

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.017.1

Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алёшкин В. А., Миронов А. Ю.

ЛЕКТИНЫ И ГЛИКОКОНЪЮГАТЫ В ПРЕЗЕНТАЦИИ АНТИГЕНОВ И ЗАЩИТЕ ОТ ПАТОГЕНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

Обобщены данные литературы о функционировании в защитных иммунных реакциях рецепторных лектинов. Отмечена перспективность гликоконъюгатных лигандов рецепторных лектинов при изучении кооперации иммунокомпетентных клеток. Распознающие паттерны рецепторные лектины иммунокомпетентных клеток (макрофагов, дендритных клеток, моноцитов, нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов), участвуя в защите от сигналов опасности (PAMP, MAMP, DAMP, SAMP, TAMP) микробиоты и повреждённых структур организма являются неотъемлемыми составляющими участниками иммунного ответа при иммунологическом надзоре, модуляции, переключении путей, в зависимости от мини- и мегапаттерновой специфичности к гликоконъюгатам в составе сборочных структур (наночастиц, сом, дендримерных разветвлённых агрегатов), в том числе на основе конъюгированных или рекомбинантно слитых мультифункциональных гликоантигенов для эффективной презентации антигена. Рецепторные лектины участвуют в раннем биоконтроле связей врождённого иммунитета в глубинных узлах переключения сети презентации гликоантигенов и ответных реакций во взаимодействии с другими образраспознающими рецепторами. Лектины характеризуют функциональную биомаркёрность клеток в процессе созревания, перепрограммирования, переобучения, цепей клеточных связей и клеточных сетей, что важно для клинической лабораторной диагностики и прогноза. Рецепторные лектины вносят вклад в перераспределение про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, интерферонов, фактора некроза опухоли в месте, необходимом для быстрого развития защитного ответа. Рецепторные лектины в коммуникационных межклеточных цепях являются мишенями для гликоконструкций профилактического, лечебного, информационного значения с целью регуляции иммунного ответа и клеточного тропизма для тканей и органов. Отмечены перспективы рецепторных лектинов при рассмотрении различных аспектов мукозального иммунитета, влияния на аутоиммунитет, использования против паттернов опасности в защитных и вакцинных стратегиях, при выборе наиболее эффективных специфических гликоконъюгатов и гликоадъювантов.

Ключевые слова: лектины; гликоконъюгаты; адъюванты; паттерны-распознающие рецепторы; презентация антигенов; врождённый иммунитет; антигены-презентирующие клетки; дендритные клетки; макрофаги; нейтрофилы; базофилы; Т-лимфоциты; В-лимфоциты; межклеточные коммуникации; вакцинные стратегии.

Для цитирования: Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алёшкин В. А., Миронов А. Ю. Лектины и гликоконъюгаты в презентации антигенов и защите от патогенов (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 619-625. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625>

Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Mironov A. Yu.

LECTINS AND GLYCOCONJUGATES IN PRESENTATION OF ANTIGENS AND PROTECTION AGAINST PATOGENS.

G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology & Microbiology, Moscow, Russia

The current data on using lectin receptors and glycoconjugates (GC) in study of pathways of intercellular communications within innate immunity network coupled to adaptive immunity were overviewed and systematized. A superfamily of GC-specific C-type lectin receptors (CLR), as a constituent of pattern recognizing receptors (PRR), involves in immunity to produce redistribution of groups of cytokines, chemokines and specific antibodies. CLR on surface of multiple subpopulations of antigen-presenting cells (APC) and other cells of immunity are under consideration (monocyte derived macrophages, macrophages, immature and mature dendritic cells, other myeloid cells, neutrophils, basophils, lymphocytes, etc.). CLR cofunction both each other and/or together with other PRR and immune receptors. CLR are favourable for quicker and GC-specific innate type presentation of important danger antigenic patterns (PAMP, MAMP, DAMP, SAMP, TAMP) using their specific targeting through currently/ adaptively optimal pathways within intercellular branched network of activated/polarized subpopulations of cells mentioned above. CLR agonist GC (recombinant, synthetic, conjugates to carriers (adaptive proteins, etc.), assembled into nanoparticles and liposomes) can serve successful and specific adjuvants in vaccine strategies. CLR and GC pairs participate in on duty biocontrol of immunobiological supervising in organism, modulate/ switch recognition and protection cell pathways of immune responses (presentation, reciprocally organized protective attacks, rates and amplitudes of activation and inhibition of cell communicative chains). Lectins characterized both cell and cell communicative chain current functional biomarkering that is of importance for clinical diagnostics. The knowledge on CLR-GC pattern relationships is perspective for study and influence fine mechanisms of cell GC-targeting and immunity, improvement of traditional vaccines, development of GC-specific and highly effective pattern vaccines against different

infections or tumors. New specific vaccine strategies are possible towards different biotopes in organism (also for mucosal opened cavities).

Key words: *C-type lectins (CLR); glycoconjugates; adjuvants, patterns; PRR, innate immunity; mucosal immunity; antigen presentation cells (APC); macrophages; dendritic cells (DC); neutrophils; basophils; T-lymphocytes; B-lymphocytes; intercellular pathways; vaccines; vaccine strategies.*

For citation: *Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Mironov A. Yu. Lectins and glycoconjugates in presentation of antigens and protection against pathogens. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (10): 619-625 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625>*

For correspondence: *Mironov A. Yu., Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Microbiology; e-mail: andy.60@mail.ru*

Information about authors:

Lakhtin M. V. <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Lakhtin V. M. <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>

Afanasiev S. S. <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>

Aleshkin V. A. <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>

Mironov A. Yu. <https://orcid.org/0000-0002-8544-523>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Received 31.05.2018

Accepted 15.06.2018

Лектины - белок-содержащие комплексы, распознающие гликоконъюгаты в виде пространственных образов - паттернов [1, 2, 25, 32, 39, 41]. Суперсемейство рецепторных лектинов С-типа (CLR: *C-type lectin receptors*), как и TLR (*Toll like receptors*), относится к паттерн-распознающим рецепторам (PRR: *pattern recognizing receptors*) [50]. PRR участвуют в кооперации иммунокомпетентных клеток: макрофагов, дендритных клеток [DC: *dendritic cells*], нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов CD₄⁺ и CD₈⁺, В-лимфоцитов и др. [1, 2, 23, 39, 41]. Интерес к CLR обусловлен специфичным попаданием в клетки и разработкой на этой основе новых защитных стратегий. Конструкции гликоконъюгатов направленно достигают лектиновых рецепторов на клетках [28,33,36,39], обеспечивая постлектиновую презентацию антигенов [25, 32, 39, 41].

Участники межклеточных CLR-зависимых взаимодействий включают антигенпрезентирующие клетки: макрофаги; миелоидные клетки, в том числе незрелые и зрелые дендритные клетки, НК-клетки, базофилы, В- и Т-лимфоциты.

Иммунологический надзор в организме осуществляется за всей микробиотой, включая пробиотическую [41]. Сигналы опасности включают PAMP (pathogenic associated molecular patterns), MAMP (microbial associated molecular patterns); DAMP (damaged associated molecular patterns), SAMP (self associated molecular patterns) [23], TAMP (tumor associated molecular patterns) [10]. CLR распознают образы гликанов, осуществляют захват антигенов, их интернализацию, рециклический сортинг в лизосомы. CLR функционируют совместно с TLR. CLR мультифункциональны, они участвуют в распознавании образов гликоконъюгатов, функционируют как рецепторы фагоцитоза и молекулы адгезии [25]. CLR миелоидных клеток участвуют в их переключении, запускают пути активации или ингибирующие.

Лектины-гликоконъюгаты связаны с разработкой лекарственных препаратов, иммуномодуляторов, специфических гликоконъюгаты-адъювантов [2,3]. CLR на антигенпрезентирующих клетках являются перспективными мишенями при разработке антимикробных стратегий против гриппа, СПИДа, туберкулёза, дифтерии и др. [25].

Разнообразие CLR в организме человека (табл. 1) обусловлено типом клеток, их рецепторами, наличием в клеточных слоях, матриксах, тканях, органах совместно функционирующих клеток {антигенпрезентирующие клетки, дендритные клетки главных субпопуляций: cDC₁ [конвенциональные, миелоидные], cDC₂, pDC [плазмацитойдные], moDC [монокитарного происхождения], LC [клетки Лангерганса {*Langerhans cells*}]}, макрофагов (M2 и др.), лимфоцитов (Т- и В-, НК, других)}, содержащих паттерны гликоконъюгатов, что обуславливает связь между CLR, CLR и TLR. Иммунокомпетентные клетки несут на своей поверхности различные CLR [10, 18, 23, 27, 31, 34, 35, 37, 41, 42, 45, 55]. Выраженность CLR, их сочетания с CD и другими PRR служит новыми критериями выявления функционально активных субпопуляций антигенпрезентирующих и защитных клеток (НК, других нейтрофилов, базофилов) (табл. 1).

Иммунный ответ организма реализуется через усиление сигнала при презентации антигена, перераспределение цитокинов и хемокинов, увеличение доли специфических антител. При развитии иммунного ответа дендритные клетки мигрируют в лимфоидную ткань и лимфоузлы, где взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами для инициации гуморального иммунного ответа [51].

Кооперация CLR заключается в их способности функционировать совместно друг с другом, с другими PRR, рецепторами интерферона (ИФН) и иммунорецепторами, в том числе в составе гетеродимеров и мультимеров [20, 23]. CLEC₂ функционирует в форме димера, способен агрегировать после связывания гликоконъюгаты [23]. MCL образует функциональный комплекс с Mincle (реализуется эндофагоцитозная способность MCL) и FcR-γ (реализуется сигнальная способность MCL) [23]. Dectin₃ образует гетеродимер с Dectin₂. Только Dectin₃ является сенсором для индукции Mincle, усиливающего врождённый иммунитет против микобактерий [56]. Гетеродимер Dectin₂-CLECSF₈ обладает повышенной чувствительностью к α-маннанам *C. albicans*. CLECSF₈ требуется и для индукции Mincle [10]. В других случаях совместно функционируют ковалентно связанные гетеродимеры, например, CD₉₄/NKG2 (CLR; член семейства рецепторов НК-клеток человека [21]). Экспрессия

NKG2C на циркулирующих Т- и В-лимфоцитах усиливается при введении макакам живой ослабленной SIV (simian immunodeficiency virus) вакцины. При развитии иммунного ответа на патогенные бактерии Dectin₃ усиливает врождённый иммунитет через Mincle [56]. Мыши с дефицитом Dectin₃ или CARD₉ продуцируют меньше цитокинов и специфичных антител. DC-SIGN миелоидных клеток человека находится под контролем активированных TLR₂ (CD₂₈₂), в результате чего в случае с пародонтопатогеном *Porphyromonas gingivalis* возможна блокада пути паттерновой аутофагии и внутриклеточное выживание патогена [14]. Внутриэпителиальные Т-лимфоциты слизистой оболочки несут CLR Nkrp1g, совместно функционирующий с C1r-f, экспрессированный только на дифференцированных эпителиальных клетках кишечника [30,45].

Кооперация иммунокомпетентных клеток с участием CLR. CLR функционируют совместно с другими рецепторами на активированных иммунокомпетентных клетках в присутствии гликоконъюгатных лигандов. Способность CLR к кооперации обусловлена наличием гликоконъюгатсвязывающих лектиновых доменов С-типа и других функционально значимых доменов, таких как ITAM/ITIM [10, 23]. ITAM (*integral immunoreceptor tyrosine-based activation*) включают Mincle, Dectin₂, BDCA₂, DCAR, MCL. Эти CLR сходным с рецептором Fc-α-RI образом запускают Туг-фосфатазный сигнальный путь (Syk-путь). Другой класс CLR, включающий MR, DEC₂₀₅, DC-SIGN, SIGNR₁, Langerin, MGL, CLEC₁, DCAL₁, LOX-1 миелоидных клеток характеризуется отсутствием функционирующих доменов ITAM или ITIM. Трегалоза-6'6'-димиколат-индуцированная (TDM) экс-

Таблица 1.

Рецепторные лектины С-типа (Ca²⁺-зависимые) человека и млекопитающих

Лектин	Альтернативное название	Специфичность	Клетки-носители	Ссылки
BDCA ₂	CD ₃₀₃ , FcRγ-сцепленный рецептор	маркёр	плазмацитоидные дендритные клетки pDC	[23]
CARD ₉	Молекула подгруппы Dectin2	α-маннаны	нейтрофилы	[7, 13, 30, 56]
CD ₄₄	-	гиалуронан	дендритные клетки	[33]
CLEC2A	KAC ₁ , Syk-сцепленный рецептор	паттерны ГК	антигенпрезентирующие клетки	[23]
CLEC2E	Clr-a	маркёр	эпителий кишечника мыши	[45]
CLEC10A	CLECSF14, CD ₃₀₁	маркёр	базофилы	[34]
DCAR	FcRγ-сцепленный рецептор	микобактериальные гликолипиды	моноциты при воспалении	[23; 37]
DCIR	-	Man-, Fuc-гликаны	дендритные клетки	[19]
DC-SIGN	CD ₂₀₉	Fuc и Man в LeX, LeY, LeA, LeB, маркёр	дендритные клетки CD ₁₄ ⁺ , макрофаги, В-клетки	[14; 18; 23]
Dectin ₁	CLEC7A, CLECSF ₁₂ , CD ₃₆₉ , Syk-сцепленный рецептор	β-1, 3-глюканы/ маннаны, маркёр	макрофаги, дендритные клетки (DC CD _{11c} ⁺), нейтрофилы, субпопуляции Т-клеток	[12; 35]
Dectin ₂	CLEC6A, CLECSF ₁₀ , CLEC4N (мышь), Nkl, FcRγ-сцепленный рецептор	α-маннаны	дендритные клетки, дендритные клетки CD ₁₄₁ ⁺	[10; 35]
Dectin ₃	CLEC4D, CLEC ₆ , CLECSF8, MCL, MPCL, CD ₃₆₈ , Syk-сцепленный рецептор	паттерны ГК, маркёр	макрофаги	[10; 37]
DEC ₂₀₅	CD ₂₀₅	маркёр	базофилы	[34; 40; 47]
DNGR ₁	CLEC9A, Syk-сцепленный рецептор	паттерны ГК	cDC ₁ , CD ₈ ⁺ , CD ₁₄₁ ⁺	[8; 35]
Langerin	CD ₂₀₇	Man _{олиго} -лиганды, LeY	клетки Лангерганса (LC)	[11]
MDL ₁	CLEC5A	паттерны ГК	макрофаги костного мозга мыши	[49]
MGL ₁	-	Gal/GalNAc-лиганды, LeX, маркёр	CD _{11c} ⁺	[15, 25, 42]
Mincle	CLEC4E, CLECSF9, FcRγ-сцепленный рецептор	α-маннаны, трегалоза-6'6'-димиколат, дизфирные гликолипиды трегалозы	макрофаги	[22; 41]
MICL	CLEC12A, CLL ₁ , DCAL-2, KLRL ₁	паттерны ГК	CD ₈ ⁺ , нейтрофилы	[10]
MMR	MR, MRC ₁ , CLEC4D, CD ₂₀₆	маннаны	дендритные клетки CD ₁₄₁ ⁺ , макрофаги	[34; 35; 41]
MRC ₂	CLEC13E, KIAA ₀₇₀₉ , TEM ₉ , uPARAP, CD ₂₈₀ , Endo 180	маннаны	макрофаги, базофилы	[34]
Nkrp1a	CD ₁₆₁ ⁺ , CD ₁₆₁ ^{inv}	маркёр	NK, CD ₄ ⁺ , CD ₈ ⁺ , CD ₁₀₃ ⁺ /CD ₆₉ ⁺ , Vα7.2 ⁺	[17; 27; 43; 45]
Nkrp1g	-	паттерны ГК	NK мыши, CD ₁₀₃ ⁺	[31]
NKG2D, Nkrp1d, Nkrp1f	-	паттерны ГК	NK мыши	[45]
Siglec ₁	CD ₁₆₉	сиалоГК, маркёр	дендритные клетки свиньи	[55]
SIGNR ₁	CD _{209b} , гомолог DC-SIGN мыши	man _{олиго} -лиганды, маркёр	DC-подобные фагоциты	[26]

прессия Mincle зависит от Dectin₃-обусловленного пути NF-κB. Dectin₃ активирует NF-κB-путь через комплекс CARD₉-BCL₁₀-MALT₁ (CARD₉-путь) [56]. Происходит перераспределение функций интернализации антиген-презентирующих клеток паттернов различными CLR (MR, DC-SIGN, MGL, DCIR - второстепенная по значимости мишень с меньшей скоростью захвата гликозил-лиганда, влияет на DC-SIGN-путь) [19]. При функционировании сигнальной оси Syk (*Spleen tyrosine kinase/Caspase*)/Card9-путь (участие CLR: Dectin₁, Dectin₂, Mincle, MCL, DCAR [37]), Card9-зависимый ответ в нейрорепрессии реализуется с участием генов CLR (Dectin₁ [минимальная роль], Dectin₂ [возможная репрессивная роль], Mincle [ведущая роль]) [30]. В результате регистрируются Card9-зависимая Th₁₇-поляризация и Th₁₇ (но не Th₁)-ассоциированный антигенспецифичный ответ. Syk-киназные пути клеточных цепей сцеплены с CLR миелоидных клеток: hDCIR (человек), mDcir1 (DCIR мышь), mDcir2, MICL, MAgH, Ly49Q [23]. CLEC₂ и SIGN-R3, сцепленный с Syk-киназой, являются сигналами активации [23]. Макрофаги через лектин DNGR₁ контролируют локальное увеличение пула NK-клеток в ответ на патоген [8]. CLECSF₁₄, Dectin₁, Dectin₂ изменяют внутриклеточную передачу сигнала антигенпрезентирующих клеток [34]. При презентации антигенпрезентирующими клетками антигена Т-лимфоцитам происходит переключение путей [53]. Установлено преимущество CD₄₀ (DC) над CLR в отношении связей дендритных клеток с клетками CD₈⁺, но оно существенно уступает другим CLR [LOX1(DC) и Dectin₁ (DC)] при связях с клетками CD₄⁺ [53]. Наблюдается CLR-зависимое переключение главных путей Th₁ (супрессия) — Th₂ (MGL+CD_{11c}⁺ - активация) с усилением антипаразитарного ответа [42]. При аллерген-специфической иммунотерапии происходит перераспределение выраженности CLR на альвеолярных макрофагах (CD₂₀₆⁺, Dectin₁) и дендритных клетках (CLEC9A, CD₂₀₆⁺, Dectin₁) [35]. В отличие от миелоидных дендритных клеток, у которых CLR характеризуются только ингибиторной активностью, CLR моноцитов человека активируют и ингибируют антигенпрезентирующие клетки, придавая им свойства распознавания образцов и передачи сигнала [9].

Тропность и хоминг отражают сродство ГК-конструкций к клеткам, тканям, органам с участием CLR. Т-клетки памяти CD₈⁺ с экспонированным лектином CD₁₆₁(int) содержат ассоциированные с тропизмом к слизистой оболочке кишечника рецепторы CD₁₀₃ и CD₆₉, что указывает на совместное функционирование путей мукозальной тканеспецифичности и способности осуществлять лекарственное или гликоконъюгат/адьювант/вакцина-направленное проникновение в лимфоциты [17]. Имеет место лангерин-обусловленный тропизм дендритных клеток в слизистой оболочке кишечника к субэпителиальным купольным областям Пейеровых бляшек [11]. Гликопротеин, кодируемый посредством Clec2e, является тканеспецифичным биомаркером кишечника, причём адьювант может снижать его экспрессию [45]. DNGR₁ экспрессирован только на дендритных клетках CD₁₄₁⁺, что обеспечивает высокоэффективную специфичную доставку в них [35]. Т-клетки CD₁₆₁⁺, CD₈⁺ мукозальной ткани продуцируют больше ИЛ-17 и ИФН-γ, чем клетки крови; усиливают Th₁/Th₁₇-функции клеток CD₁₆₁⁺, CD₈⁺ [45]. Субпопуляции Т-клеток CD₁₆₁⁺ Vα7.2⁺ характеризуются различающимися паттернами хоминга [27]. При подкожной вакцинации на клетках

CD₄⁺ активируется экспрессия DC-SIGN, MR, DCIR [16]. Специфичные к типу CLR ГК обуславливают преимущество иммунного ответа при накожной аппликации ГК-белковых конъюгатов [12].

Пути модуляции. Функции пространственной ориентации CLR не ограничиваются распознаванием паттернов мишеней, их пино- и фагоцитозом, влиянием на внутриклеточный путь передачи сигнала. Они важны для специфичной доставки лекарств в клетку и изменения функции клеток [32]. CLR моноцитов человека активируют и ингибируют антигенпрезентирующие клетки, придают им уникальные свойства распознавания паттернов и передачи сигнала [9].

Пути усиления иммунного ответа с участием CLR:

- кооперация рецепторов (несколько типов CLR на одном типе клеток, разных типах клеток; при восприятии сигналов от группы патогенов, например, с паттернами маннансодержащих полисахаридов, гликолипидов, других [41]); при этом повышается надёжность (за счёт шунтирования межклеточных путей) и усиливается результирующая презентация групп гликоантигенов.

- совместное функционирование CLR с TLR₂ (CD₂₈₂), TLR₄ (CD₂₈₄), TLR₉ (CD₂₈₉); в результате образующихся мультикомплексов модифицируется специфичность к сигналам (вклад стыков рецепторов), усиливается восприятие сиаловых и сульфатированных лигандов; приобретает способность к восприятию наночастиц и липосомных гликоконъюгатов, подлежащих дальнейшему фагоцитозу; совместное функционирование TLR и CLR в сигнальных каскадах MAPK, NF-κB, Syk; рециклическое использование CLR-доставки во внутриклеточные сомы [33]; переключение путей ингибирования и активации [53].

- для усиления иммунного ответа ГК-конструкции вводятся совместно с другим типом гликоадьюванта (лектиновыми – гликозилированными В-субъединицами холерного токсина, энтеротоксинами *E. coli* и др.) [38, 41].

- перспективен поиск новых иммуномодуляторов, индукторов NK-клеток, ИФН-γ. Компоненты растений активируют через TLR-2,4 и CLR на дендритных клетках усиление продукции ИФН-γ и ИЛ-12 [52]. При разработке вакцин используется способность клеток растений к N-гликозилированию лектиновых В-субъединиц холерного токсина в качестве адьюванта [38].

- взаимодействие с другими защитными системами человека; CD₂₀₅ и CD₂₀₆, одновременно являются рецепторами к компонентам комплемента.

Влияние на аутоиммунитет. Установлено влияние CARD₉-пути на аутоиммунитет, в том числе его приостановление [7,41]. ДНК-вакцины, предусматривающие попадание антигена в клетки с помощью лектина DEC₂₀₅, перспективны для лечения аутоиммунных болезней, обусловленных нарушениями кооперации клеток [40]. Сильный адьювант (В-субъединицы холерного токсина) способен нарушать аутоиммунитет [48].

Специфичность. Для усиления иммунного ответа важны CLR-фагоцитозо-чувствительные мультигликоконаноконструкции как адьюванты, в том числе липосомы и мультиантенные конгломераты [32]. Рекомбинантный MGL-Fc(человека)-слитый лектин в 10 раз сильнее связывается с мультиантенными N-гликанами, экспонирующими эпитопные трисахаридные структуры Льюиса - Lewis X (Le(X) при сравнении с моновалентным Le(X)-трисахаридом; иммунизация поли-

валентным конъюгатом Le(X)-овальбумин усиливает продукцию цитокинов и гуморальный иммунный ответ [15]. SIGNR₁ путём фагоцитоза наиболее эффективны в реализации врождённого иммунитета [26]. DC-SIGN моноцитных производных дендритных клеток участвует в фагоцитозе промастигот, но не амастигот, то есть зависит от стадии жизненного цикла патогенного простейшего *Leishmania mexicana* [4]. Ассоцианты CLR и других PRR (в первую очередь, TLR) важны для мобильной адекватности и соответствия презентуемых антигенов патогенов (на стыках, например CLR и TLR, меняется специфичность комплексного PRR, воспринимаемая как регулируемая мегапаттерновая). Выбор путей CLR-зависимых коммуникаций (Syk/каспазы-зависимых, сцепленных с CARRD9-путями) обусловлен наборами паттерновых ГК-лектиновых агонистов [37].

Специфическое вовлечение антигенпрезентирующих клеток через CLR посредством ГК-агонистов CLR. Раньше при конструировании вакцин внимание уделялось АТ-обусловленной доставке антигена к CLR как мишени. В последние годы интерес возрос в отношении основанной на гликанах специфической доставке антигенных конструкций к CLR [6, 22, 25, 26, 28, 32, 33, 39]. Миелоидные CLR, экспрессированные на антигенпрезентирующих клетках, являются перспективными мишенями для действия гликоконъюгатов на иммунный ответ [24]. Разрабатываются дисплеи ГК-паттернов мультивалентных гликанов на наночастицах, сомах, разветвлённых структурах (дендримерах), сборках субъединиц и молекул для эффективного попадания в антигенпрезентирующие клетки через CLR со специфическим усилением иммунного ответа [24, 33]. Небольшие структурные изменения в ГК-конструкциях могут значительно усилить результативность презентации антигена [6, 22, 28].

Использование синтетического О-2-корового β-1,2-N-гликана, конъюгированного с овальбумином, значительно повышает результирующее достижение CLR дендритных клеток [6]. В качестве коровых носителей в конъюгатных антигенах используются тетра- и гептавалентные гликокластеры D-глюкозы и гентабиозы, которые в составе конъюгатов с бычьим сывороточным альбумином позволяют выбирать антиген по его размеру и топологии [28]. Рациональный дизайн синтетического β-1,3-глюканового гексасахарид (агониста Dectin₁), конъюгированного с генетически детоксицированным дифтерийным токсином, позволил усилить гуморальный иммунный ответ [12]. Новые пути усиления иммунного ответа открываются с использованием новых паттернов распознавания посредством Mincle - гликолипидных диэфирных производных трегалозы с двумя ацильными цепями (адъювантом, активирующим Th₁/Th₁₇-путь) [22].

Адъюванты вакцин. Показателями изменений в микробиоте выступают CLR-вовлекаемые альтернативные шунтовые цепочки клеток [41]. При использовании неспецифических адъювантов (на алюминиевой основе и др.) могут возникать побочные эффекты, отсутствующие у гликоконъюгатов. Привлекательно обусловленное гликанами и CLR попадание в дендритные клетки [6]. Местный иммунитет активно изучается; мукозальные ГК-адъюванты включают гликопротеиновые лектиновые токсины (холерный, термолabile LTК₃ и LTR₇₂ из *E. coli*, хитозан [5, 48]. Разработка специфических ГК-адъювантов положена в основу получения эффективных

вакцин против патогенов. Поставлена задача разработки адъювантных индукторов мощного Th₁-ответа для повышения эффективности вакцинации против внутриклеточных патогенов таких, как ВИЧ и малярийные плазмодии [51].

Толерогенность антигена может быть обусловлена его аллергенностью. При аллерген-специфической иммунотерапии возможно нарушение способности субпопуляций дендритных клеток реагировать с аллергеном, что индуцирует толерантность к нему [35]. Клетки периферической крови через год аллерген-специфической иммунотерапии при развитии толерантности к антигену характеризуются снижением экспрессии лектинов CD₂₀₆ и Dectin₂ на фоне снижения у дендритных клеток выраженности CLEC9A, CD₂₀₆ и повышения Dectin₁ [35], что указывает на потенциальную биомаркёрность толерогенности наборами CLR, и вовлечение в процесс толерогенности нескольких путей CLR-зависимых способных к переключению межклеточных связей. Поведение лектина DEC₂₀₅ на дендритных клетках при вакцинации может интерферировать с аутоиммунитетом [47].

Связь CLR и их гликоконъюгатов с патологией. Физиологическое влияние CLR зависит от возраста, типа ткани, типа распознаваемых паттернов, свойств агонистов CLR, развития иммунологической толерантности; наличия патологии, воспаления, инициированных направлений CLR-модуляции клеточных цепочек путей метаболизма и т. д. [39].

На мышцах апробирована высокоэффективная вакцина против вируса гриппа типа А с использованием адаптерных адъювантов, конъюгированных с антителами против лектина DEC₂₀₅ [40]. CLEC5A усиливает воспалительный ответ миелоидных клеток против вируса, у CLEC5A-дефицитных мышей наблюдаются сниженные уровни ФНО-α на фоне повышенного уровня ИФН-α [49]. Специфичная доставка в дендритные клетки CD₂₀₅⁺ усиливает продолжительность индуцированного вакцинной иммунного ответа на ВИЧ₁ в желудочно-кишечном тракте [21, 44]. Против вируса Epstein-Barr (ВЭБ) используются подложечные белки (возможны лектиновые) в сборке ВЭБ-вакцинных эпитопов [3]. В ветеринарии против вируса репродуктивного и респираторного синдрома свиней (PRRS-вируса) в качестве антивирусных мишеней перспективно использование сиалоадгезина CD₁₆₉ и DC-SIGN (CD₂₀₉) [55].

Против *Mycobacterium tuberculosis* и других микобактерий [8, 56] реализуются ответы на паттерны: трегалоза-6,6'-димиколат (TDM, cord factor), липоарабиноманнан (LAM), липоманнан (LM), фосфатидинозитолманнозиды (PIM) [37]. CLEC9A вызывают обусловленное макрофагами местное пополнение числа нейтрофилов в ответ на убитые нагреванием клетки *M. tuberculosis* H37Ra, обуславливает продукцию цитокинов и хемокинов (ИЛ-1β, CXCL8) макрофагами [8]. В иммунном ответе на микобактерии Dectin₃ необходим для усиления врождённого иммунитета посредством Mincle [56]. Гексасахарид β-1,3-глюкана (специфичный к Dectin₁), конъюгированный с анатоксином CRM197, позволяет получить высокую продукцию противодифтерийных антител при внутрикожном и подкожном введении антигена мышам [12]. Нетоксигенные *C. diphtheriae* и *C. ulcerans* уничтожаются макрофагами через связывание гликолипидной коринемиколиевой кислоты бактерий с рекомбинантным Mincle, причём экспрессия Mincle находится под управлением TLR₂ [46]. Защитные свойства

MGL используются в борьбе с острой пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наряду с увеличением числа NK-клеток, имеющих набор CLR [24] и против заболеваний пародонта, вызванных *Porphyromonas gingivalis* [14].

CARD9 сигнальный путь защищает слизистые оболочки и центральную нервную систему от грибов [13]. β -глюканы грибов запускают ROS-зависимый процесс продукции определённых субпопуляций нейтрофилов и дендритных клеток, содержащих Dectin₁. Это дополняет процесс распознавания маннанов грибов рецепторами TLR, CD₁₄, Dectin₁ и повышает надёжность и разнообразие форм иммунного ответа [54]. В иммунном ответе на *Candida albicans* Dectin₁ регулирует фагоцитоз, аутофагию, респираторный взрыв, продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-1 β), стимулирует продукцию интерферонов типа I [10]. Dectin₁ дендритных клеток и макрофагов ингибирует воспаление, индуцированное C5a-компонентом комплемента, распознает N-гликаны на опухолевых клетках. При специфичной лектиновой доставке в клетки β -глюкановые агонисты лектина Dectin₁ обладают противоопухолевым действием, и защищают от диабета I типа [10]. Наиболее активные в продукции ИФН типа I плазмацитоидные миелоидные дендритные клетки экспрессируют совместно функционирующие системы PRR: лектины с антимикотическим действием (Dectin₁, Dectin₂, Dectin₃, MR), TLR₄ (CD₂₈₂), TLR₉ (CD₂₈₉) [36]. Dectin₂ распознает маннозные гликоконъюгаты с экспонированными α -маннанами (кандиды) или гликопротеинами с O-присоединенной маннобиозой и запускает межклеточные защитные пути против *Candida* и *Malassezia* [10]. Отмечено антифунгальное действие Gal-специфичного лектина *Agrocybe aegerita* через CLR [41].

SIGN-фагоцитоз дендритных клеток инициируется промастиготами *Leishmania mexicana* на фоне резистентности амастигот [4, 41]. Клетки MGL⁺ CD_{11c}⁺ (результат направленного каскада активации *Fasciola hepatica*-MGL⁺-CD_{11c}⁺) специфичного в отношении гельминтов пути Th₂ экспрессируют ИЛ-10, ФНО- α , TGF- β на фоне супрессии альтернативного пути Th₁-регуляторных субпопуляций клеток [42].

Заключение. CLR вместе с другими PRR объединены в универсальную сеть коммуникаций врождённого иммунитета, связанного с адаптивным иммунитетом в рамках единой сети презентации антигенов и усиления защиты организма. CLR являются мощным резервом осуществления маневра иммунобиологическим надзором организма; повышения надёжности формирования защитного ответа на патоген или группу патогенов, системные нарушения в организме, в том числе опухолевой природы; являются основой для подстраховки, разнообразия, ускорения, переключения, корректировки направленности презентационной и эффекторной активностей гликоконъюгатов. CLR представляют интерес как мишени для терапии, применяются при изучении вакцин и конструировании специфичных паттерновых адъювантных кандидатов в вакцины повышенной эффективности. CLR являются важными участниками раннего значимого для функционирования паттерновых вакцин иммунного ответа. Перспективно использовать взаимоотношения рецепторный лектин-гликоконъюгат для оптимизации существующих вакцин, разработки вакцин нового поколения и стратегий вакцинации, в том числе на основании знаний о состоянии микробиоты

биотопов, в особенности, слизистых открытых полостей организма. CLR представляют интерес для клиники, клинической лабораторной диагностики, оценки функционального состояния иммунной системы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3-56 см. REFERENCES)

1. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алёшкин В. А. Взаимоотношения систем комплемента, Toll-подобных рецепторов, CD-антигенов и цитокинов в норме и при патологиях. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 6: 62-6.
2. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Алёшкин В. А., Афанасьев С. С., Корсун В. Ф. Лектины в терапии. *Проблемы научной мысли*. 2017; 10 (2): 77-84.

REFERENCES

1. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Alyoshkin V. A. Interrelation between the system of complement, Toll-like receptors, CD antigens and cytokines in normal and pathological condition (review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2015; 6: 62-6. (in Russian)
2. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Aljoshkin V. A., Afanas'ev S. S., Korsun V. F. Lectins in therapy. *Problemy nauchnoy mysli*. 2017; 2(10): 77-84. (in Russian)
3. Alonso-Padilla J., Lafuente E. M., Reche P. A. Computer-Aided Design of an Epitope-Based Vaccine against Epstein-Barr Virus. *J. Immunol. Res.* Volume 2017: Article ID 9363750: 1-15.
4. Apostólic Jde S., Lunardelli V. A., Coirada F. C., Boscardin S. B., Rosa D. S. Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. *J. Immunol. Res.* 2016: 1459394.
5. Argueta-Donohué J., Wilkins-Rodríguez A. A., Aguirre-García M., Gutiérrez-Kobeh L. Differential phagocytosis of *Leishmania mexicana* promastigotes and amastigotes by monocyte-derived dendritic cells. *Microbiol. Immunol.* 2016; 60(6): 369-81.
6. Brzezicka K., Vogel U., Serna S., Johannsen T., Lepenies B., Reichardt N. C. Influence of core β -1,2-xylosylation on glycoprotein recognition by murine c-type lectin receptors and its impact on dendritic cell targeting. *ACS Chem. Biol.* 2016; 11(8): 2347-56.
7. Brown B. R., Lee E. J., Snow P. E., Vance E. E., Iwakura Y., Ohno N. et al. Fungal-derived cues promote ocular autoimmunity through a Dectin-2/Card9-mediated mechanism. *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 190(3): 293-303.
8. Cheng A. C., Yang K. Y., Chen N. J., Hsu T. L., Jou R., Hsieh S. L. et al. CLEC9A modulates macrophage-mediated neutrophil recruitment in response to heat-killed *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. 2017; 12(10): e0186780.
9. Damasceno D., Andrés M. P., van den Bossche W. B., Flores-Montero J., de Bruin S., Teodosio C. et al. Expression profile of novel cell surface molecules on different subsets of human peripheral blood antigen-presenting cells. *Clin. Transl Immunology*, 2016; 5(9): e100.
10. Dambuza I. M., Brown G. D. C-type lectins in immunity: recent developments. *Curr. Opin. Immunol.* 2015; 32: 21-7.
11. De Jesus M., Ostroff G. R., Levitz S. M., Bartling T. R., Mantis N. J. A population of Langerin-positive dendritic cells in murine Peyer's patches involved in sampling β -glucan microparticles. 2014; 9(3): e91002.
12. Donadei A., Gallorini S., Berti F., O'Hagan D. T., Adamo R., Baudner B. C. Rational Design of Adjuvant for Skin Delivery: Conjugation of Synthetic β -Glucan Dectin-1 Agonist to Protein Antigen. *Mol. Pharm.* 2015; 12(5): 1662-72.
13. Drummond R. A., Lionakis M. S. Mechanistic Insights into the Role of C-Type Lectin Receptor/CARD9 Signaling in Human Antifungal Immunity. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2016; 6: 39.
14. El-Awady A. R., Miles B., Scisci E., Kurago Z. B., Palani C. D., Arce R. M. et al. *Porphyromonas gingivalis* evasion of autophagy and intracellular killing by human myeloid dendritic cells involves DC-SIGN-TLR2 crosstalk. *PLoS Pathog.* 2015; 10(2): e1004647.
15. Eriksson M., Serna S., Magliano M., Schlegel M. K., Seeberger P. H., Reichardt N. C. et al. Biological evaluation of multivalent Lewis X-MGL-1 interactions. *Chembiochem.* 2014; 15(6): 844-51.

16. Fehres C. M., Bruijns S. C., Sotthewes B. N., Kalay H., Schaffer L., Head S. R. et al. Phenotypic and functional properties of human steady state CD₁₄⁺ and CD₁₄^{hi} antigen presenting cells and epidermal langerhans cells. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0143519.
17. Fergusson J. R., Hühn M. H., Swadling L., Walker L. J., Kurioka A., Llibre A. et al. CD₁₆₁^{int} CD₈⁺ T cells: a novel population of highly functional, memory CD₈⁺ T cells enriched within the gut. *Mucosal Immunol*. 2016; 9(2): 401-13.
18. Ferguson D., Mattiuzzo G., Ham C., Stebbings R., Li B., Rose N. J. et al. Early biodistribution and persistence of a protective live attenuated SIV vaccine elicits localised innate responses in multiple lymphoid tissues. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104390.
19. García-Vallejo J. J., Bloem K., Knippels L. M. Garssen J., van Vliet S. J., van Kooyk Y. The consequences of multiple simultaneous C-type lectin-ligand interactions: DCIR alters the endo-lysosomal routing of DC-SIGN. *Front. Immunol.*, 2015; 6: 87.
20. Geijtenbeek T. B., Gringhuis S. I. (2016). C-type lectin receptors in the control of T helper cell differentiation. *Nat. Rev. Immunol*. 2016; 16(7): 433-48.
21. Hodara V. L., Parodi L. M., Keckler M. S., Giavedoni L. D. Increases in NKG2C expression on T cells and higher levels of circulating CD₈⁺ B cells are associated with sterilizing immunity provided by a live attenuated SIV vaccine. 2016; 32(10-11): 1125-34.
22. Huber A., Kallerup R. S., Korsholm K. S., Franzky H., Lepenies B., Christensen D. et al. Trehalose diester glycolipids are superior to the monoesters in binding to Mincle, activation of macrophages invitro and adjuvant activity in vivo. *Innate Immun*. 2016; 22(6): 405-18.
23. Iborra S., Sancho D. (2015). Signalling versatility following self and non-self sensing by myeloid C-type lectin receptors. *Immunobiology*. 2015; 220(2): 175-84.
24. Johannssen T., Lepenies B. Glycan-Based cell targeting to modulate immune responses. *Trends Biotechnol*. 2017; 35(4): 334-46.
25. Jondle C. N., Sharma A., Simonson T. J., Larson B., Mishra B. B., Sharma J. Macrophage galactose-type lectin-1 deficiency is associated with increased neutrophilia and hyperinflammation in gram-negative pneumonia. *J. Immunol*. 2016; 196(7): 3088-96.
26. Kawauchi Y., Takagi H., Hanafusa K., Kono M., Yamatani M., Kojima N. SIGNR1-mediated phagocytosis, but not SIGNR1-mediated endocytosis or cell adhesion, suppresses LPS-induced secretion of IL-6 from murine macrophages. 2015; 71(1): 45-53.
27. Kurioka A., Jahun A. S., Hannaway R. F., Walker L. J., Fergusson J. R., Sverremark-Ekström E. et al. Shared and distinct phenotypes and functions of human CD₁₆₁⁺⁺ Va7.2⁺ T cell subsets. *Front. Immunol*. 2017; 8:1031.
28. Kushwaha D., Xu P., Kováč P. Carbohydrates as potentially versatile core subcarriers for multivalent immunogens. *RSC Adv*. 2017; 7(13): 7591-7603.
29. Kveberg L., Sudworth A., Todros-Dawda I., Inngjerdigen M., Vaage J. T. Functional characterization of a conserved pair of NKR-P1 receptors expressed by NK cells and T lymphocytes in liver and gut. *Eur. J. Immunol*. 2015; 45(2): 501-12.
30. Lee E. J., Brown B. R., Vance E. E., Snow P. E., Silver P. B., Heinrichs D. et al. Mincle activation and the Syk/Card9 signaling axis are central to the development of autoimmune disease of the eye. *J. Immunol*. 2016; 196(7): 3148-58.
31. Leibelt S., Friede M. E., Rohe C., Gütle D., Rutkowski E., Weigert A. et al. Dedicated immunosensing of the mouse intestinal epithelium facilitated by a pair of genetically coupled lectin-like receptors. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(2): 232-42.
32. Lepenies B., Lee J., Sonkaria S. Targeting C-type lectin receptors with multivalent carbohydrate ligands. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2013; 65(9): 1271-81.
33. Liang X, Li X, Duan J, Chen Y, Wang X, Pang L, Kong D. et al. Nanoparticles with CD₄₄ targeting and ROS triggering property as effective in vivo antigen delivery system. *Mol. Pharm*. 2018; 15(2): 508-18.
34. Lundberg K., Rydnert F., Broos S., Andersson M., Greiff L., Lindstedt M. C-type lectin receptor expression on human basophils and effects of allergen-specific immunotherapy. *Scand. J. Immunol*. 2016; 84(3): 150-7.
35. Lundberg K., Rydnert F., Broos S., Andersson M., Greiff L., Lindstedt M. Allergen-specific immunotherapy alters the frequency, as well as the FcR and CLR expression profiles of human dendritic cell subsets. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148838.
36. Maldonado S., Fitzgerald-Bocarsly P. Antifungal activity of plasmacytoid dendritic cells and the impact of chronic HIV infection. *Front. Immunol*. 2017; 8:1705.
37. Marakalala M. J., Ndlovu H. Signaling C-type lectin receptors in antimycobacterial immunity. *PLoS Pathogens*. 2017; 13(6): Article e1006333: 1-8.
38. Matoba N. N-glycosylation of cholera toxin B subunit: serendipity for novel plant-made vaccines? *Front. Plant Sci*. 2015; 6: 1132.
39. Monteiro J. T., Lepenies B. Myeloid C-type lectin receptors in viral recognition and antiviral immunity. *Viruses*. 2017; 9(3): pii: E59.
40. Niezold T., Storcksdieck Genannt Bonsmann M., Maaske A., Temchura V., Heinecke V. et al. DNA vaccines encoding DEC205-targeted antigens: immunity or tolerance? *Immunology*. 2015; 145(4): 519-33.
41. Patin E. C., Orr S. J., Schaible U. E. Macrophage inducible C-type lectin as a multifunctional player in immunity. *Front. Immunol*. 2017; 8:861.
42. Rodríguez E., Carasi P., Frigerio S., da Costa V., van Vliet S., Noya V. et al. *Fasciola hepatica* Immune regulates CD_{11c}⁺ cells by interacting with the macrophage Gal/GalNAc lectin. *Front. Immunol*. 2017; 8: 264.
43. Rout N. Enhanced Th₁/Th₁₇ Functions of CD₁₆₁⁺ CD₈⁺ T cells in mucosal tissues of rhesus macaques. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157407.
44. Ruane D., Do Y., Brane L., Garg A., Bozzacco L., Kraus T. et al. A dendritic cell targeted vaccine induces long-term HIV-specific immunity within the gastrointestinal tract. *Mucosal Immunol*. 2015; 9(5): 1340-52.
45. Rutkowski E., Leibelt S., Born C., Friede M. E., Bauer S., Weil S. et al. Clr-a: a novel immune-related C-type lectin-like molecule exclusively expressed by mouse gut epithelium. *J. Immunol*. 2017; 198(2): 916-26.
46. Schick J., Etschel P., Bailo R., Ott L., Bhatt A., Lepenies B. et al. Toll-like receptor 2 and mincle cooperatively sense corynebacterial cell wall glycolipids. *Infect. Immun*. 2017; 85(7): pii: e00075-17.
47. Spiering R., Margry B., Keijzer C., Petzold C., Hoek A., Wagenaar-Hilbers J. et al. DEC₂₀₅⁺ dendritic cell-targeted tolerogenic vaccination promotes immune tolerance in experimental autoimmune arthritis. *J. Immunol*. 2015; 194(10): 4804-13.
48. Stratmann T. Cholera toxin subunit B as adjuvant - an accelerator in protective immunity and a break in autoimmunity. *Vaccines (Basel)*. 2015; 3(3): 579-96.
49. Teng O., Chen S. T., Hsu T. L., Sia S. F., Cole S., Valkenburg S. A. et al. CLEC5A-mediated enhancement of the inflammatory response in myeloid cells contributes to influenza virus pathogenicity in vivo. *J. Virol*. 2016; 91(1): pii: e01813-16.
50. Vajjhala P. R., Ve T., Bentham A., Stacey K. J., Kobe B. The molecular mechanisms of signaling by cooperative assembly formation in innate immunity pathways. *Mol. Immunol*. 2017; 86: 23-37.
51. Vasou A., Sultanoglu N., Goodbourn S., Randall R. E., Kostrikis L. G. Targeting pattern recognition receptors (PRR) for vaccine adjuvantation: from synthetic PRR agonists to the potential of defective interfering particles of viruses. *Viruses*. 2017; 9(7): pii: E186.
52. Yamamoto K., Furuya K., Yamada K., Takahashi F., Hamajima C., Tanaka S. Enhancement of natural killer activity and IFN-gamma production in an IL-12-dependent manner by a *Brassica rapa* L. *BioSci. Biotechnol. Biochem*. 2018; 82(4): 654-68.
53. Yin W., Gorvel L., Zurawski S., Li D., Ni L., Duluc D. et al. Functional specialty of CD₄₀ and dendritic cell surface lectins for exogenous antigen presentation to CD₈⁽⁺⁾ and CD₄⁽⁺⁾ T Cells. *EBioMedicine* 2016; 5: 46-58.
54. Zawrotniak M., Bochenska O., Karkowska-Kuleta J., Seweryn-Ozog K., Aoki W., Ueda M. et al. Aspartic proteases and major cell wall components in *Candida albicans* trigger the release of neutrophil extracellular traps. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2017; 7: 414.
55. Zhang Q., Yoo D. PRRS virus receptors and their role for pathogenesis. *Vet. Microbiol*. 2015; 177(3-4): 229-41.
56. Zhao X.Q., Zhu L.L., Chang Q., Jiang C., You Y., Luo T. et al. C-type lectin receptor dectin-3 mediates trehalose 6,6'-dimycolate (TDM)-induced Mincle expression through CARD9/Bcl10/MALT1-dependent nuclear factor (NF)-κB activation. *J. Biol. Chem*. 2014; 289(43): 30052-62.