

САПОЗИН-ПОДОБНЫЕ БЕЛКИ В ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

В.В. Еремеев, А.С. Апт

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

Резюме. Помимо множества гидролитических ферментов, лизосомы оснащены белками-активаторами сфинголипидов — сапозинами (SAP). SAP принадлежат к обширному и разнообразному семейству небольших (~80 аминокислотных остатков) сапозин-подобных белков (SAPLIP), содержащих характерные домены с тремя дисульфидными связями между шестью остатками цистеина. Разнообразие известных SAPLIP можно объяснить их участием в различных этапах переваривания фагоцитированных бактерий. Сходные по функциям SAPLIP обнаружены как у простейших (амебы), так и у млекопитающих, в том числе у человека. К собственно сапозинам относят пять молекул сапозинов (A-D) и белок-активатор GM2. SAP не обладают ферментативной активностью, термостабильны и устойчивы к действию протеаз. Основная функция SAP в организме — участие в катаболизме сфинголипидов и переваривании мембран. Кроме того, сложная ассоциация сапозинов с двойным слоем липидов мембраны и гликопротеинов CD1 обеспечивает загрузку липидных антигенов на презентующие молекулы CD1 для последующей активации специфичных к липидным антигенам Т-клеток. Особый интерес представляет участие сапозинов в механизмах перекрестной презентации бактериальных антигенов Т-клеткам CD8⁺. Широкая вовлеченность сапозинов и сапозин-подобных белков в механизмы врожденного и адаптивного иммунных ответов предполагает их эволюционно-консервативную роль в противомикробной защите.

Ключевые слова: сапозины, сапозин-подобные белки, противомикробный иммунитет.

SAPOSIN-LIKE PROTEINS IN ANTI-INFECTIOUS IMMUNE RESPONSE

Yeremeev V.V., Apt A.S.

Abstract. Besides the multiple hydrolytic enzymes, lysosomes are equipped with proteins apt to activate sphingolipids — saposins (SAP). SAP belong to a broad and diverse family of moderate-size (~80 AA) saposin-like proteins (SAPLIP) containing specific domains with three disulfide bonds bridging six cysteine residues. The diversity of SAPLIPS is likely explained by their involvement in distinct phases of engulfed bacteria digesting. Functionally similar SAPLIP were identified in a wide range of species — from amoeba to mammals, including humans. Saposins per se form a subfamily with six members: saposins A-D and the protein GM2 which possesses activatory functions. SAP do not have enzymatic activity, are heat-stable and protease resistant. The major *in vivo* function of SAP is released via participation in sphingolipid catabolism and membrane digestion. In addition, complex association of SAP with membrane bi-layer and CD1 glycolipids is essential for loading lipid antigens onto antigen-presenting CD1 molecules for subsequent activation of lipid-specific T-cells. Of particular interest is participation of SAP in cross-presentation of bacterial antigens to CD8⁺ T-cells. A broad spectrum of SAP and SAPLIP involvement in the reactions of innate and adaptive immunity indicates their evolutionary conserved role in host defense. (*Infekc. immun.*, 2012, vol. 2, N 3, p. 597–602)

Key words: saposins, saposin-like proteins, immunity.

поступила в редакцию 03.11.2011
отправлена на доработку 15.11.2011
принята к печати 21.03.2012

© Еремеев В.В., Апт А.С., 2012

Адрес для переписки:

Еремеев Владимир Витальевич,
д.м.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории иммуногенетики
ЦНИИ туберкулеза РАМН

107564, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: (499) 785-90-72.
Факс: (499) 785-91-08.
E-mail: yeremeev56@mail.ru

Введение

Клетки захватывают внеклеточный материал, а также освобождаются от использованных компонентов плазматической мембраны в процессе эндоцитоза, при котором образуются короткоживущие органеллы — эндосомы. Из эндосом макромолекулы либо возвращаются обратно в плазматическую мембрану, либо направляются в лизосомы для последующего переваривания и завершения деградации захваченного материала. В кислом содержимом лизосом содержится более 60 различных растворимых гидролитических ферментов, участвующих в переваривании макромолекул. В дополнение к этому, лизосомы оснащены белками — активаторами сфинголипидов — сапозинами (SAP), принадлежащими к обширному и разнообразному семейству сапозин-подобных белков (SAPLIP). Домены, характерные для SAPLIP, идентифицированы в относительно небольших (порядка 80 аминокислотных остатков) белках. К таким белкам относятся ассоциированный с легочным сурфактантом протеин В, обладающие литической активностью в отношении опухолевых клеток НК-лизин и гранулизин, цитолитические белки амёб и некоторые аспартагипропротеазы растений [26].

Структурная и функциональная характеристика белков семейства SAPLIP

Семейство SAPLIP состоит из гетерогенных и функционально различных белков, содержащих консервативный мотив из шести остатков цистеина, соединенных тремя дисульфидными мостиками [26]. На сегодня расшифрована структура шести молекул SAPLIP; первым был получен кристалл НК-лизина [20]. Все они имеют одинаковую альфа-спиральную складку из пяти спиралей, соединенных тремя дисульфидными связями. Этот мотив формирует характерную «сапозиновою складку», обеспечивающую взаимодействие SAPLIP с липидами [6]. На давность возникновения домена SAPLIP указывает его наличие у человека и у одного из наиболее примитивных эукариот — амёбы. Так, патогенный вид *Entamoeba histolytica*, этиологический агент амёбиоза человека, продуцирует амёбапоры — молекулы, принадлежащие к семейству SAPLIP и обладающие цитолитической активностью в отношении бактерий и клеток человека за счет формирования пор в клеточной мембране мишени [5, 18, 19]. На сегодня известны 19 генов *E. histolytica*, кодирующих последовательности SAPLIP.

Считая переваривание фагоцитированных бактерий первичной функцией амёбапоров, можно объяснить разнообразие существующих SAPLIP их участием в различных этапах переваривания. Обладающие аналогичными функциями SAPLIP были обнаружены у человека и других млекопитающих. В частности, гранулизин человека и НК-лизин свиньи обладают наивысшей степенью гомологии среди членов семейства SAPLIP и аналогично амёбапорам демонстрируют широкий спектр антимикробной активности, убивая паразитов, бактерии и грибы [8, 17, 27, 35]. Секретируемый активированными Т-клетками гранулизин в комбинации с перфорином убивает фагоцитированные макрофагами клетки *M. tuberculosis*, нарушая целостность клеточной стенки, что приводит к осмотическому лизису бактерии [35]. НК-лизин обладает литической активностью в отношении опухолевой линии YAC-1, и особенно эффективно убивает клетки опухолевых линий, имеющие повышенное содержание фосфатидилсерина на поверхности клеточной мембраны [2, 31]. Литическая активность гранулизина наиболее полно изучена на модели Т-клеточной лимфомы Jurkat [14]. Кроме того, в ряде работ продемонстрирована существенная роль гранулизина и антимикробных белков в различных инфекционных заболеваниях [12, 13, 21, 35].

Интересно, что предлагаемые модели действия литических SAPLIPs базируются на совершенно разных механизмах нарушения целостности мембран клеток-мишеней. В частности, в активном состоянии поробразующий амёбапор А представляет собой димер, стабилизированный электростатическими взаимодействиями с участием уникального остатка гистидина в центре молекулы [3]. Одна сторона димера высоко гидрофобна, что обеспечивает встраивание в мембраны. По мере встраивания происходит олигомеризация белка с образованием кольцеобразных пор, напоминающих каналы [10]. Остаток гистидина функционирует как рН-зависимый выключатель. Активация этого выключателя происходит при низких значениях рН и приводит к димеризации, необходимой для лизиса мишени [3]. Не удивительно, что этот гистидиновый остаток встречается во всех изоформах амёбапоров, учитывая важность его функции. Напротив, НК-лизин и гранулизин образуют поры в мембранах за счет электропорации и активны в форме мономеров [22]. При этом в обоих случаях реакция с мембраной происходит через взаимодействие положительно заряженных остатков SAPLIP и отрицательно заряженных

фосфолипидов мембраны мишени. Последующие конформационные изменения позволяют двум половинкам молекулы как ножницами разрезать мембрану, что, в конечном итоге, приводит к осмотическому лизису клетки [1]. SAPLIP свободноживущей и потенциально высокопатогенной амебы *Naegleria fowleri* образует крупные многомoleкулярные комплексные структуры, каждая единица которых способна дать начало множеству гликозилированных эффекторных молекул [11]. Наконец, открытый недавно SAPLIP 3 *E. histolytica* индуцирует слияние мембран аналогично SAP-С млекопитающих [40].

Субсемейство собственно сапозинов включает пять молекул сапозинов А-Д и белок-активатор GM2. Сапозины А-Д образуются в кислых эндосомах в процессе последовательного протеолитического расщепления их общего полипептидного предшественника — просапозина (pSAP). Сапозины не обладают ферментативной активностью, термостабильны и устойчивы к действию протеаз. Размеры молекул SAPs колеблются в пределах 8–11 kDa. Основная функция сапозинов в организме — участие в катаболизме сфинголипидов и переваривании мембран. Механизм действия SAPs заключается в связывании и активации той или иной гликозидазы, участвующей в деградации соответствующего сфинголипида, а также во взаимодействии с внутрилизосомными мембранами для обеспечения доступности липида соответствующим переваривающим ферментам [16]. Таким образом, сапозины служат связующим звеном между липидными субстратами мембраны и водорастворимыми гидролазами.

Сапозины и презентация антигенов

С иммунологической точки зрения важно отметить, что мультимoleкулярная ассоциация сапозинов с двойным слоем липидов мембраны и гликопротеинов CD1 обеспечивает загрузку липидных антигенов на презентующие молекулы CD1 для последующей активации специфичных к липидным антигенам Т-клеток [38].

Первыми распознавание липидных антигенов Т-клетками на CD1 молекулах человека продемонстрировала группа Майкла Бреннера [4], изучавшая презентацию в контексте молекулы CD1b миколовых кислот — одной из основных липидных составляющих клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*. Интересно отметить, что целая группа микобактериальных антигенов — гидрофобных пептидов, липидов и гликолипидов — мо-

жет быть презентируема молекулами CD1. В частности, Т-клетки способны распознавать дидегидромикобактин (DDM) — липопептид структурно родственной сидерофорам — в контексте CD1a [25]. Содержащие маннозу фосфатидилинозитиды (PIMs), в том числе липоарабиноманнан (LAM) и диацелированные сульфогликолипиды (Ac2SGLs), активируют Т-клетки, будучи в контексте CD1b [9, 32]. Мономиколат глюкозы (GMM), образующийся при взаимодействии биосинтетических аппаратов хозяина и бактерии, активирует Т-клетки, рестриктированные по CD1b [23]. Наконец, гексозил-1-фосфоизопреноиды стимулируют CD1c-зависимые Т-клетки [24]. Рестриктированные по CD1 лимфоциты обнаружены во всех основных субпопуляциях Т-клеток, включая CD4⁺, CD8⁺ и двойные негативные (DN) CD4⁻CD8⁻ [28, 29, 34]. Активированные CD1-рестриктированные клоны, как правило, обладают эффекторными функциями Т-хелперов 1-го типа, с преобладанием продукции IFN γ и TNF α [29, 33]. Кроме того, рестриктированные по CD1 Т-клетки CD8⁺ и DN эффективно убивают зараженные *M. tuberculosis* макрофаги, используя, соответственно, взаимодействие Fas-лиганда с Fas, или секрецию гранулизына [36].

Оптимальное связывание PIMs, GMM и LAM происходит в кислой среде, где частично раскручиваются α -спирали CD1b [7]. Хотя эти данные указывают, что загрузка липидных антигенов в полость CD1b происходит только после их поступления в соответствующий компартмент клетки, они не объясняют, каким образом молекула CD1b способна экстрагировать липиды из мембраны. Неспособность дефицитных по гену pSAP фибробластов человека презентировать миколовые кислоты микобактерий GMM и LAM антиген-специфическим рестриктированным по CD1b Т-клонам, и компенсация этого дефекта добавлением в культуру SAP-С, но не других сапозинов, позволило F. Winau и соавт. предположить, что в этой системе SAP-С выполняет функции шаперона [38]. В дальнейшем это предположение нашло подтверждение в экспериментах по копреципитации SAP-С и CD1b [38]. Таким образом, одним из следствий дисфункции SAP-С в организме хозяина может оказаться повышенная чувствительность к туберкулезу и другим микобактериальным инфекциям.

В контексте данного обзора большой интерес представляют данные о возможном участии молекул сапозинов в процессах перекрестной презентации экзоантигенов Т-клеткам CD8⁺

[37], в частности, в процессах презентации антигенов микобактерий, находящихся внутри апоптотических пузырьков, окружающим дендритным клеткам [30, 39]. В работе F. Winau и соавт. [39] показано, что при иммунизации мышей апоптотическими пузырьками, содержащими антигены микобактерий, для успешной перекрестной презентации необходим рSAP-зависимый процессинг пузырьков дендритными клетками реципиента. Это позволяет предположить, что сапозины вскрывают мембрану апоптотических пузырьков, обеспечивая поступление антигена в дендритные клетки и индукцию ответа Т-клеток CD8⁺.

Заключение

Вполне вероятно, что сапозины — это эволюционно-консервативное древнее оружие, способное непосредственно бороться с микробами (и опухолями?). Косвенным подтверждением данной гипотезы служит тот факт, что в казеозной и фиброзной туберкулезной гранулеме человека повышена экспрессия SAP-C [15]. Это может быть связано как со сдвигом метаболизма липидов, так и с бактерицидной функцией сапозиннов. Об этом же говорят наши данные о неспособности дефицитных по гену просапозина макрофагов эффективно ингибировать рост микобактерий в культуре *in vitro* (готовится к печати).

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 10-04-00591-а, предоставленного Еремееву В.В.

Список литературы

- Anderson D.H., Sawaya M.R., Cascio D., Ernst W., Modlin R., Krensky A., Eisenberg D. Granulysin crystal structure and a structure-derived lytic mechanism // *J. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 325. — P. 355–365.
- Andersson M., Gunne H., Agerberth B., Boman A., Bergman T., Sillard R., Jornvall H., Mutt V., Olsson B., Wigzell H., Dagerlind A., Boman H.G., Gundmundsson G.H. NK-lysin, a novel effector peptide of cytotoxic T and NK cells. Structure and cDNA cloning of the porcine form, induction by interleukin 2, antibacterial and antitumour activity // *EMBO J.* — 1995. — Vol. 14. — P. 1615–1625.
- Andra J., Leippe M. Pore-forming peptide of *Entamoeba histolytica*. Significance of positively charged amino acid residues for its mode of action // *FEBS Lett.* — 1994. — Vol. 354. — P. 97–102.
- Beckman E.M., Porcelli S.A., Morita C.T., Behar S.M., Furlong S.T., Brenner M.B. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta⁺ T cells // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 691–694.
- Bracha R., Nuchamowitz Y., Mirelman D. Transcriptional silencing of an amoebapore gene in *Entamoeba histolytica*: molecular analysis and effect on pathogenicity // *Eukaryot. Cell.* — 2003. — Vol. 2. — P. 295–305.
- Bruhn H. A short guided tour through functional and structural features of saposinlike proteins // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 389. — P. 249–257.
- Ernst W.A., Maher J., Cho S., Niazi K.R., Chatterjee D., Moody D.B., Besra G.S., Watanabe Y., Jensen P.E., Porcelli S.A., Kronenberg M., Modlin R.L. Molecular interaction of CD1b with lipoglycan antigens // *Immunity.* — 1998. — Vol. 8. — P. 331–340.
- Ernst W.A., Thoma-Uszynski S., Teitelbaum R., Ko C., Hanson D.A., Clayberger C., Krensky A.M., Leippe M., Bloom B.R., Ganz T., Modlin R.L. Granulysin, a T cell product, kills bacteria by altering membrane permeability // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 7102–7108.
- Gilleron M., Stenger S., Mazorra Z., Wittke F., Mariotti S., Bohmer G., Prandi J., Mori L., Puzo G., De Libero G. Diacylated sulfolipids are novel mycobacterial antigens stimulating CD1-restricted T cells during infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 199. — P. 649–659.
- Gutsmann T., Riekens B., Bruhn H., Wiese A., Seydel U., Leippe M. Interaction of amoebapores and NK-lysin with symmetric phospholipid and asymmetric lipopolysaccharide/phospholipid bilayers // *Biochemistry.* — 2003. — Vol. 42. — P. 9804–9812.
- Herbst R., Marciano-Cabral F., Leippe M. Antimicrobial and pore-forming peptides of free-living and potentially highly pathogenic *Naegleria fowleri* are released from the same precursor molecule // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 25955–25958.
- Heusel J.W., Wesselschmidt R.L., Shresta S., Russell J.H., Ley T.J. Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells // *Cell.* — 1994. — Vol. 76. — P. 977–987.
- Kagi D., Lederemann B., Burki K., Seiler P., Odermatt B., Olsen K.J., Podack E.R., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice // *Nature.* — 1994. — Vol. 369. — P. 31–37.
- Kaspar A.A., Okada S., Kumar J., Poulain F.R., Drouvalakis K.A., Kelekar A., Hanson D.A., Kluck R.M., Hitoshi Y., Johnson D.E., Froelich C.J., Thompson C.B., Newmeyer D.D., Anel A., Clayberger C., Krensky A.M. A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 350–356.
- Kim M.-J., Wainwright H., Loketz M., Bekker L.G., Walther G.B., Dittrich C., Visser A., Wang W., Hsu F.F., Wiehart U., Tsenova L., Kaplan G., Russell D.G. Caseation of human tuberculosis granulomas correla-

- tes with elevated host lipid metabolism // *EMBO Mol. Med.* — 2010. — Vol. 2. — P. 258–274.
16. Kishimoto Y., Hiraiwa M., O'Brien J.S. Saposins: structure, function, distribution, and molecular genetics // *J. Lipid Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1255–1267.
 17. Leippe M. Ancient weapons: NK-lysin, is a mammalian homolog to pore-forming peptides of a protozoan parasite // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 17–18.
 18. Leippe M., Andra J., Muller-Eberhard H.J. Cytolytic and antibacterial activity of synthetic peptides derived from amoebapore, the pore-forming peptide of *Entamoeba histolytica* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 2602–2606.
 19. Leippe M., Andra J., Nickel R., Tannich E., Muller-Eberhard H.J. Amoebapores, a family of membranolytic peptides from cytoplasmic granules of *Entamoeba histolytica*: Isolation, primary structure, and pore formation in bacterial cytoplasmic membranes // *Mol. Microbiol.* — 1994b. — Vol. 14. — P. 895–904.
 20. Liepinsh E., Andersson M., Ruyschaert J.M., Otting G. Saposin fold revealed by the NMR structure of NK-lysin // *Nat. Struct. Biol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 793–795.
 21. Lowin B., Beerhmann F., Schmidt A., Tschopp J. A null mutation in the perforin gene impairs cytolytic T lymphocyte- and natural killer cell-mediated cytotoxicity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 11571–11575.
 22. Miteva M., Andersson M., Karshikoff A., Otting G. Molecular electroporation: a unifying concept for the description of membrane pore formation by antibacterial peptides, exemplified with NK-lysin // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 462. — P. 155–158.
 23. Moody D.B., Guy M.R., Grant E., Cheng T.Y., Brenner M.B., Besra G.S., Porcelli S.A. CD1b-mediated T cell recognition of a glycolipid antigen generated from mycobacterial lipid and host carbohydrate during infection // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 965–976.
 24. Moody D.B., Ulrichs T., Muhlecker W., Young D.C., Gurcha S.S., Grant E., Rosat J.P., Brenner M.B., Costello C.E., Besra G.S., Porcelli S.A. CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Nature.* — 2000b. — Vol. 404. — P. 884–888.
 25. Moody D.B., Young D.C., Cheng T.Y., Rosat J.P., Roura-Mir C., O'Connor P.B., Zajonc D.M., Walz A., Miller M.J., Lavery S.B., Wilson I.A., Costello C.E., Brenner M.B. T cell activation by lipopeptide antigens // *Science.* — 2004. — Vol. 303. — P. 527–531.
 26. Munford R.S., Sheppard P.O., O'Hara P.J. Saposin-like proteins (SAPLIP) carry out diverse functions on a common backbone structure // *J. Lipid Res.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1653–1663.
 27. Pena S.V., Hanson D.A., Carr B.A., Goralski T.J., Krensky A.M. Processing, subcellular localization, and function of 519 (granulysin), a human late T cell activation molecule with homology to small, lytic, granule proteins // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 2680–2688.
 28. Porcelli S., Morita C.T., Brenner M.B. CD1b restricts the response of human CD4⁺8⁻ T lymphocytes to a microbial antigen // *Nature.* — 1992. — Vol. 360. — P. 593–597.
 29. Rosat J.P., Grant E.P., Beckman E.M., Dascher C.C., Sieling P.A., Frederique D., Modlin R.L., Porcelli S.A., Furlong S.T., Brenner M.B. CD1-restricted microbial lipid antigen-specific recognition found in the CD8⁺ alpha beta T cell pool // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 366–371.
 30. Schaible U.E., Winau F., Sieling P.A., Fischer K., Collins H.L., Hagens K., Modlin R.L., Brinkmann V., Kaufmann S.H. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC I and CD1 in tuberculosis // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1039–1046.
 31. Schroder-Borm H., Bakalova R., Andra J. The NK-lysin derived peptide NK-2 preferentially kills cancer cells with increased surface levels of negatively charged phosphatidylserine // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579. — P. 6128–6134.
 32. Sieling P.A., Chatterjee D., Porcelli S.A., Prigozy T.I., Mazzaccaro R.J., Soriano T., Bloom B.R., Brenner M.B., Kronenberg M., Brennan P.J. CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 227–230.
 33. Sieling P.A., Jullien D., Dahlem M., Tedder T.F., Rea T.H., Modlin R.L., Porcelli S.A. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: Correlation with effective host immunity // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 1851–1858.
 34. Sieling P.A., Ochoa M.T., Jullien D., Leslie D.S., Sabet S., Rosat J.P., Burdick A.E., Rea T.H., Brenner M.B., Porcelli S.A., Modlin R.L. Evidence for human CD4⁺ T cells in CD1-restricted repertoire: Derivation of mycobacteria-reactive T cells from leprosy lesions // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 4790–4796.
 35. Stenger S., Hanson D.A., Teitelbaum R., Dewan P., Niazi K.R., Froelich C.J., Ganz T., Thoma-Uszynski S., Melian A., Bogdan C., Porcelli S.A., Bloom B.R., Krensky A.M., Modlin R.L. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin // *Science.* — 1998. — Vol. 282. — P. 121–125.
 36. Stenger S., Mazzaccaro R.J., Uyemura K., Cho S., Barnes P.F., Rosat J.P., Sette A., Brenner M.B., Porcelli S.A., Bloom B.R., Modlin R.L. Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection // *Science.* — 1997. — Vol. 276. — P. 1684–1687.
 37. Vyas J.M., Van der Veen A.G., Ploegh H.L. The known unknowns of antigen processing and presentation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 607–618.
 38. Winau F., Schwierzeck V., Hurwitz R., Rimmel N., Sieling P.A., Modlin R.L., Porcelli S.A., Brinkmann V., Sugita M., Sandhoff K., Kaufmann S.H., Schaible U.E.

- Sapoin C is required for lipid presentation by human CD1b // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 169–174.
39. Winau F., Weber S., Sad S., de Diego J., Hoops S.L., Breiden B., Sandhoff K., Brinkmann V., Kaufmann S.H., Schaible U.E. Apoptotic vesicles cross-prime CD8 T cells and protect against tuberculosis // *Immunity.* — 2006. — Vol. 24. — P. 105–117.
40. Winkelmann J., Leippe M., Bruhn H. A novel sapoin-like protein of *Entamoeba histolytica* with membrane-fusogenic activity // *Mol. Biochem. Parasitol.* — 2006. — Vol. 147. — P. 85–94.