

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ, СПЕЦИФИЧНЫЕ К МНС-I

Институт иммунофизиологии, Москва

Естественные киллеры (ЕК) — популяция лимфоцитов, осуществляющих широкий спектр биологических потенций по регуляции цитодифференцировки и элиминации генетически дефектных клеток и клеток, пораженных патогенами, без предварительной иммунизации [2—4, 50]. Биологическая роль ЕК реализуется через их цитотоксические эффекты, с помощью секреторных продуктов этих клеток, а также с помощью сложных механизмов интеграции в общую регуляторную систему целостного организма на уровне нейроэндокриноиммунных взаимосвязей [3].

Рецепторный аппарат ЕК, обеспечивающий эти функции, чрезвычайно разнообразен по своим функциональным характеристикам [1] и по-разному представлен на ЕК различной субпопуляционной принадлежности. В частности, субпопуляционная структура ЕК обусловлена экспрессией определенных рецепторов меж-

клеточных взаимодействий, получивших в свое время название линейных маркеров ЕК — CD56, CD16, CD3 [27, 51].

В соответствии с наличием линейных маркеров у ЕК выделяют субпопуляции с преобладанием высокого уровня секреторной активности — CD3⁻/CD56^{high(max)}/CD16^{dim(мало)}, а также с выраженной способностью к цитолизу клеточных мишеней — CD3⁻/CD56^{dim(max)}/CD16^{high(max)} [10, 12]. Фенотип CD3⁺/CD56⁺/CD16⁻ был отмечен у ЕКТ — субпопуляции лимфоцитов с одновременным наличием фенотипических признаков ЕК и Т-лимфоцитов, гетерогенной по экспрессии TCR различного типа и субпопуляционных маркеров Т-лимфоцитов, обладающей инвариантной структурой V-области специфического рецептора, реагирующей на антигены в комплексе с молекулами CD1d, отвечающей на антигенную стимуляцию в форме "цитокинового взрыва" [3, 17].

Несмотря на выраженные функциональные и фенотипические различия, в разных субпопуляциях ЕК и ЕКТ существует одна общая особенность — единый уникальный механизм запуска секреторных и цитолитических процессов с участием особых молекул межклеточных взаимодействий, специфичных к МНС-I. Основу этого механизма, согласно современным представлениям, составляет распознавание "потерявших себя клеток", под которыми подразумеваются клеточные мишени с нарушениями структуры или экспрессии классических и неклассических молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) [31]. Было установлено, что названные молекулы вступают во взаимодействие с особыми пепептонами, присутствующими на мембране ЕК/ЕКТ и определяющими как подавление, так и активацию эффекторных функций этих клеток [64, 68]. В результате возникает баланс активирующих и ингибирующих сигналов, следствием которого является функциональное состояние ЕК в каждый конкретный момент.

Среди данной группы рецепторов выделяют две категории, различающиеся по структуре. В первую категорию входят киллингибирующие рецепторы (KIR) из суперсемейства иммуноглобулинов, а во вторую — пепептоны семейства лектинов С-типа (KLR). И те, и другие способны к взаимодействию с разными детерминантами молекул МНС-I на мембранах лунгих клеток сингенного происхождения, обеспечивая с помощью своих цитоплазматических участков ингибирующие или активирующие сигналы трансдукции [33, 60]. Было установлено также, что ланные пепептоны экспрессируются в процессе дифференцировки ЕК даже раньше линейных маркеров и это является одним из важнейших механизмов аутолепентности на ранних стадиях созревания названной популяции [30].

В случае преобладания активирующих сигналов ЕК способны осуществлять цитотоксическое повреждение клеток, несущих либо чужеродные (мутантные) МНС-I, либо МНС-дефектные мишени, возникающие в ходе нормальной цитолитической дифференцировки или при патологических процессах (инфекции, опухольная трансформация) [34].

1. Рецепторы ЕК суперсемейства иммуноглобулинов, специфичные для молекул МНС-I

KIR распознают отдельные детерминанты в α -домене классических молекул МНС-I (HLA-A, B, C у человека) [19] и экспрессируются преимущественно на мембранах CD56^{dim}/CD16^{bright}-субпопуляции ЕК [21]. К настоящему времени расшифрована молекулярная структура этих пепептонов и определен ряд механизмов регуляции их экспрессии на ЕК.

Исходя из структуры внеклеточной части пепептона у человека выделяют два варианта KIR: более легкие молекулы с одним или двумя внеклеточными доменами (D), обозначаемые как KIR1D и KIR2D, и довольно крупные молекулы с тремя внеклеточными доменами KIR3D. С фенотипической точки зрения эти молекулы чаще всего характеризуют как изоотипы CD158 (n50, n58, n70, n140) [24, 41]. Функциональное значение этой части молекул заключается в распознавании определенных химических структур, локализованных в α -домене HLA-I, и в образовании комплекса KIR/HLA. Через KIR2D ЕК распознают определенные аллели HLA-C, а через KIR3D — HLA-B и HLA-A [14, 62]. При этом от HLA-A через KIR на ЕК поступают ингибирующие сигналы, от HLA-B — активирующие, от HLA-C — и те, и другие [41].

В последние годы установлено, что лигандами KIR могут служить не только классические молекулы МНС-I, но и неклассические HLA-G. Последние существуют в 4 мембранных изоформах (HLA-G1-4) и в 3 растворимых (HLA-G5-7), характеризуются органоприналльностью, в частности, присутствуют на клетках трофобласта во время беременности, на некоторых солидных опухолях [49, 51]. Способностью ингибировать ЕК-цитотоксическую активность HLA-G1 и HLA-G2, несущие гомологичный α -домен, распознаваемый KIR1D и KIR2D [37, 51].

Участки молекул KIR, погруженные в цитоплазму, могут иметь два варианта структуры: так называемые "длинные" (L) и "короткие" (S) пепепты (рис. 1). Наличие L-структуры обеспечивает ингибирующий сигнал, а наличие S-структуры — активирующий сигнал [41]. В целом особенности структуры отдельных KIR чаще всего выражаются определенной формулой, хотя возможны и другие варианты обозначений. Так например, в число ингибиторных пепептонов входят KIR3DL2 (n140) или CD 158k, KIR2DL1/2/3 (n58 или CD158 a/b1/b2); в число активирующих — KIR2DS1/S2/S4 (n50 или CD158h/i/i); есть пепептоны и с лвоющим сигналом — KIR3DL1/S1 (p70 или CD158e/e2) [41, 64].

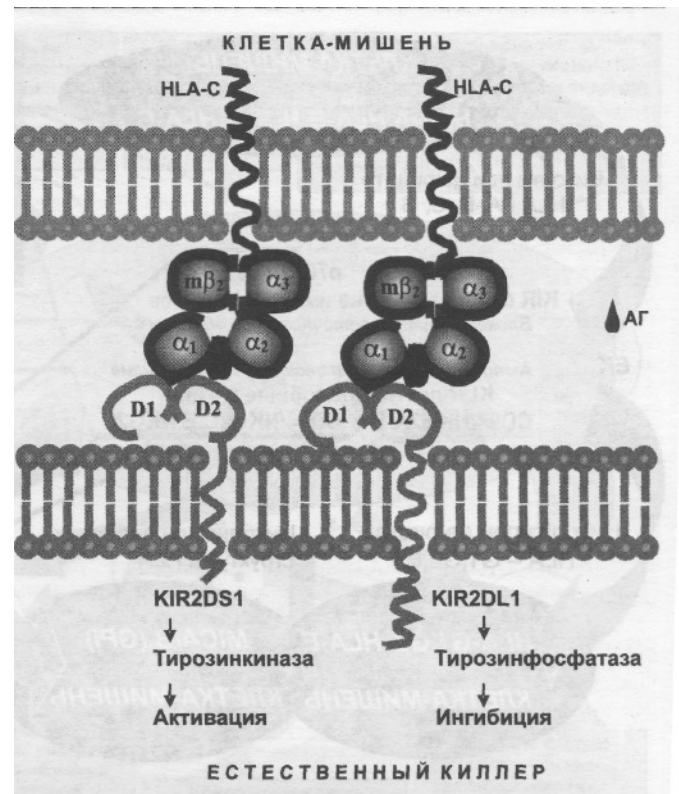


Рис. 1 Схема формирования комплекса KIR2D/HLA-C с пепептонами в структуре цитоплазматической части молекулы KIR.

Все это в совокупности обеспечивает широкий диапазон разнообразия особенностей структуры и функции молекул KIR, обусловленных на генетическом уровне. Гены KIR у человека локализованы в хромосоме 19, они представляют собой множественный генный комплекс, который в результате сплайсинга РНК в процессе транскрипции обеспечивает высокое индивидуальное разнообразие KIR, что особенно ярко проявляется на уровне генов n70 [45, 61]. По мнению C. Witt и соавт. [65], относительно высокое число и разнообразие KIR-генов в конкретном индивидуме позволяют ему избежать конкуренции аллелей HLA-A, B, C на ЕК-клеточных мишенях.

Помимо KIR, иногда ЕК экспрессируют ингибиторные пепептоны, характерные для более широкой категории клеток (моноциты, В-лимфоциты, дендритные клетки, Т-лимфоциты) — это так называемые лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные пепептоны или LIR-1 (ILT, CD85), распознающие спели МНС-I как классические, так и неклассические молекулы (в том числе HLA-G1), а также белки, кодируемые питемегаловирусом. LIR-1 действует почти исключительно как ингибиторный рецептор [15, 33].

2. Рецепторы ЕК семейства С-лектинов, специфичные для молекул МНС-I

Аналогичный механизм баланса ингибирующих и активирующих сигналов как результата взаимодействия мембранных структур ЕК с лиганом характерен и для лектиноподобных рецепторов С-типа — KLR (рис. 2) [33, 60].

В отличие от KIR основными лигандами KLR являются только неклассические молекулы МНС-I на поверхности клеточных мишеней, у человека в их качестве чаще всего выступают молекулы HLA-E [47, 59], в которых распознаются α - и β -домены [41]. Лигандами KLR могут выступать также олигосахариды микробной или эндогенной природы [16]. Экспрессируются лектиноподобные пепептоны С-типа обеими субпопуляциями ЕК, а также ЕКТ [21, 41].

Что касается структуры ланной категории пепептонов, то она представлена гетеродимерным комплексом CD94/NTG [33, 41]. При этом CD94 является инвариантным пепептоном [11], а NTG2 может иметь в составе гетеродимера 4 изоформы (A, B, C, E) с высокой степенью гомологии внеклеточных до



Рис. 2. Регуляторная роль рецепторов ЕК, ассоциированных с ингибцией и активацией эффекторных функций.

монов. Питоплазматические ломены могут быть длинными (NKG2A/B) или короткими (NKG2C/E), реализующими соответственно ингибиторные или активирующие сигналы для ЕК [27, 29].

Генный комплекс лектиноподобных пепптов человека локализован на коротком плече хромосомы 12 и включает 6 генов (один CD94-ген и пять NKG2-генов). Предполагается, что NKG2-гены играют роль в регуляции экспрессии изоформ гетеролимерных комплексов на разных этапах дифференцировки ЕК [55].

Участие различных изоформ лектиновых пепптов ЕК в ингибировании или активации эффекторных функций этих клеток неравнозначно. В частности, взаимодействие с лигантом CD94/NKG2A, который проявляет чрезвычайно высокий аффинитет к HLA-E, вызывает, помимо ингибирующего эффекта, определенную последовательность событий по вовлечению других гетеролимерных комплексов с близкой структурной во взаимодействии с молекулой HLA-E. Важнейшим этапом этого каскадного процесса является активация CD94/NKG2C [59], вследствие чего на смену подавления активности приходят активирующие сигналы [60]. Отсюда вытекает функциональное значение HLA-E как неклассических молекул MHC-I, которое заключается в поддержании пула клеток с "нормальной" экспрессией комплекса гистосовместимости I класса на должном количественном уровне через литическое действие собственных ЕК.

Несколько по-иному функционирует пепптон NKG2D, принадлежащий к этому же семейству (рис. 3). Это — гомолимерная активирующая молекула, которая экспрессируется на ЕК CD8aa⁺ и "лважлы негативных" TCRaB⁺ ЕКТ, TCRvd⁺ ЕКТ [5]. В отличие от гетеролимера CD94/NKG2A, В. С. Е. NKG2D распознает на поверхности клеток-мишеней молекулы MICA и MICB. Эти молекулы являются гомологами MHC-I (HLA-A и HLA-B соответственно), но утратившими (В₂-микроглобулин и не присоединяющими антиген. Они сохраняют в своем составе ломены α₁, α₂ и α₃ и минимально экспрессируются на "нормальных" клетках, но в избытке находятся на поверхности многих опухолевых мишеней [18].

Кроме MICA и MICB, NKG2D человека могут присоединять ULBP-протеины, которые являются рецептором для гликопротеинов питомегаловируса (ПМ.16) и состоят только из α₁- и α₂-ломенов MHC-I [13, 67]. Их активирующие сигналы, поступающие на ЕК, могут быть "смягчены" молекулами HLA-G1,

что позволяет мишеням ускользать из-под ЕК-налгона [38]. Благодаря NKG2D ЕК элиминируют из организма клетки, в которых нарушена структура молекул MHC-I.

3. Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса и регуляция цитотоксической активности ЕК

Оценивая в совокупности все данные по механизмам активации и ингибции функций ЕК с участием пепптов специфичных к MHC-I, можно составить "портрет" возможной клеточной мишени для цитотоксического воздействия названных клеток (рис. 4)

Главной чертой этого "портрета" является факт экспрессии на мембране клеток-мишеней молекул главного комплекса гистосовместимости I класса. Необходимо подчеркнуть, что далеко не все аллели MHC-I в одинаковой степени способны определять цитотоксическую функцию ЕК. В то же время известно, например, что KIR2DL4-пепптон, взаимодействующий с HLA-C, присутствует в всех гаплотипов и экспрессируется по-большому ЕК, а KIR2DL5 с аналогичным ингибирующим эффектом проявляет избирательность [22, 61]. В результате возникает очень непостоянный механизм взаимодействия мишеней с ЕК на уровне MHC-I — KIR/KIR, определяющий сложную генетически детерминированную систему межклеточных контактов и следующих за этим эффектов.

Отсутствие MHC-I или носительство определенных аллелей этого комплекса формирует либо ЕК-чувствительность, либо ЕК-резистентность тех или иных мишеней. В частности, известно, что линия K-562 с ее чрезвычайно выпаженной чувствительностью к литическому действию ЕК является MHC-I-негативной и следовательно, не может быть источником ингибиторных сигналов [28]. Более

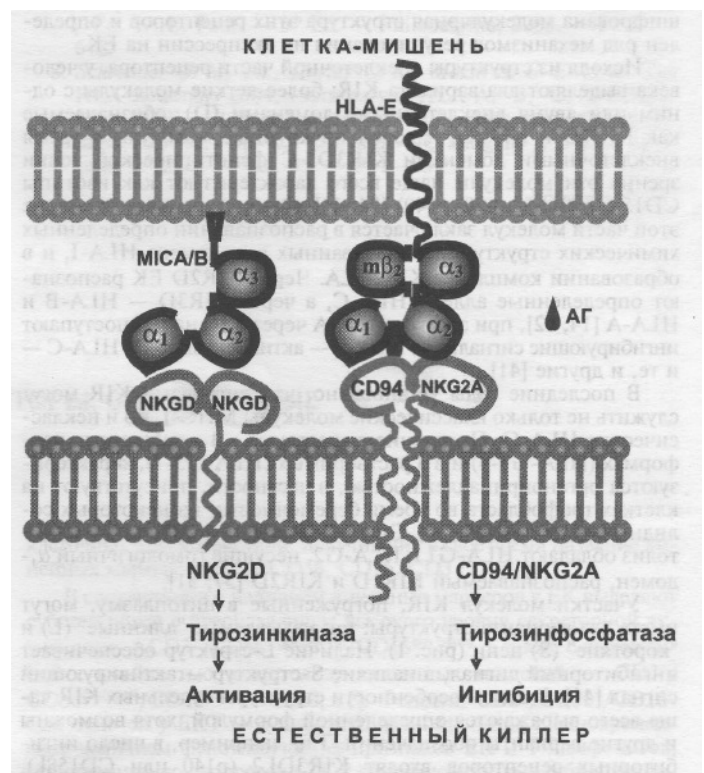


Рис. 3. Схема формирования комплекса лиганд/С-лектиновый рецептор с различиями в структуре рецептора.

того, обработка этих клеток интерфероном- γ (ИФН- γ) способствует экспрессии на их поверхности молекул МНС-I и на 40—50% снижает их чувствительность к ЕК-лизису [57]. К категории ЕК-чувствительных клеток следует отнести и трофобласты, в которых имеется значительное ограничение экспрессии гликопротеидов категории МНС-I только молекулами HLA-G и HLA-C [43, 46, 48]. В связи с этим ЕК и особенно ЕКТ играют важнейшую роль в ограничении вставания трофобласта в стенку матки в I триместре беременности [6, 58].

Ингибиторные сигналы для ЕК не обеспечивают клетки алло- и ксенотрансплантатов, несущие чужеродные МНС-I [20, 42, 43]. Этот же механизм определяет участие ЕК в острых и хронических реакциях трансплантат против хозяина [44].

Помимо дефицита экспрессии МНС-I, возможно развитие дефекта в структуре этих молекул либо в ходе спонтанного мутационного процесса, либо в условиях химических и физических воздействий, при опухолевом процессе [54]. В этих случаях изменения в структуре соответствующих доменов молекул гистосовместимости, распознаваемых KIR/KLR, препятствуют индукции ингибирующего сигнала и дают возможность ЕК осуществить элиминацию клетки с дефектным геномом [41].

Способность молекул МНС-I к взаимодействию с KIR/KLR-рецепторным аппаратом ЕК способствует реализации важнейшей биологической функции последних. Дело в том, что KIR/KLR распознают именно те участки молекул МНС-I (a₁-домены или a₂-домены), которые подвергаются конформационным изменениям в процессе взаимодействия с антигеном, при этом дост цитолитической активности ЕК сопряжен с падением уровня конформационных сдвигов [19]. Можно предположить, что в этой ситуации в гораздо большей степени будут стимулироваться рецепторы, обеспечивающие сигнал активации ЕК, поскольку их чувствительность к изменениям структуры сингенных МНС-I гораздо ниже, чем в ингибирующих рецепторах [33]. Исходя из этих соображений, можно высказать гипотезу о том, что ЕК с помощью KIR/KLR контролируют не только генетически детерминированные отклонения в структуре МНС-I клеток сингенного и аллогенного происхождения, но и сам процесс презентации антигена с участием этих молекул. В тех случаях, когда вирусные или опухолевые антигены вызывают конформационные изменения молекул гистосовместимости I класса, недостаточные для их распознавания специфическими рецепторами Т-лимфоцитов, клеточные мишени элиминируются из организма с участием ЕК.

Исследуя природу ингибирующих и активизирующих сигналов ЕК человека, M. Lopez-Botet и соавт. [33] пришли к выводу, что нередко пары гомологичных молекул взаимодействуют с одними и теми же лигандами, но проявляют при этом разные функции. Установлено, что ингибиторные молекулы проявляют больший аффинитет к HLA, чем активизирующие молекулы [41]. Ингибиторный сигнал реализуется в цитоплазматической части рецептора с помощью иммунорецепторных тирозинсодержащих ингибиторных участков — ITIM, которые в процессе фосфорилирования тирозина активируют фосфатазу SHP-1, обеспечивающую негативный сигнал трансдукции в ЕК [22, 32]. В основе такого негативного сигнала лежит отмена действия фермента, играющего ведущую роль в проявлениях функциональной активности ЕК — протеин-тирозинкиназы Svk [9]. При этом осуществляется подавление цитокинового ответа ЕК, определяющего цитотоксические свойства этих клеток [63]. Следует отметить, что в этом правиле встречаются определенные исключения. Как уже указывалось, KIR экспрессируются преимущественно CD56^{dim}CD16^{bright}-субпопуляцией, но в тех редких случаях, когда их обнаруживают на мембранах CD56^{bright}-клеток, они структурно характеризуются как KIR2DL4 и способны модулировать ингибиторный сигнал в присутствии интерлейкина-2 (ИЛ-2), избирательно стимулируя у ЕК секрецию ИФН- γ и проявляя так называемую функциональную дихотомию [22].

Активирующие сигналы запускаются с участием тирозинкиназы Svk. Механизм реализации этого эффекта не прямой, он связан со структурной иммунорецепторной тирозинсодержащей активизирующей участка — ITAM, включенного в состав гликолипидобогащенного мембранного комплекса, что приводит в конечном счете к росту тирозинкиназной активности на внутренней стороне мембраны и как следствие к мобилизации кальция, продукции эйкозаноидов и транскрипции генов, ведающих

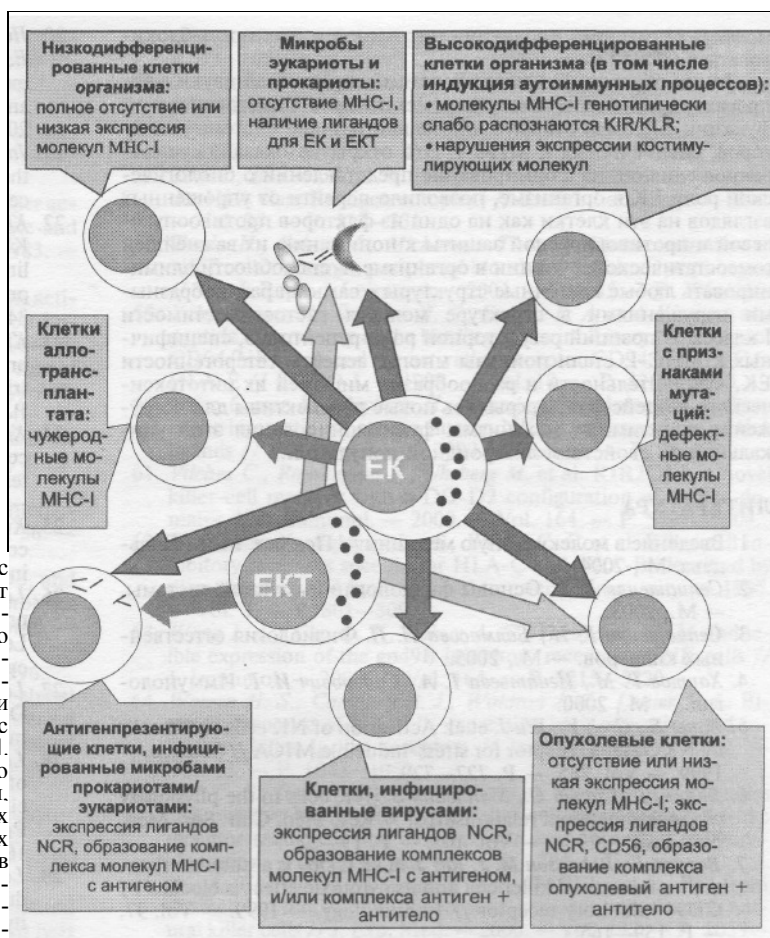


Рис. 4. Мишени цитотоксического и регуляторного воздействия ЕК/ЕКТ с участием рецепторов, специфичных к МНС-I.

синтезом цитокинов [56, 66]. Помимо этого, активизирующие эффекты KIR2DS2 сопровождаются деградацией БГЛ и развитием цитотоксического эффекта ЕК [64].

Говоря о способности KIR/KLR усиливать или блокировать функции ЕК, следует упомянуть о возможности модуляции их эффектов. К категории модуляторов на мембране клеточных мишеней ЕК относятся белки теплового шока, подробно охарактеризованные в этом качестве G. Manzo [36]. В частности, установлена способность HSP70 модулировать ингибиторные функции CD94, KIR2DL1/L2/L3.

В результате баланса ингибирующих и активизирующих сигналов в ЕК возникает сложный интегральный эффект, который и определяет функциональную активность этих клеток, регулирующую мишенью. В то же время необходимо учитывать то обстоятельство, что механизмы функционирования ЕК и проявления ими цитотоксических свойств не ограничиваются стимуляцией KIR/KLR, а характеризуются выраженной гетерогенностью триггерных процессов активации с участием других рецепторов.

На мембране ЕК такие функции выполняют прежде всего пептоны естественной цитотоксичности — NCR: NKp46, NKp44, NKp30 [8, 35, 39, 40, 53]. У некоторых KIR, в частности в KIR2DL2/L3, ингибирующие функции могут модифицироваться под влиянием молекул CD 160, которые, как и KIR, относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и экспрессируются CD56^{dim} ЕК, а также ЕК, стимулированными ИЛ-2. CD160 вступает во взаимодействие с HLA-Cw3 мишеней и конкурирует таким образом с соответствующими KIR [28].

KIR/KLR способны модулировать уже реализуемый клеткой процесс активации. Так, известно, что маркером данной активации ЕК служит молекула CD69 — лектиновый рецептор С-типа, участие которого в процессах активации связано с семейством тирозинкиназ Svk и Src [45]. Установлено, что основные эффекты, сопровождающие взаимодействие CD69 со своими лигандами, а именно — пролиферация ЕК, экспрессия других

молекул активации, продукция цитокинов и пр., могут блокироваться CD94 [7].

Таким образом, благодаря успехам современной науки в вопросах изучения регуляторных механизмов цитотоксической функции ЕК была открыта и детально изучена система рецепторов, специфичных к МНС-I. Это открытие оказало существенное влияние на формирование представлений о биологической роли ЕК в организме, позволило перейти от упрощенных взглядов на эти клетки как на один из факторов противоопухолевой и противовирусной защиты к пониманию их важнейшей гомеостатической функции в организме — способности элиминировать любые клеточные структуры с самыми разнообразными нарушениями в структуре молекул гистосовместимости I класса. С позиций регуляторной роли рецепторов, специфичных к МНС-I, стали понятны многие аспекты гетерогенности ЕК, чувствительности и разнообразия мишеней их цитотоксического воздействия, открылись новые перспективы для погружения в интимные механизмы функционирования этой уникальной по свойствам лимфоидной популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. М., 2004.
2. Сетищвили П. И. Основы физиологии иммунной системы. - М., 2003.
3. Сетищвили П. И., Балмасова И. П. Физиология естественных киллеров. — М., 2005.
4. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. - М., 2000.
5. Bauer S., Groh V., Wu J. et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA // Science. — 1999. - Vol. 285. - P. 727-729.
6. Blidaru I., Cianga C., Slatineanu S. [NK cells in the physiology of the fetomaternal relationships] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2001. - Vol. 105. - P. 19-22.
7. Borrezo F., Robertson M. J., Ritz J. et al. CD69 is a stimulatory receptor for natural killer cell and its cytotoxic effect is blocked by CD94 inhibitory receptor // Immunology. — 1999. — Vol. 97. - P. 159-165.
8. Bottino C., Biassoni R., Millo R. et al. The human natural cytotoxicity receptors (NCR) that induce HLA class I-independent NK cell triggering // Hum. Immunol. — 2000. — Vol. 61. — P. 1-6.
9. Brumbaugh K. M., Binstadt B. A., Billadeau D. D. et al. Functional role for Src tyrosine kinase in natural killer cell-mediated natural cytotoxicity // J. Exp. Med. 1997. — Vol. 186. — P. 1965-1974.
10. Carson W. E., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. CD56bright natural killer cell subsets: characterization of distinct functional responses to interleukin-2 and the c-kit ligand // Eur. J. Immunol. - 1997. - Vol. 27. - P. 354-360.
11. Chang C., Rodriguez A., Carretero M. et al. Molecular characterization of human CD94: a type II membrane glycoprotein related to the C-type lectin superfamily // Eur. J. Immunol. — 1995. - Vol. 25. - P. 2433-2437.
12. Cooper M. A., Fehniger T. A., Turner S. C. et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 (bright) subset // Blood. - 2001. - Vol. 97. - P. 3146-3151.
13. Cosman D., Mullberg J., Sutherland C. L. et al. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor // Immunity. - 2001. - Vol. 14. - P. 123-133.
14. Dohring C., Colonna M. Human natural killer cell inhibitory receptors bind to HLA class I molecules // Eur. J. Immunol. — 1996. - Vol. 26. - P. 365-369.
15. Fanger N. A., Borges L., Cosman D. The leukocyte immunoglobulin-like receptors (LIRs): a new family of immune regulators // J. Leukocyte Biol. - 1999. - Vol. 66. - P. 231-236.
16. Feizi T. Carbohydrate-mediated recognition systems in innate immunity // Immunol. Rev. — 2000. — Vol. 173. - P. 79-88.
17. Godfrev D. L., MacDonald H. R., Kronenberg M. et al. NKT cells: what's in a name? // Nature Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 4. - P. 231-237.
18. Groh V., Rhinehard R., Secrist H. et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1999. - Vol. 96. - P. 6879-6884.
19. Hauser T. A., Malveigne A. M., Dawson J. R. Conformation dependence of MHC class I in the modulation of target cell sensitivity to natural killing // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59. - P. 71-76.
20. Horvath-Arcidiacono J. A., Tsvuyki S., Mostowski H., Bloom E. T. Human natural killer cell activity against porcine targets: modulation by control of the oxidation-reduction environment and role of adhesion molecule interactions // Cell. Immunol. — 2003. - Vol. 222. - P. 35-44.
21. Jacobs R., Hintzen G., Kemper A. et al. CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells // Eur. J. Immunol. - 2001. - Vol. 31. - P. 3121-3127.
22. Kikuchi-Maki A., Yusa S., Catina T. L., Campbell K. S. KIR2DL4 is an IL-2-regulated NK cell receptor that exhibits limited expression in humans but triggers strong IFN-gamma production // J. Immunol. — 2003. — Vol. 171. - P. 3415-3425.
23. King A., Boocock C., Sharkey A. M. et al. Evidence for the expression of HLA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast // J. Immunol. — 1996. — Vol. 156. — P. 2068-2076.
24. Kogure T., Fujinaga H., Niizawa A. et al. Killer-cell inhibitory receptors, CD158a/b, are upregulated by interleukin-2, but not interleukin-gamma or interleukin-4 // Mediat. Inflamm. — 1999. - Vol. 8. - P. 313-318.
25. Kwon D., Chwaee Y. J., Choi I. H. et al. Diversity of the p70 killer cell inhibitory receptor (KIR3DL) family members in a single individual // Mol. Cells. - 2000. - Vol. 10. - P. 54-60.
26. Lanier L. L., Phillips J. H. A map of the cell surface antigen expressed on resting and activated human natural killer cells // Leukocyte Typing II. International Workshop Human Leukocyte Differential Antigens. — Boston, 1984. — P. 157-170.
27. Lanier L. L., Corliss B., Wu J., Phillips J. H. Association of DAP12 with activating CD94/NKG2C NK cell receptors // Immunity. - 1998. - Vol. 8. - P. 693-701.
28. Le Bouteiller P., Barakonyi A., Giustiniani J. et al. Engagement of CD160 receptor by HLA-C is a triggering mechanism used by circulating natural killer (NK) cells to mediate cytotoxicity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. - P. 16963-16968.
29. LeDrean E., Velv F., Olcese L. et al. Inhibition of antigen-induced T cell response and antibody-induced NK cell cytotoxicity by NKG2A: association of NLG2A with SHP-1 and SHP-2 protein-tyrosine phosphatases // Eur. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28. - P. 264-276.
30. Lindberg J., Martin-Fontecha A., Hoglund P. Natural killing of MHC class II- lymphoblasts by NK cells from long-term bone marrow culture requires effector cell expression of Ly49 receptors // Int. Immunol. - 1999. - Vol. 11. - P. 1239-1246.
31. Ljunggren H. G., Karre K. In search of the "missing self. MHC molecules and NK cell recognition // Immunol. Today. — 1990. - Vol. 11. - P. 237-244.
32. Long E. O. Regulation of immune responses through inhibitory receptors // Annu. Rev. Immunol. — 1999. — Vol. 17. — P. 875-904.
33. Lopez-Botet M., Bellon T., Llano M. et al. Paired inhibitory and triggering NK cell receptors for HLA class I molecules // Hum. Immunol. - 2000. - Vol. 61. - P. 7-17.
34. Lowin-Kropf B., Held W. Positive impact of inhibitory Ly49 receptor-MHC class I interaction on NK cell development // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. - P. 91-95.
35. Mandelboim O., Porgador A. NKp46 // Int. J. Biochem. Cell Biol. - 2001. - Vol. 33. - P. 1147-1150.
36. Manzo G. Natural killer cell reactivity: activation and cytotoxicity mechanism models, involving heat shock protein, haemopoietic histocompatibility, major histocompatibility complex and complement molecules // Med. Hypothes. — 1998. — Vol. 51. — P. 5-9.
37. Menier C., Riteau B., Dausset J. et al. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G 1 in fetal survival // Hum. Immunol. - 2000. - Vol. 61. - P. 1118-1125.
38. Menier C., Riteau B., Carosella E. D., Rouas-Freiss N. MICA triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G-mediated inhibitory signal // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 100. - P. 63-70.
39. Moretta A., Biassoni R., Bottino C., Moretta L. Surface receptors delivering opposite signals regulate the function of human NK cells // Semin. Immunol. 2000. - Vol. 12. - P. 129-138.
40. Moretta L., Bottino C., Pende D. et al. Human natural killer cells: their origin, receptors and function // Eur. J. Immunol. — 2002. - Vol. 32. - P. 1205-1211.
41. Natarajan K., Dimasi N., Wang J. et al. Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self-nonsel discrimination // Annu. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 20. - P. 853-885.

42. Nemlander A., Soots A., Havrv P. In situ effector pathways of allograft destruction. I. Generation of the "cellular" effector response in the graft and the graft recipient // *Cell. Immunol.* — 1984. - Vol. 89. - P. 409-419.
43. Patselas T., Thomas F., Araneda D., Marchman W. Role of natural killer and killer cells in concordant xenograft rejection // *Transplant. Proc.* - 1995. - Vol. 27. - P. 262-263.
44. Pattengale P. K., Ramstedt U., Gidlund M. et al. Natural killer activity in (C57BL/6 X DBA/2)F1 hybrids undergoing acute and chronic graft-vs.-host reaction // *Eur. J. Immunol.* — 1983. — Vol. 13. - P. 912-919.
45. Piseña S., Zingoni A., Pirozzi G. et al. Src-dependent Svk activation controls CD69-mediated signaling and function on human NK cells // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169. - P. 68-74.
46. Polgar B., Barakovi A., Xynos I., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T cell receptor positive cells in pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1999. - Vol. 41. - P. 239-244.
47. Posch P. E., Borrego F., Brooks A. G., Coligan J. E. HLA-E is the ligand for the natural killer cell CD94/NKG2 receptors // *J. Biomed.* - 1998. - Vol. 5. - P. 321-331.
48. Rani R., Mittal K. K. Immunologic and neuroendocrine interactions in pregnancy // *Indian J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 56. — P. 181-187.
49. Riteau B., Rouas-Freiss N., Menier C. et al. HLA-G2, -G3, and -G4 isoforms expressed as nonmature cell surface glycoproteins inhibit NK and antigen specific CTL cytotoxicity // *J. Immunol.* — 2001. - Vol. 166. - P. 5018-5026.
50. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology*. — London, 1996.
51. Rouas-Freiss N., Marchal R. E., Kirszenbaum M. et al. The alpha domain of HLA-G1 and HLA-G2 inhibits cytotoxicity induced by natural killer cells: is HLA-G the public ligand for natural killer cell inhibitory receptors? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. - Vol. 94. - P. 5249-5254.
52. Shibuya A., Nagavoshi K., Nakamura K., Nakauchi H. Lymphokine requirement for the generation of natural killer cells from CD34+ hematopoietic progenitor cells // *Blood.* — 1995. - Vol. 85. - P. 3538-3546.
53. Sivori S., Parolini S., Marcenaro E. et al. Involvement of natural cytotoxicity receptors in human natural killer cell-mediated lysis of neuroblastoma and glioblastoma cell lines // *J. Neuroimmunol.* - 2000. - Vol. 107. - P. 220-225.
54. Smyth M. J., Crowe N. Y., Hwakawa Y. et al. NKT cells - conductors of tumor immunity? // *Curr. Opin. Immunol.* — 2002. - Vol. 14. - P. 165-171.
55. Sobanov Y., Glienke J., Brostian C. et al. Linkage of the NKG2 and CD94 receptor genes to D12S77 in the human natural killer gene complex // *Immunogenetics.* — 1999. — Vol. 49. — P. 99-105.
56. Tomacello E., Olcese L., Vely F. et al. Gene structure, expression pattern, and biological activity of mouse killer cell activating receptor-associated protein (KARAP)/DAP-12 // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol. 273. - P. 115-119.
57. Toth J., Buc M., Niks M. [NK cell activity and association with the HLA class I antigen complex] // *Bratisl. Lek. Listy.* — 1994. - Vol. 95. - P. 323-331.
58. Tsuda H., Sakai M., Michimata T. et al. Characterization of NKT cells in human peripheral blood and decidual lymphocytes // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2001. - Vol. 45. - P. 295-302.
59. Vales-Gomez M., Revbum H. T., Erskine R. A. et al. Kinetics and peptide dependency of the binding of the inhibitory NK receptor CD94/NKG2-A and the activating receptor CD94/NKG2-C to HLA-E // *EMBO J.* - 1999. - Vol. 18. - P. 4250-4260.
60. Vales-Gomez M., Revbum H., Strominger J. Molecular analyses of the interactions between human NK receptors and their HLA ligands // *Hum. Immunol.* 2000. — Vol. 61. — P. 28-38.
61. Vilches C., Raialingam R., Uhrberg M. et al. KIR2DL5, a novel killer-cell receptor with a DO-D2 configuration of Ig-like domains // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 5797-5804.
62. Wagtmann N., Rajagopalan S., Winter C. C. et al. Killer cell inhibitory receptors specific for HLA-C and HLA-B identified by direct binding and by functional transfer // *Immunity.* — 1995. - Vol. 3. - P. 801-809.
63. Wang L. L., Chu D. T., Dokun A. G., Yokoyama W. M. Inducible expression of the gp49B inhibitory receptor on NK cells // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 5215-5220.
64. Warren H. S., Campbell A. J., Waldron J. C., Lanier L. L. Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors // *Int. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. - P. 1043-1052.
65. Witt C. S., Dewing C., Saver D. C. et al. Population frequencies and putative haplotypes of the killer cell immunoglobulin-like receptor sequences and evidence for recombination // *Transplantation.* - 1999. - Vol. 68. - P. 1784-1789.
66. Wu J., Cherwinski H., Spies T. et al. DAP10 and DAP12 from distinct, but functionally cooperative, receptor complexes in natural killer cells // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 192. - P. 1059-1068.
67. Wu J., Lanier L. L. Natural killer cells and cancer // *Adv. Cancer Res.* - 2003. - Vol. 90. - P. 127-156.
68. Yin H. Y., Shen X., Ding R. R. [Research progress in natural killer cell receptors] // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* — 2000. — Vol. 31. - P. 25-29.

