взаимодействию с другими сигнальными молекулами [3].

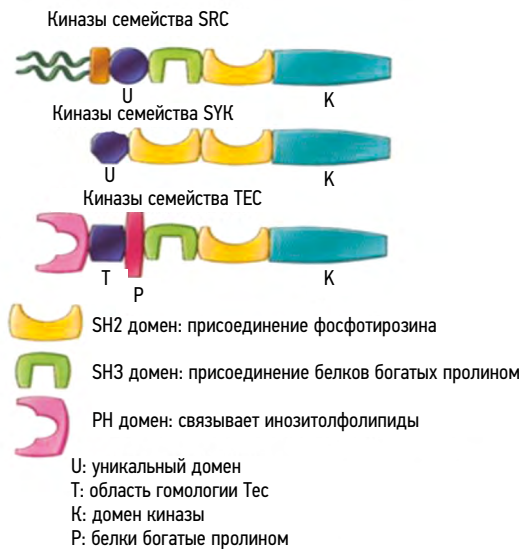
Ранним событием сигнальной трансдукции является ферментативное включение фосфатного остатка боковой цепи аминокислоты в цитозольной части рецептора. Так, серин/треонинкиназы и липидные киназы фосфорилируют остатки серина или треонина, липидные субстраты и таким образом участвуют в различных сигнальных путях. Специфические фосфатазы, ферменты, удаляющие фосфатные остатки, участвуют в процессах дефосфорилирования и ингибируют передачу сигналов [4]. ИКК осуществляют фосфорилирование белков, ковалентное связывание молекул убиквитина механизмами посттрансляционной модификацией передачи сигналов. N-концевые участки гистонов могут быть ацетилованы и метилированы для модуляции экспрессии генов, репликации и рекомбинации ДНК. Нерецепторные тирозинкиназы используют цитокиновые рецепторы, интегрины, рецепторы адгезии для передачи сигналов и распознавания антигенов и Fc-фрагменты антител [5–7].

Рецепторные тирозинкиназы (receptor tyrosine kinases — RTKs) активируют собственный домен в цитоплазматических участках рецепторов, но они не играют центральной роли в активации лимфоцитов. Примером RTKs является белок c-KIT, а мутации гена c-KIT приводят к аномальной сигнализации и пролиферации клеток. Рецепторы инсулина, эпидермального и тромбоцитарного факторов роста включают RTKs [8–9].

Ядерные рецепторы стимулируют или подавляют транскрипцию гена. Рецепторы G-белка (G-protein-coupled receptors — GPCR) активируют ассоциированные гуанозинтрифосфат-связывающие белки (guanosine triphosphate GTP-binding proteins). Они пронизывают плазматическую мембрану 7 раз, их называют змеевидными или семитрансмембранными рецепторами, активирующими G-белок. Подобными характеристиками обладают рецепторы лейкотриенов, простагландинов, гистамина, компонентов комплемента, бактериальных формильных пептидов, сфингозин-L-фосфата и хемокинов. Различные

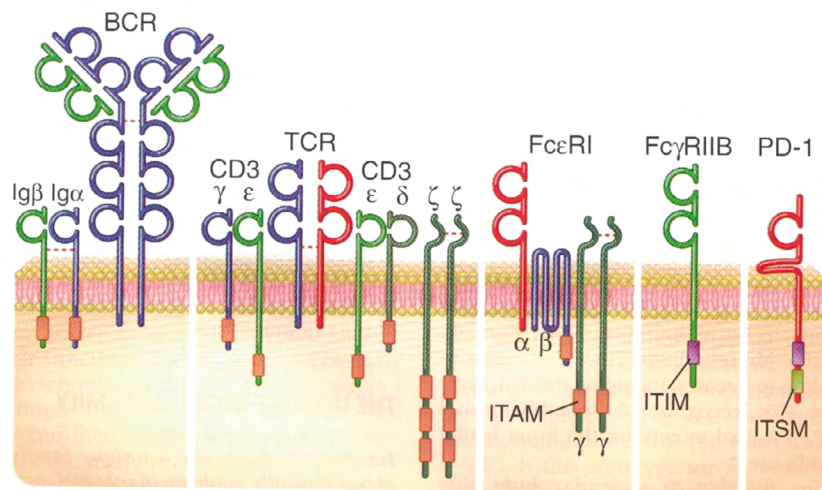
типы G-белков, связанных с GPCR, обладают активирующими и ингибирующими эффектами. Так, белки семейства Notch регулируют этапы развития лимфоцитов, влияют на активацию зрелых лимфоцитов. Белки WNT участвуют в лимфопоэзе, повышают уровни  $\beta$ -катенина, активируют транскрипционные факторы, способствующие развитию В- и Т-клеток [10, 11]. Модульные структуры нескольких семейств тирозинкиназ играют важную роль в реакциях иммунной системы (рис. 1).

Нерецепторные тирозинкиназы семейства SRC содержат домены-гомологи SH2 и SH3, опосредующие связывание с сигнальными белками. Белок вируса саркомы Рауса (protein of the Raus sarcoma virus — c-SRC) также содержит каталитический домен тирозинкиназы и N-концевой домен присоединения липидов, который способствует ковалентному присоединению молекулы миристиновой кислоты к белку. Миристинат способствует прикреплению киназ семейства SRC к плазматической мембране. Домены SH2



**Рис. 1.** Модульная структура тирозинкиназ, влияющих на активацию лимфоцитов: PH — домен гомолога плекстрина; SH — домен гомолога SRC (адаптировано из [19] A.K. Abbas и соавт., 2022. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0)

**Fig. 1.** Modular structure of tyrosine kinases affecting lymphocyte activation: PH — pleckstrin homology domain; SH — SRC homology domain (adapted from [19] A.K. Abbas et al., 2022. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license)



**Рис. 2.** Отдельные представители семейства иммунных рецепторов: BCR — В-клеточный рецептор; TCR — Т-клеточный рецептор; FcεRI — высокоаффинный IgE-рецептор; FcγRIIB — уникальный ингибирующий IgG-рецептор; PD-1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1; ITAM — иммунорецепторный мотив активации на основе тирозина; ITIM — иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина; ITSM — иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (адаптировано из [19] A.K. Abbas и соавт., 2022. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0)

**Fig. 2.** Individual members of the immune receptor family: BCR — B-cell receptor; TCR — T-cell receptor; FcεRI — high-affinity IgE receptor; FcγRIIB — unique inhibitory IgG receptor; PD-1 — programmed cell death protein-1; ITAM — immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM — immunoreceptor tyrosine-based switch motif (adapted from [19] A.K. Abbas et al., 2022. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license)

состоят примерно из 100 аминокислот, конформационно свернутых для их связывания с фосфотирозинсодержащими участками белков. Эти фосфотирозиновые мотивы служат сайтами связывания доменов SH2, присутствующих в семействе тирозинкиназы селезенки (spleen tyrosine kinase — SYK) и протеинкиназы, ассоциированной с дзета-цепью 70 (zeta-chain-associated protein kinase 70 — ZAP70) (см. рис. 1). Рекрутирование SYK, ZAP70 к антиген-распознающему рецептору является ключевым этапом антиген-индуцированной активации лимфоцитов. Около 100 аминокислот домена SH3 опосредуют белковые взаимодействия, связываясь с участками не фосфорилированных белков богатых пролином. Так, PH распознает фосфолипиды, а тирозинкиназы семейства TEC распознают фосфатидилинозитолтрифосфат (phosphatidylinositol trisphosphate — PIP3), фрагмент на внутренней поверхности плазматической мембраны [12–14].

Важную роль в передаче сигналов играет большая группа белков-адаптеров (LAT, BLNK, SLP76 и GADS), облегчающих создание крупных сигнальных комплексов. Адаптеры содержат домены SH2 и SH3, опосредующие белковые взаимодействия и стыковку других сигнальных молекул. Так, тирозинкиназа связывает домен SH2, фосфоинозитид-3-киназу (PI3-киназу), но не связывает не специфичные белки. Фосфорилирование тирозина сближает белки, активирует специфические ферменты, влияющие на ядерную локализацию и активность специфических нисходящих транскрипционных факторов. Сближение фазово-разделенных белков признано фундаментальным биологическим механизмом в передаче сигналов и транскрипции. К ним относятся сборка адаптеров после передачи сигналов T-клеточным рецептором (TCR), активация цитозольных рецепторов и образование инфламасомы. Активация этих рецепторов индуцирует развитие противовирусного иммунного ответа и аутоиммунных реакций [15–17]. Иммунные рецепторы представляют собой уникальное семейство рецепторных комплексов, обычно состоящих из интегральных мембранных белков суперсемейства иммуноглобулинов (Ig), участвующих в распознавании лигандов, связанных с другими трансмембранными сигнальными белками, имеющими уникальные тирозинсодержащие мотивы в своих цитоплазматических участках (рис. 2) [18].

У отдельных членов семейства рецептор состоит из одной цепи, в которой внеклеточный домен распознает лиганды, а цитоплазматический участок содержит остатки тирозина, способствующие передаче сигналов. Сигнальные белки располагаются рядом с тирозинкиназами семейства SRC. Цитоплазматические тирозинсодержащие мотивы сигнальных белков относятся к трем различным типам. Один является активирующим мотивом, другой ингибирующим, а третий либо активирует, либо ингибирует, в зависимости от типа клетки и конкретного иммунного рецептора (см. рис. 2). Мотивы ITAM фосфорилируются киназами семейства SRC. ITAM рекрутируют SYK

или ZAP70, содержащие тандемные домены SH2, связывающиеся с одним из двух фосфорилированных мотивов ITAM, что вызывает конформационные изменения, активирующие киназу, и индуцирует процессы, управляющие активацией ИКК. Сигнальные цепи некоторых иммунных рецепторов, содержащих мотив ITIM, ингибируют клеточные ответы. ITIM рекрутируют тирозинфосфатазы, противодействуют активации иммунных рецепторов на основе ITAM [19–21].

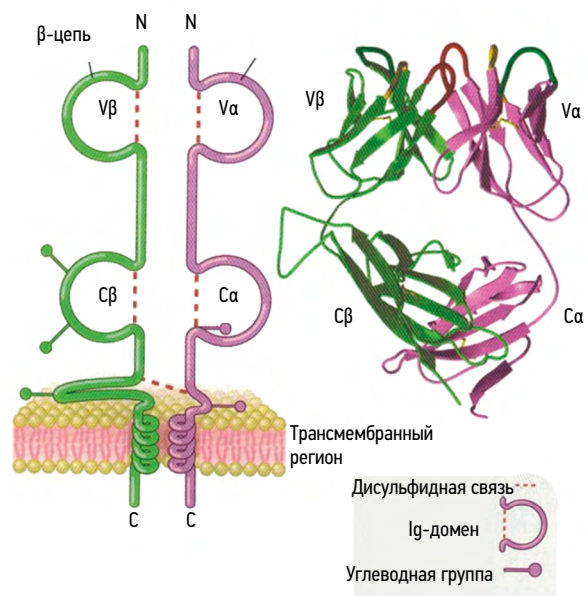
Другие рецепторы содержат мотив переключения ITSM, функционирующий как ингибитор и рекрутирующий домен SH2. В рецепторах семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов (signaling lymphocytic activation molecule — SLAM) этот мотив управляет переключением связывания доменсодержащей протеинтирозинфосфатазы 2 (domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 — SHP2). Таким образом, ITSM влияет на переход от ингибирующей функции к активирующей [22–23].

Некоторые белки активирующих рецепторов не имеют сигнальных мотивов в цитоплазматических участках, но образуя комплексы с ITAM-содержащими белками, способствуют передаче сигнала. К ним относятся белки ζ-цепи, CD3-комплекса TCR, белки Igα и Igβ, ассоциированные с BCR и активирующим рецептором NKG2D NK-клеток. Имеются различия в содержании ITSM и ITIM ИКК. Так, ингибирующие рецепторы (CD22, FcγRIIB В-лимфоцитов, NK-клеток) содержат ITIM в своих цитоплазматических доменах, а PD-1 Т-лимфоцитов содержит мотивы ITSM и ITIM. Передача сигналов от TCR характеризуется кластеризацией рецепторов поливалентными лигандами, приводящей к активации киназы семейства SRC. Это конформационное изменение способствует фосфорилированию цитозольного ITAM киназами семейства SRC. Фосфорилированные ITAM распознаются тандемными доменами SH2 киназ SYK или ZAP70. Рекрутирование SYK или ZAP70 в фосфорилированный ITAM приводит к активации киназы и фосфорилированию адаптерных белков и ферментов, активирующих различные сигнальные пути [24–26].

В зрелых лимфоцитах интенсивная передача сигналов обычно приводит к клональной экспансии, дифференцировке наивных лимфоцитов в эффекторные и приобретению ими функций, обеспечивающих развитие адаптивного иммунного ответа. Одним из вариантов, с помощью которого происходит изменение интенсивности сигналов TCR, является фосфорилирование различного количества тирозинов ITAM. Комплекс TCR имеет 6 сигнальных цепей и 10 ITAM. Чем интенсивнее и длительнее связывание антигена с TCR, тем большее количество ITAM фосфорилируется. Таким образом, количество фосфорилированных ITAM обеспечивает цитозольную интерпретацию силы связывания антигена с TCR и влияет на характер клеточного ответа. В зависимости от интенсивности сигналинга может развиваться активация с последующим апоптозом. Таким образом, сила передачи сигналов TCR влияет на активацию и трансформацию

лимфоцитов и может интерпретироваться ими по-разному. Так, для выживания клонов лимфоцитов, экспрессирующих функциональные рецепторы, требуется слабая сигнализация антигенных рецепторов, а для индуцирования апоптоза клонов с самореактивными антигенными рецепторами требуется сильная сигнализация. Однако от интенсивности сигналинга зависит развитие клональной экспансии, дифференцировка наивных лимфоцитов в эффекторные и развитие адаптивного ИО. Изменение интенсивности сигналов TCR связано с фосфорилированием различного количества тирозинов ITAM. Чем интенсивнее и длительнее связывание антигена с TCR, тем большее количество ITAM фосфорилируется. Следовательно, с количеством фосфорилированных ITAM связаны аффинность контакта антигена с TCR и характер ИО. Интенсивность клеточной активации во многом зависит от корецепторов CD4, CD8, CR2/CD21, содержащих сигнальные ферменты, которые фосфорилируют ITAM и активируют антигенный рецептор [27–28].

Интенсивность передачи сигналов модулируется ингибиторными рецепторами Т-лимфоцитов: гликопротеином цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 — CTLA-4) и PD-1, а также В-лимфоцитов — CD22 и FcγRIIB. Сигналы этих и костимулирующих рецепторов определяют уровень активации лимфоцитов. Лучше изучен процесс активации Т-лимфоцитов. Костимулирующие рецепторы связываются не с антигенами, которые распознаются соответствующим рецептором, а с уникальными лигандами антигенпрезентирующих клеток (АПК). Такими костимулирующими молекулами



**Рис. 3.** Структура Т-клеточного рецептора: N, C — концевые внеклеточные области; V $\beta$ , V $\alpha$  — переменные домены  $\alpha$  и  $\beta$  цепей; C $\beta$ , C $\alpha$  — константные домены  $\alpha$  и  $\beta$  цепей (адаптировано из [19] А.К. Abbas и соавт., 2022. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0)

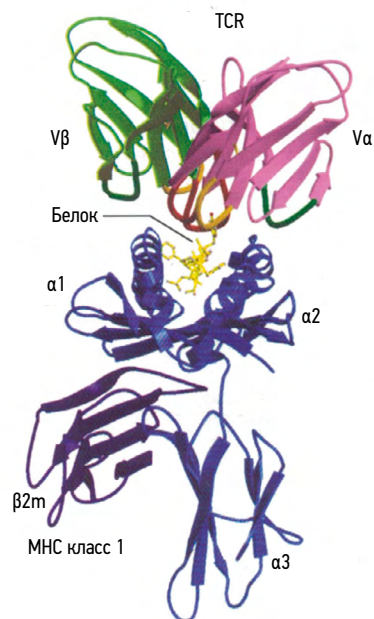
**FIG. 3.** T-cell receptor structure: N, C — terminal extracellular regions; V $\beta$ , V $\alpha$  — variable domains of  $\alpha$  and  $\beta$  chains; C $\beta$ , C $\alpha$  — constant domains of  $\alpha$  and  $\beta$  chains (adapted from [19] A.K. Abbas et al., 2022. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license)

являются CD28 Т-клеток, молекулы B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), экспрессируемые АПК. TCR морфологически схожи с иммуноглобулиновыми рецепторами, но между ними существуют и важные различия (рис. 3) [29–30].

Каждая цепь TCR ( $\alpha$  и  $\beta$ ) состоит из одного Ig-подобного N-концевого V-домена, одного Ig-подобного C-домена, гидрофобного трансмембранного региона и короткого цитоплазматического региона. Внеклеточная часть  $\alpha\beta$ TCR структурно сходна с антигенсвязывающим фрагментом (Fab) молекулы Ig, состоящей из V и C областей легкой и тяжелой цепей. V-области  $\alpha$  и  $\beta$  цепей TCR содержат короткие участки аминокислот, где сосредоточены наиболее переменные изменения TCR, определяющие комплементарность области (complementarity-determining regions — CDR). Три CDR  $\alpha$ -цепи и 3 аналогичные области  $\beta$ -цепи вместе образуют часть TCR, которая специфически распознает пептид главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC) (рис. 4) [31].

Каждая цепь TCR кодируется несколькими сегментами генов, которые соединяются вместе во время созревания Т-лимфоцитов. Белки с мотивами ITAM, связанные с TCR, могут выполнять сигнальные функции. Белки CD3 и  $\zeta$ -цепь нековалентно связаны с  $\alpha\beta$ TCR с образованием комплекса TCR. При распознавании антигена TCR происходит активация Т-клеток. Белки CD3 и  $\zeta$ -цепь идентичны во всех субпопуляциях Т-клеток, что согласуется с их ролью в передаче сигналов, а не в распознавании антигенов [32–35].

Лимфоциткиназа (lymphocyte kinase — LCK) семейства SRC нековалентно связывается с цитоплазматическими



**Рис. 4.** Связывание Т-клеточного рецептора с главным комплексом гистосовместимости:  $\beta$ 2m — бета-2 микроглобулин;  $\alpha$ 1–3 цепи (адаптировано из [19] А.К. Abbas и соавт., 2022. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0)

**Fig. 4.** T-cell receptor binding to the major histocompatibility complex:  $\beta$ 2m — beta-2 microglobulin;  $\alpha$ 1–3 chains (adapted from [19] A.K. Abbas et al., 2022. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license)

участками CD4 и CD8. Внеклеточные домены этих корецепторов связываются с молекулами МНС на АПК, что притягивает данные белки к TCR, контактирующему с той же молекулой МНС. В результате LCK на цитозольной поверхности плазматической мембраны контактирует с ITAM в CD3 и  $\zeta$ -цепью. Затем LCK фосфорилирует остатки тирозина ITAM, способствуя активации ZAP70. Таким образом, корецептор обеспечивает самую раннюю ферментативную активность для инициации сигналов после распознавания T-клетками пептид-МНС-комплексов. Центральная роль в передаче сигналов от комплекса TCR и корецепторов принадлежит тирозинкиназам и липидкиназам, фосфорилированию белков и липидов [36–38].

ITAM  $\zeta$ -цепи являются стыковочными сайтами для ZAP70, которая содержит 2 домена SH2, связывающиеся с ITAM. Связанная ZAP70 становится субстратом для соседней LCK, фосфорилирующей специфические тирозиновые остатки ZAP70. В результате ZAP70 приобретает собственную тирозинкиназную активность и может фосфорилировать другие цитоплазматические сигнальные молекулы. Для активации сигнальных процессов необходим критический порог активности ZAP70, достигаемый рекрутированием нескольких их молекул в фосфорилированные ITAM  $\zeta$ -цепей CD3 [39].

Другой сигнальный путь T-лимфоцитов включает активацию PI3-киназы, которая фосфорилирует PIP2, расположенный во внутренней створке плазматической мембраны, с образованием PIP3. Поэтому белки, содержащие PH-домены, связываются с внутренней частью клеточной мембраны только при образовании PIP3. Примерами белков, содержащих PH-домены, являются тирозинкиназы TEC: ИТК (inducible T-cell) T-клеток и ВТК В-клеток, а также фосфолипаза  $\text{Cyl}$  (PLC $\gamma$ ), ключевые ферменты кальциевого сигнального пути T-лимфоцитов. Активация альфа серин/треонин-протеин киназы (alpha serine/threonine-protein kinase — АКТ) способствует фосфорилированию важнейших мишеней, синтезу белка и метаболизму, что приводит к пролиферации клеток и их выживанию. АКТ активирует серин/треонинкиназу — мишень рапамицина (mechanistic target of rapamycin — mTOR), являющуюся регулятором синтеза белка и роста клеток путем инактивации проапоптотических белков, увеличением продукции и активации антиапоптотических белков семейства BCL-2 [40–41].

Ключевым ранним процессом активации T-клеток является ZAP70-опосредованное тирозиновое фосфорилирование адаптерных белков SLP76 и LAT. LAT напрямую связывает PLC $\gamma$  и координирует рекрутирование других адаптерных белков, включая SLP76, GADS и GRB2 в макромолекулярный комплекс — сигналосому TCR. Таким образом, LAT является активатором различных компонентов сигнальных путей TCR. Распознавание антигена (физиологический стимул активации ZAP70) запускает пути передачи сигнала, приводящие к функциональным T-клеточным реакциям. Физический контакт T-клетки

и АПК образует структуру иммунного синапса или супрамолекулярного кластера активации (supramolecular activation cluster — SMAC). В центральной области синапса (c-SMAC) расстояние между плазматическими мембранами T-клетки и АПК составляет около 15 нм. Интегрины остаются на периферии синапса, где они стабилизируют связывание T-клетки с АПК, образуя периферическую часть SMAC (p-SMAC). В этой внешней части синапса 2 мембраны находятся на расстоянии около 40 нм друг от друга. Синапс становится местом сборки сигнального аппарата T-клетки, включающего в себя комплекс TCR, корецепторы, костимулирующие рецепторы и адаптеры. Несмотря на то, что трансдукция сигнала TCR иницируется до образования синапса, сам иммунный синапс обеспечивает уникальный интерфейс для активации TCR. Активация T-клеток сопровождается устранением проблем, связанных с низким сродством TCR к пептид-МНС-лигандам и присутствием нескольких молекул МНС, представляющих какой-либо один пептид на АПК. Таким образом, синапс — участок, в котором многократное взаимодействие TCR происходит с небольшим количеством пептид-МНС-комплексов на АПК, способствуя длительной и эффективной передаче сигналов T-клеткам. Область c-SMAC синапса представляет собой важное место обмена сигнальными молекулами. Последующая деградация сигнальных белков способствует прекращению активации T-клеток [20, 42–44].

G-белки, участвующие в распознавании антигенов, стимулируют 3 митоген-активируемые белковые киназы (mitogen-activated protein — MAP), активирующие транскрипционные факторы и различные типы клеток. Выделяют 2 основных белка этого семейства — RAS и RAC, опосредующие клеточные реакции T-клеток. RAS активирует внеклеточную рецептор-активируемую киназу (extracellular receptor-activated kinase — ERK) и нижележащие транскрипционные факторы [45].

При активации клетки связанный гуанозин дифосфат (ГДФ) замещается гуанозин трифосфатом (ГТФ), а белки RAS претерпевают конформационные изменения и активируют клеточные ферменты. Активация RAS происходит при участии комплекса TCR. Не мутировавшие RAS превращают ГТФ в ГДФ, тем самым возвращая RAS в нормальное, неактивное состояние. Мутировавшие белки RAS способствуют опухолевой трансформации многих типов клеток. В механизме активации RAS T-клеток участвуют адаптерные белки LAT и GRB2. При фосфорилировании LAT ZAP70 соединяется с GRB2, который рекрутирует фактор обмена SOS, запускающий активацию киназ RAF, MEK1, ERK. ERK фосфорилирует белок ELK, стимулирующий транскрипцию активационного белка 1 (activation protein 1 — API). Параллельно с рекрутированием SOS адаптерные белки активируют ГТФ/ГДФ, который активирует белок RAC. RAC иницирует активацию N-концевой киназы c-JUN (c-JUN N-terminal kinase — JNK — стресс-активируемой протеинкиназы (stress-activated

protein — SAP). SAP фосфорилирует компонент транскрипционного фактора API — JUN. MAP-киназы, помимо ERK и JNK, содержат p38, активирующий транскрипционные факторы. RAC индуцирует реорганизацию цитоскелета и, видимо, участвует в кластеризации комплексов TCR, корецепторов и других сигнальных молекул синапса. Активность ERK и JNK блокируется действием тирозин/треониновых фосфатаз, обеспечивая механизм отрицательной обратной связи для прекращения активации T-клеток. TCR-сигнализация приводит к активации PLC $\gamma$ 1, активирующей специфические транскрипционные факторы T-клеток [19, 46–47].

После активации TCR адаптерные белки LAT и SLP76 фосфорилируются на остатках тирозина ZAP70 с образованием комплекса на внутренней стороне плазматической мембраны. В то же время PI3-киназа генерирует PIP3 и рекрутирует киназу ITIC семейства TEC. Эти ферменты содержат домены SH2, связывающиеся со специфическими фосфорилированными остатками LAT/SLP76. Именно здесь ITIC фосфорилирует и активирует PLC $\gamma$ 1. Активированная PLC $\gamma$ 1 катализирует гидролиз PIP2 с образованием продуктов распада: инозитол-1,4,5-трисфосфат (inositol 1,4,5-trisphosphate — IP3) и мембраносвязанного диацилглицерина (diacylglycerol — DAG). Затем IP3 и DAG активируют нисходящие сигнальные пути T-лимфоцитов. После активации T-лимфоцитов IP3 вызывает быстрое увеличение свободного кальция в цитозоле и диффундирует в эндоплазматический ретикулум, высвобождая запасы кальция. Концентрация ионов кальция в цитозоле увеличивается с уровня покоя (100 Ммоль/л) до пика (600–1000 Ммоль/л) в течение нескольких минут. Истощение ретикулума кальцием регистрируется мембранным белком STIM1, который активирует ионный кальциевый канал плазматической мембраны (calcium release-activated channels — CRAC) [2, 8, 20].

Активация CRAC увеличивает цитозольный уровень внеклеточного кальция до уровня 300–400 Ммоль/л в течение 1 ч. Ключевым компонентом CRAC-канала является белок ORAI. Мутации в гене, кодирующем этот белок, становятся причиной тяжелого комбинированного иммунодефицита. Цитозольный кальций связывается с кальмодулином и образует кальмодулиновые комплексы, активирующие ферменты, в том числе кальциневрин, белковую серин/треонинфосфатазу, которые важны для активации транскрипционных факторов DAG. PIP2 представляет собой мембраносвязанный липид, активирующий протеинкиназу C (PKC). Существует несколько изоформ PKC, участвующих в генерации активных транскрипционных факторов. Повышенное содержание свободного кальция и DAG в цитозоле индуцирует конформационные изменения в изоформах PKC. Изоформа PKC $\delta$  участвует в активации транскрипционного ядерного фактора (nuclear factor kB — NF-kB) [48–49].

Транскрипционный фактор API, состоящий из димеров белков FOS и JUN, активируется в T-лимфоцитах

TCR-опосредованными сигналами. Формирование активного API включает синтез белка FOS и фосфорилирование уже существующего белка JUN, что стимулируется киназами MAP. В ядре API связывается с ядерным фактором активированных T-клеток (nuclear factor of activated T-cells — NFAT). Активация API представляет собой точку схождения нескольких сигнальных путей, инициированных TCR [12, 16, 20, 50–52].

NF-kB также активируется сигналами TCR. Белки NF-kB гомологичны c-REL и играют важную роль в транскрипции многих генов в различных типах клеток. Путь NF-kB участвует в активации лимфоцитов, в ответах на сигнализацию Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor — TLR) и рецепторов цитокинов. Понятно, что связи между различными сигнальными белками, активацией транскрипционных факторов и функциональными реакциями T-клеток установить нелегко, так как существуют сложные и не до конца изученные взаимодействия между сигнальными путями [1, 19, 44].

Дополнительный механизм, с помощью которого регулируется активация T-клеток, включает микроРибонуклеиновую кислоту (microribonucleic acid — miRNAs), обеспечивающую посттранскрипционное ингибирование экспрессии генов. miRNAs транскрибируются из ДНК. Первоначально они генерируются в ядре в виде длинных первичных транскриптов, обрабатываемых эндорибонуклеазой Drosha в более короткие пре-miRNA, экспортируемые в цитозоль. В цитозоле пре-miRNAs обрабатываются другой эндорибонуклеазой, Dicer, в короткие двухцепочечные miRNAs длиной 21–22 пары оснований, которые связываются с белками Argonaute, образуя РНК-индуцированные комплексы сайленсинга (RNA-induced silencing complexes — RISC). Одна цепь miRNA соединяется с комплементарной последовательностью клеточных матричных РНК (mРНК). Если последовательность miRNA идеально комплементарна mRNA, то mRNA может быть мишенью для деградации. Но если комплементарность несовершенна, то трансляция mRNA ингибируется, что приводит к уменьшению количества белков, кодируемых генами, на которые нацелены miRNAs. В T-клетках экспрессия miRNA при активации снижается, а белок Argonaute деградирует, что усиливает экспрессию белков, необходимых для прогрессии клеточного цикла [37, 39, 43, 53, 54].

Таким образом, существует несколько путей передачи сигналов, инициируемых связыванием лиганда с TCR, приводящих к активации различных типов ферментов. Это пути G-белка и MAP-киназы, ведущие к активации киназ ERK и JNK; PLC $\gamma$ 1-кальций-зависимый путь, ведущий к активации кальциневрина и DAG-зависимый путь, ведущий к активации PKC. Каждый из этих путей вносит свой вклад в экспрессию генов, кодирующих белки, необходимые для клональной экспансии, дифференцировки и эффекторных функций T-клеток. Ферменты, генерируемые TCR-сигнализацией, активируют транскрипционные факторы, связывающиеся с регуляторными



областями генов Т-клеток, и усиливают транскрипцию этих генов. Основная информация о транскрипционной регуляции генов Т-клеток основана на анализе экспрессии генов цитокинов, транскрипционной регуляции большинства цитокиновых генов Т-клеток, транскрипционных факторов, необходимых для максимальной экспрессии гена *IL-2* [1, 2, 5]. Факторы транскрипции активируются различными путями передачи цитоплазматического сигнала, поэтому потребность в нескольких транскрипционных факторах объясняет необходимость активации многих сигнальных путей после распознавания антигена. По всей видимости, 3 транскрипционных фактора (NFAT, API и NF-κB), которые активируются в Т-клетках при распознавании антигена, имеют решающее значение в развитии Т-клеточного опосредованного иммунного ответа. NFAT необходим для экспрессии генов, кодирующих *IL-2*, *IL-4*, фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF). Кальциневрин дефосфорилирует NFAT, тем самым позволяя NFAT транслоцироваться в ядро. В ядре NFAT связывается с регуляторными областями гена *IL-2* и с API [50–51].

Другое направление передачи сигналов Т-лимфоцитами — их модуляция белковыми тирозинфосфатазами, ингибирующими передачу сигналов TCR. SHP1 и SHP2 ингибируют передачу сигнала ключевыми сигнальными молекулами и таким образом функционально нейтрализуют тирозинкиназы. Еще одна ингибирующая фосфатаза — SHIP (SH2-домен-содержащая инозитолфосфатаза), так же как SHP1 и SHP2, связывается с ITIM на специфических ингибирующих рецепторах. SHIP, удаляя фосфатную группу из PIP3, ингибирует передачу сигналов PI3-киназы [2, 6, 16, 45].

Рецепторная тирозинфосфатаза CD45 — ключевой участник передачи сигналов от рецепторов большинства типов клеток. Дисбаланс CD45 лежит в основе многих иммунодефицитных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. CD45 дефосфорилирует ингибирующие остатки тирозина в киназах семейства SRC (включая LCK и FYN Т-лимфоцитов) и таким образом способствует образованию активных киназ. Костимулирующие рецепторы CD2/SLAM вносят свой вклад в активацию и дифференцировку Т-клеток. CD2 Т-лимфоцитов человека функционирует как молекула межклеточной адгезии и как преобразователь сигнала. Отдельная подгруппа семейства белков CD2, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (signaling lymphocytic activation — SLAM) содержат 2 внеклеточных Ig-домена и длинный цитоплазматический участок с ITSM, который отличается от мотивов ITAM и ITIM, обнаруженных в других активирующих и супрессирующих рецепторах. SLAM Т-клеток может взаимодействовать со SLAM DC, что способствует проведению сигналов к Т-клеткам. ITSM связываясь с SAP образует мост между SLAM и киназой семейства SRC, связанной с белками CD3 Т-клеток — FYN. SLAM и другие члены семейства функционируют как костимулирующие рецепторы Т-клеток киллеров и некоторых

В-клеток. Еще один важный член семейства SLAM — 2B4, содержащий ITSM, который, связываясь с белком-адаптером SAP, индуцирует активирующие сигналы и рекрутирует FYN. Дефектная передача сигналов 2B4 способствует развитию X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома (X-linked lymphoproliferative syndrome — XLP), так как 2B4 подавляет опосредованный NK-клетками цитолиз. Активация Т-лимфоцитов сопровождается метаболическими изменениями, обеспечивая развитие клеточно-опосредованного ИО. При этом увеличивается транспорт глюкозы, изменяется выработка энергии при митохондриальном окислительном фосфорилировании — гликолизе, даже в присутствии большого количества кислорода (аэробный гликолиз или эффект Варбурга). Аэробный гликолиз в лимфоцитах может быть важен не только для клеточной пролиферации, но и для дифференцировки Т-клеток в эффекторные клетки и для секреции провоспалительных цитокинов [9, 13, 21, 29, 35, 49, 55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инициация передачи сигналов рецептором клеточной поверхности требует лиганд-индуцированной кластеризации рецепторных белков (кросс-линкинг) и включает конформационное изменение рецептора, вызванное его ассоциацией с лигандом. Сигнальные рецепторы, расположенные на поверхности клетки, иницируют передачу сигналов в цитозоле, за ней следует ядерная фаза, во время которой экспрессия генов изменяется. Различные типы сигнальных рецепторов способствуют активации реакций как врожденного, так и адаптивного ИО. Наиболее важная категория — нерецепторные тирозинкиназы фосфорилирующие ITAM на цитоплазматических остатках белков рецепторного комплекса. В активации Т-лимфоцитов и индукции адаптивного ИО принимают участие тирозинкиназы, ядерные рецепторы, гетеротримерные серпентиновые рецепторы, сопряженные с G-белком, и рецепторы семейства Notch. Интенсивность развития ИО зависит от аффинности и валентности антигена, рекрутирующего различное количество ITAM. Коррецепторы CD4, CD8 Т-лимфоцитов усиливают передачу сигналов от антигенных рецепторов, которая может быть ослаблена ингибиторными рецепторами CD22 и PD-1, содержащих мотивы ингибирования цитозольных иммунорецепторов ITIM и ITSM. Лигирование TCR приводит к фосфорилированию тирозина CD3 и ζ ITAM киназами семейства SRC и привлечению ZAP70. При этом каждый домен SH2 ZAP70 связывается с 1 фосфорилированным тирозином ITAM. Активированная киназа ZAP70 фосфорилирует остатки тирозина адаптерных белков, а образующиеся ферменты рекрутируются в сигнаლოსомы.

Ферменты, опосредующие обмен GTP на GDP в G-белках, таких как RAS и RAC, активируют путь MAP. Это приводит к активации факторов транскрипции JUN и FOS, компонентов фактора транскрипции API. Активация PLCγ

способствует высвобождению IP3 из PIP2, в результате IP3 индуцирует выделение кальция из внутриклеточных хранилищ. Истощение запасов кальция инициирует открытие CRAC, активируемого высвобождением кальция. Кальций связывается с кальмодулином и активирует кальциневрин, фосфатазу, способствующую проникновению NFAT в ядро.

DAG образуется в мембране, когда PLC $\gamma$  высвобождает IP3 из PIP2. DAG может активировать PKC $\theta$ , что, помимо всего прочего, может способствовать активации NF- $\kappa$ B. Липидкиназа PI3 превращает PIP2 в PIP3. PIP3 рекрутирует и активирует белки, содержащие домен гомологии плекстрина к плазматической мембране. PIP3 активирует ИТК Т-лимфоцитов, что приводит к активации PDK1-киназы, которая в свою очередь фосфорилирует киназу АКТ, опосредующую выживание клеток.

Ослабление передачи сигналов иммунными рецепторами Т-лимфоцитов опосредовано рецепторами, содержащими ингибирующие тирозинсодержащие мотивы в своих цитоплазматических участках и рекрутирующими фосфатазы. Другой важный механизм ослабления сигналов связан с убиквитинацией сигнальных белков убиквитин-лигазами E3, помечающими эти белки для внутриклеточной дегградации.

Несомненно, что в сигналинге принимают участие не рассмотренные в статье цитокиновые рецепторы, использующие нерцепторные тирозинкиназы JAK, для фосфорилирования транскрипционных факторов STAT, которые после фосфорилирования транслоцируются в ядро с последующей индукцией транскрипции генов-мишеней. Цитокиновые рецепторы многих провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-17, TNF и др.) активируют либо каноническую, либо неканоническую передачу сигналов NF- $\kappa$ B. В канонической передаче сигналов NF- $\kappa$ B участвуют цитокиновые рецепторы семейства TNF, TLR. Этот путь включает активацию киназ IKK $\beta$ , фосфорилирование ингибитора I $\kappa$ B $\alpha$  активированным IKK $\beta$ , убиквитинацию и протеасомальную дегградацию I $\kappa$ B $\alpha$ , а также транспорт NF- $\kappa$ B в ядро.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Вклад каждого автора.** А.В. Москалев — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных; Б.Ю. Гумилевский — разработка общей концепции, дизайн исследования; В.Я. Апчел — дизайн исследования, редактирование, анализ данных; В.Н. Цыган — разработка общей концепции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**The contribution of each author.** A.V. Moskalev, development of a general concept, writing an article, data analysis; B.Yu. Gumilevskiy, development of a general concept, research design; V.Ya. Apchel, research design, editing, data analysis; V.N. Tsygan, development of a general concept.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Courtney AH, Lo WL, Weiss A. TCR signaling: mechanisms of initiation and propagation. *Trends Biochem Sci.* 2018;43(2):108–123. doi: 10.1016/j.tibs.2017.11.008
2. Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(8):485–497. doi: 10.1038/s41577-018-0020-8
3. Pershin DE. *Development and assessment of the significance of the method for determining the expression of intracellular proteins in the diagnosis and monitoring of patients with congenital defects of immunity* [dissertation]. Moscow; 2023. 123 p. (In Russ.) EDN: JKMKOR

4. Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the complex interplay between T cell metabolism and function. *AnHU Rev Immunol*. 2018;36:461–488. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053019
5. Man K, Rallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):574–584. doi: 10.1038/nri3874
6. Mariuzza RA, Agnihotri P, Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: an enduring enigma. *J Biol Chem*. 2020;295(4):914–925. EDN: IUHDNU doi: 10.1074/jbc.REV119.009411
7. Zavyalova MG. *Targeted mass-spectrometric analysis of protein phosphorylation*. [dissertation]. Moscow; 2020. 132 p. (In Russ.)
8. Chu N, Salguero AL, Liu AZ, et al. Akt-kinase activation mechanisms revealed using protein semisynthesis. *Cell*. 2018;174(4):897–907.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.003
9. Shestakova EA. Estrogen receptor  $\alpha$  (ESR1) AND SRC family kinase (LYN) gene's mutations associated with ovarian cancer endocrine therapy resistance. *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(1):10–16. EDN: LBNRL doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-1-10-16
10. Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. The canonical wnt/ $\beta$ -catenin pathway: from the history of its discovery to clinical application. *Therapeutic archive*. 2016;88(10):74–81. EDN: WWYDIZ doi: 10.17116/terarkh201688674-81
11. Dovzhikova IV, Andrievskaya IA. Estrogen receptors (review). Part 1. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2019;(72):120–127. EDN: WDQNKP doi: 10.12737/article\_5d0ad2e5d54867.15780111
12. Shvedova MV, Anfingenova YaD, Popov SV, et al. C-jun N-terminal kinases and their modulators in myocardial ischemia/reperfusion injury (review). *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(3):7–15. EDN: XHJSED
13. Vorobyeva NV. Participation of nonreceptor src family tyrosine kinases in the formation of neutrophil extracellular traps. *Herald of Moscow University. Series 16. Biology*. 2023;78(1):11–16. EDN: OXUINQ doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-1-2
14. Loginova MM. *Role of neuronal kinases in the adaptation of the central nervous system to the impact of ischemia factors*. [dissertation]. Nizhny Novgorod; 2022. 152 p. (in Russ.)
15. Kuznetsova LA, Basova NE. The role of the neural NO-synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical journal*. 2023;43(5):34–39. EDN: CSCJDK doi: 10.8699/SSMJ20230504
16. Gnedina OO, Morshneva AV, Igotti MV. Role of map kinases in induced phosphorylation of histone h2ax in transformed cells. *Cytology*. 2023;65(1):54–63. EDN: GOTCEB doi: 10.31857/S0041377123010030
17. Zhao J, Li L, Feng X, et al. T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain as a promising immune checkpoint target for the treatment of SLE. *Lupus*. 2024;33(3):209–216. EDN: ZHNMAF doi: 10.1177/09612033241226536
18. Murai VM, Smirnov EYu, Varlev NA. Mechanisms of immune checkpoint blockade in anti-tumor therapy. *Cytology*. 2019;61(8):597–621. EDN: ZCAHGY doi: 10.1134/S0041377119080030
19. Abul K, Abbas, Lichtman AH, et al. *Cellular and molecular immunology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2022. 587 p.
20. Urban VA, Veresov VG. Structural basis of ZAP-70 activation upon phosphorylation of tyrosines 315, 319 and 493. *Biology*. 2023;67(1):38–40. EDN: QCWQJG doi: 10.29235/1561-8323-2023-67-1-38-40
21. Shapoval AI. *New kostimulatory molecules of the B7 family and the role of costimulation in the activation of NK cells*. [dissertation]. Novosibirsk; 2019. 219 p. (In Russ.) EDN: FKNCWT
22. Kruglova NA. *Participation of phosphatase-associated lymphocyte phosphoprotein (LPAP) in T-cell activation processes*. [dissertation]. Moscow; 2019. 140 p. (In Russ.) EDN: BAUGGM
23. Senichkin VV. *Regulation of Mcl-1 to increase the sensitivity of tumor cells to apoptosis*. [dissertation]. Moscow; 2018. 158 p. (In Russ.) EDN: UYKCID
24. Trebak M, Kinet JP. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(3):154–169. doi: 10.1038/s41577-018-0110-7
25. Mazurov VI, Belyaeva IB. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116–123. EDN: GMOZWO doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-116-123
26. Tyshchuk EV, Mikhailova VA, Selkov SA, et al. Natural killers: origin, phenotype, functions. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(6):1207–1228. EDN: QILUOK doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330
27. Plekhova NG, Somova LM, Drobot EI, et al. The functional activity of innate immunity cells in bacterial infection on background of thermal stress. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(1):43–53. EDN: YWERYV doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-43-53
28. Paturi S, Deshmukh MA Glimpse of «dicer biology» through the structural and functional perspective. *Front Mol Biosci*. 2021;8:643657. EDN: QKOCPL doi: 10.3389/fmolb.2021.643657
29. Lyapunova LS, Tashireva LA, Perelmuter VM. Follicular T-helper lymphocytes and their significance in cancer. *Problems in Oncology*. 2017;63(6):824–835. EDN: ZXWFDL
30. Anokhina EM. *Clinical and immunological aspects of anti-CTLA-4 therapy of disseminated melanoma*. [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2019. 30 p. (In Russ.) EDN: OSLCFX
31. Voronina EV. *Maturation of T-follicular helpers in in vitro models and in Helicobacter pylori infection in vivo*. [dissertation]. Nizhny Novgorod; 2019. 167 p. (In Russ.) EDN: MTVHTM
32. Kotikova AI, Blinova EA, Akleev AV. Subpopulation composition of T-helpers in peripheral blood of persons chronically exposed to radiation in the long term. *Extreme Medicine*. 2022;24(2):65–74. (In Russ.) EDN: MXUVFS doi: 10.47183/mes.2022.018 EDN: MXUVFS
33. Khavinson VKh. *Peptides, genome, aging*. Moscow; 2020. 58 p. (In Russ.) EDN: UCSFZP
34. Vakhitov TYa, Kudryavtsev IV, Sall TS, et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (part 1). *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(6):67–78. EDN: ATNWWJ doi: 10.20953/1817-7646-2020-6-67-78
35. Volkov DV, Stepanova VM, Rubtsov YuP, et al. Protein tyrosine phosphatase CD45 as an immunity regulator and a potential effector of CAR-T therapy. *Acta Nature*. 2023;15(3):17–26. EDN: HQMECT doi: 10.32607/actanaturae.25438
36. Mironova NL. *Mechanisms of suppression of progression of experimental tumors under the influence of dendritic cells and natural nucleases*. [dissertation]. Novosibirsk; 2018. 317 p. (In Russ.) EDN: QXWZOD
37. Bogdanov AA, Vysochinskaya VV. Prospects for the use of small interfering RNAs as inhibitors of immune checkpoints for immunotherapy in oncology. *Practical oncology*. 2021;22(3):204–217. EDN: PBXSRD doi: 10.31917/2203204
38. Stavinskaya OA, Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP. Associations between blood concentrations of cytotoxic CD8+ cells and lymphocyte

apoptosis in healthy humans. *Human ecology*. 2021;(9):4–10. EDN: JYPZAX doi: 10.33396/1728-0869-2021-9-4-10

**39.** Zhang Q, Li S, Patterson C, et al. Lysine 48-linked polyubiquitination of organic anion transporter-1 is essential for its protein kinase C-regulated endocytosis. *Mol Pharmacol*. 2013;83(1):217–224. doi: 10.1124/mol.112.082065

**40.** Chetina EV, Kashevarova NG, Sharapova EP. Functions of the mTOR signaling pathway in normal articular cartilage chondrocytes and in osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):590–597. EDN: YUAXXT doi: 10.14412/1995-4484-2016-590-597

**41.** Gutner UA, Shulik MA. The role of sphingosine-1-phosphate in neurodegenerative diseases. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021;47(6):702–720. EDN: BKTASX doi:10.31857/S0132342321050274

**42.** Young BD, Sha J, Vashisht AA, et al. Human multi-subunit ubiquitin ligase E3 required for ubiquitination  $\beta$  subunit of heterotrimeric G protein and subsequent signaling. *J Proteome Res*. 2021;20(9):4318–4330. EDN: GVLRJE doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00292

**43.** Buneeva OA, Medvedev AE. The role of atypical ubiquitination in cell regulation. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 2016;62(5):496–509. EDN: WTOPSV doi: 10.18097/RVMS20166205496

**44.** Artemenkov AA. Cytokine-mediated dysregulation of antiviral immune response upon infection with SARS-COV-2 (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2023;11(3):329–340. EDN: KCZHSM doi: 10.37482/2687-1491-Z148

**45.** Oskina NA, Shcherbakov AM, Ovchinnikova LK, et al. Role of phosphatidylinositol-3-kinase in carcinogenesis. *Oncology issues*. 2017;63(4):545–556. EDN: ZDWSQZ

**46.** Stalhammar ME, Hakansson LD, Sindelar R. Bacterial N-formyl peptides reduce PMA- and Escherichia coli-induced neutrophil

respiratory burst in term neonates and adults. *Scand J Immunol*. 2017;85(5):365–371. doi: 10.1111/sji.12537

**47.** Kropocheva E.V. *Study of new programmable nucleases from the family of bacterial proteins-Argonauts*. [dissertation abstract]. Moscow; 2022. 28 p. (In Russ.) EDN: UPZNBW

**48.** Moiseenko FV, Moiseenko VM. Resistance to targeted therapy. *Practical oncology*. 2021;22(2):138–164. EDN: MQRWUQ doi: 10.31917/2202138

**49.** Roppelt AA, Yukhacheva DV, Myakova NV, et al. X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2 (review of literature and clinical case reports). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. EDN: WFFZOX doi: 10.20953/1726-1708-1-17-26

**50.** Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV, et al. Features of biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;54(2):206–216. EDN: WDCIQN

**51.** Fenyuk BA. *Mechanisms of conjugation and regulation of proton-dependent ATP-synthase of bacteria* [dissertation]. Moscow; 2022. 253 p. (In Russ.) EDN: KFEHDY

**52.** Severyanova LA, Dolgintsev ME. The modern concept of L-lysine action on the nervous and immune regulator systems. *Humans and their health*. 2007;(2):67–79. EDN: JCELKA

**53.** Kropacheva EV, Lisitskaya LA, Agapov AA. Prokaryotic argonaut proteins as a tool of biotechnology. *Molecular biology*. 2022;56(6): 915–936. EDN: UPZNBW doi: 10.31857/S0026898422060131

**54.** Novokreshchennykh EE, Kolodkina AA, Bezlepina OB. DICER 1 syndrome: clinical variety endocrine manifestations and features of diagnostics. *Problems of endocrinology*. 2024;70(2):78–85. EDN: SQMQPD doi: 10.14341/probl13383

**55.** Mishra S, Brady LJ. The cytoplasmic domains of Streptococcus mutans membrane protein insertases YidC1 and YidC2 confer unique structural and functional attributes to each paralog. *Front Microbiol*. 2021;12:760873. EDN: ODWVDT doi: 10.3389/fmicb.2021.760873

## ОБ АВТОРАХ

**\*Александр Витальевич Москалев**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0009-0004-5659-7464; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Борис Юрьевич Гумилевский**, д-р мед. наук, профессор; eLibrary SPIN: 3428-7704

**Василий Яковлевич Апчел**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; eLibrary SPIN: 4978-0785

**Василий Николаевич Цыган**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

## AUTHORS INFO

**\*Alexander V. Moskalev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0009-0004-5659-7464; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Boris Yu. Gumilevskiy**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 3428-7704

**Vasily Ya. Apchel**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; eLibrary SPIN: 4978-0785

**Vasily N. Tsygan**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author