

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ Т-КЛЕТОК БЕЛКОМ LAG-3, ЭКСПРЕССИРУЕМЫМ НА РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТКАХ

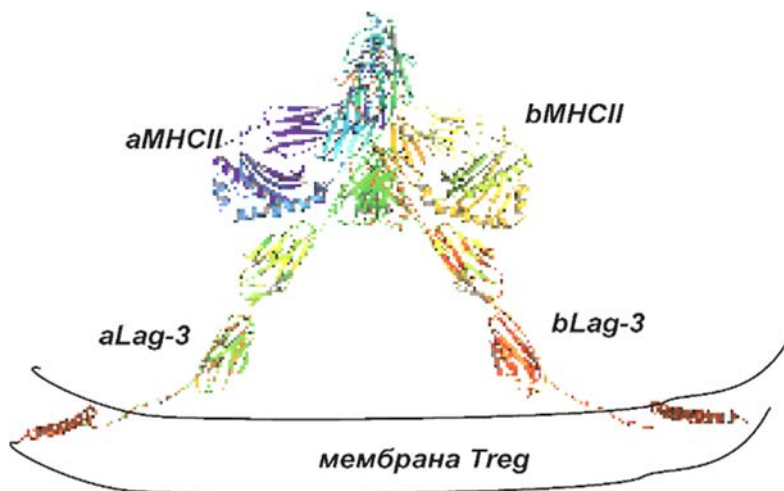
В. А. Урбан, Ф. О. Константинов, В. Г. Вересов

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Введение. LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) является ингибиторным рецептором, конститутивно и в высоком количестве экспрессируемым на регуляторных Т-клетках. Установлено, что Lag-3 играет важную роль в ингибировании эффекторных клеток и Treg-опосредованной иммуносупрессии, однако механизмы, которые использует Lag-3 для этого остаются неясными. Было высказано предположение, что Lag-3 на регуляторных клетках взаимодействует с МНСII на дендритных клетках, препятствуя созреванию CD4-Т-клеток.

Цель работы – используя атомистическое структурное моделирование транс-комплекса МНСII/Lag-3 установить механизмы иммуносупрессивного действия белка Lag-3, экспрессируемого на поверхности регуляторных Т-клетках.

Методы исследования. С использованием программ I-TASSER, GalaxyRefine, FG-MD и DEMO осуществлено моделирование атомистических полноцепочечных 3D-структур комплекса рМНСII и белка Lag-3. С использованием комбинаций программ PIPER, GRAMM-X, HDOCK, GalaxyRefineComplex, ROSETTADOCK было осуществлено моделирование транс-комплекса между мономером рМНСII, находящимся на поверхности антиген-презентирующей клетки, и мономером Lag-3, находящимся на поверхности регуляторной Т-клетки, после чего было осуществлено моделирование атомистической структуры тетрамерного комплекса рМНСII-Lag-3-Lag-3-рМНСII. Анализ интерфейсов осуществляли с помощью сервиса PPCheck и программы Rosetta3 InterfaceAnalyzer.



Комплекс димера Lag-3, экспрессируемого на мембране регуляторной Т-клетки с мономерами аМНСII и bМНСII, экспрессируемыми на мембране антиген-презентирующей клетки

Результаты. Наше исследование показало, что молекулы Lag-3 связываются с мономерами рМНСII вблизи интерфейса связывания рМНСII с Т-клеточным рецептором, тем самым препятствуя механизму узнавания антигенов и активации эффекторной Т-клетки.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (гранты Б23М-094, Б24-034).

Библиографические ссылки

1. Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity / T. Maruhashi [et al.] // Immunity. 2022. Vol. 55, iss. 5. P. 912–924.