

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

(Обзор литературы)

Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С.

ФГУ "Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии"
Федерального Медико-Биологического Агентства России,
Санкт-Петербург, 191024, 2-я Советская ул., д. 16.
тел. 8(812)717-80-90 E. mail: July_sokolova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток (KIR) играют ключевую роль в регуляции цитолитической активности естественных киллеров. KIR-система обладает чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, проявляющимся в количестве и составе генов, разнообразии их аллельных вариантов и особенностях экспрессии. Лигандами для KIR-рецепторов являются антигены HLA I класса. Локусы KIR и HLA расположены на разных хромосомах и наследуются независимо друг от друга. Полиморфизм KIR-генов и сочетания KIR-HLA являются важным иммуногенетическим фактором, играющим существенную роль в предрасположенности и/или резистентности к инфекционным, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям.

Ключевые слова: иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток, KIR-гены, KIR-рецепторы, лиганды KIR-рецепторов, естественные (натуральные) киллеры, HLA-система.

STRUCTURE AND FUNCTION OF KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTORS IN HEALTH AND DISEASE

(Review article)

Sokolova J.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S.

"Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology", Russian Federal
Medicobiological Agency, St.-Petersburg, 191024, 2nd Sovietskaya str., 16.

SUMMARY

The killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) play a crucial role in regulation of cytolytic activity of natural killer cells. KIR generate diversity at multiple levels: variability in the gene content, allelic polymorphism and clonal expression. HLA class I molecules serve as ligands for the KIR. KIR and HLA are located on different chromosomes and inherited independently. KIR-genes polymorphism and combinations of HLA class I and KIR variants play an important role in susceptibility or resistance to infectious diseases, autoimmune disorders and malignancies.

Key words: killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR gene, KIR receptor, HLA ligand, natural killer, HLA system.

ВВЕДЕНИЕ

Имуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток — KIR (от killer cell immunoglobulin-like receptor) играют важнейшую роль в регуляции функциональной активности естественных киллеров (NK) [1, 2, 3, 4]. KIR-рецепторы — трансмембранные гликопротеины с двумя или тремя внеклеточными иммуноглобулинподобными доменами (KIR2D и KIR3D, соответственно) и длинным (L) или коротким (S) цитоплазматическим участком. Рецепторы с L-участками проводят ингибирующий сигнал, а с S-участками — активирующий.

KIR-рецепторы экспрессируются на клеточной поверхности NK и NKT-клеток [5, 6] и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов [7, 8], которые относят к клеткам врожденного иммунитета. Кроме того, они обнаружены на эффекторных $\alpha\beta$ T-лимфоцитах памяти, преимущественно CD8⁺ [9, 10]. Лигандами для KIR-рецепторов являются антигены HLA I класса, экспрессирующиеся почти на всех ядродержащих клетках организма.

Открытие KIR-рецепторов и изучение их роли в процессах врожденного и адаптивного иммунитета, а также их тесной функциональной связи с антигенами HLA I класса, позволило существенно расширить наши представления о степени индивидуальной варибельности иммунного ответа и о роли антигенов главного комплекса гистосовместимости в обеспечении генетической предрасположенности к ряду заболеваний.

ГЕНЕТИКА И НОМЕНКЛАТУРА KIR-СИСТЕМЫ

KIR-локус, содержащий семейство полиморфных и высокомолекулярных генов, расположен на коротком плече хромосомы 19 (19q13.4) и занимает участок протяженностью 100 – 200 Кб лейкоцитарного рецепторного комплекса — LRC [11]. Этот комплекс имеет длину 1 Mb, и в его состав входят гены, кодирующие множество иммуноглобулинподобных рецепторов, экспрессируемых на клетках иммунной системы: SIGLEC, LILR, LAIR, Fc γ R, NCR1 [12, 13]. Кроме этого, LCR содержит гены, кодирующие белки семейства CD66, в том числе и раково-эмбриональный антиген, а также гены трансмембранных адапторных молекул DAP10 и DAP12, обеспечивающих проведение активирующего сигнала внутри клетки [14].

К настоящему времени идентифицировано 15 KIR-генов (13 экспрессируемых, 2 псевдогена), а также анцестральный KIR3DL0, картируемый за пределами KIR-локуса [15]. Существуют «структурные» или «рамочные» (framework) гены, которые присутствуют во всех гаплотипах. Структурный ингибирующий ген *KIR3DL3* расположен

с центромерного конца, *KIR3DL2* — с теломерного, а в центре региона структурную функцию выполняют псевдоген *KIR3DP1* и ген *KIR2DL4*. Гены разделены между собой последовательностями длиной около 2 kb. Удлиненная последовательность (14kb) слева от гена *KIR2DL4* разделяет центромерную и теломерную области и является сайтом наиболее частой реципрокной рекомбинации — механизма для формирования новых гаплотипов [16]. При этом, гены *KIR2DL1-3* (кодирующие рецепторы, лигандами для которых являются HLA-C) расположены в центромерной части локуса, тогда как гены *KIR3DL1* (лиганд — HLA-B) и *KIR3DL2* (лиганд — HLA-A) находятся в теломерной части. Внутри каждой из частей отмечается высокое неравновесное сцепление генов [17].

Номенклатуру генов, кодирующих KIR-рецепторы, определяет HUGO Genome Nomenclature Committee (HGNC). В первом докладе HGNC было названо 87 аллелей KIR-генов [18]. На настоящий момент известно более 600 аллелей, которые кодируют свыше 300 уникальных белковых последовательностей [19].

Названия, присвоенные KIR-генам, отражают строение молекул и основаны на двух характеристиках: количестве внеклеточных иммуноглобулинподобных доменов и длине цитоплазматического участка (рис. 1).

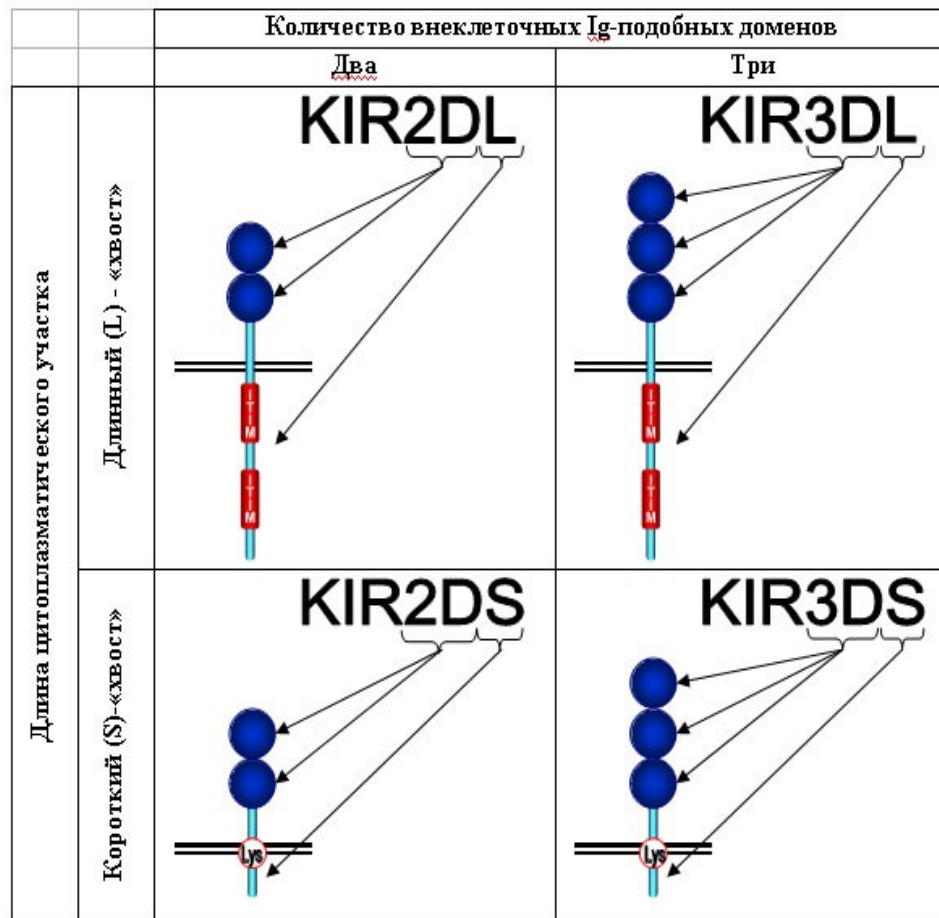


Рис. 1. Схема строения KIR-рецепторов

Примечание. KIR2DL – двухдоменный ингибирующий рецептор;
 KIR2DS – двухдоменный активирующий рецептор;
 KIR3DL – трехдоменный ингибирующий рецептор;
 KIR3DS – трехдоменный активирующий рецептор.

KIR-генотип состоит из двух гаплотипов, один из которых наследуется от отца, а другой от матери. В зависимости от количества и типа генов выделяют две группы гаплотипов: А и В. Они различаются по количеству активирующих и ингибирующих KIR-генов. Число генов, представленных в одном гаплотипе, может варьировать от 7 (в редких случаях — 5) до 12, и зависит преимущественно от наличия или отсутствия активирующих KIR (рис. 2).

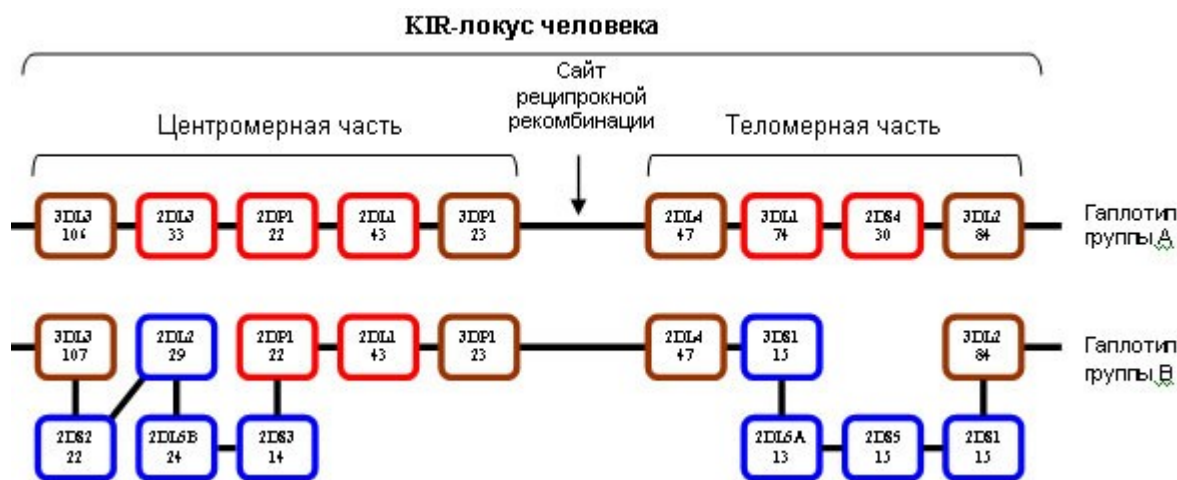


Рис. 2. Порядок KIR-генов на примере двух гаплотипов. [17, 19].

Примечание. Коричневым цветом выделены структурные гены, присутствующие во всех гаплотипах, красным — гены, которые могут присутствовать в гаплотипах обоих типов, синим — гены и/или аллели, которые присутствуют только в гаплотипах группы В. Цифры показывают известное на настоящий момент число аллелей.

А-гаплотипы содержат только один активирующий ген (*KIR2DS4*), пять ингибирующих (*KIR2DL1/3*, *3DL1/2/3*) и *KIR2DL4*, который обладает как активирующими, так и ингибирующими свойствами. Для этого гаплотипа характерен высокий уровень аллельного полиморфизма [20].

В-гаплотипы характеризуются присутствием более чем одного активирующего гена, более вариабельны по количеству генов, но имеют более низкий уровень аллельного полиморфизма. Они содержат от одного до пяти активирующих KIR-генов (*KIR2DS1/2/3/5* и *KIR3DS1*) и могут включать ингибирующие гены, отсутствующие в гаплотипах группы А (*KIR2DL2* и *2DL5*) [21].

Различия в количестве и составе генов формируют сотни гаплотипов. Частота KIR-генов и генотипов существенно отличается в разных этнических группах. Генотипы с А-гаплотипами доминируют у жителей Восточной Азии. Так, в японской популяции частота АА-генотипов (т.е. гомозиготных по А-гаплотипу) составляет 59,1% [22], у китайцев — 58,7% [23], корейцев — 55,2% [24]. Преобладание В-гаплотипов наблюдается в некавказоидных популяциях Южной Азии, Австралии и Южной Америки. У индейцев Амазонки, коренных народов Индии и аборигенов Австралии частота АА-генотипа составляет лишь 5,0%, 2,9% и 1,5%, соответственно [25, 26, 27]. В кавказоидных же популяциях 30% индивидуумов имеют АА-генотип [28].

В московской частота АА-генотипов составляет 30% [29], что соответствует популяции кавказоидов. При этом у 16% доноров в популяции г. Москвы не было экспрессируемых активационных KIR-генов, так как у них был выявлен гаплотип А с неэкспрессируемыми вариантами гена *KIR2DS4*.

Гаплотипическая вариабельность KIR-локуса сочетается с выраженным аллельным полиморфизмом. Каждый KIR-ген имеет от 4 до 106 аллельных вариантов. В результате сочетания гаплотипической и аллельной вариабельности вероятность обнаружения двух индивидуумов с идентичным KIR-генотипом составляет менее 1% [17].

Аллели KIR-генов обозначаются по принципу, принятому для обозначения аллелей системы HLA. Первые три цифры обозначают аллели с различиями в области экзонов, которые приводят к несинонимичным заменам, то есть кодируют различные белковые последовательности. Следующие две цифры обозначают аллели, отличающиеся по синонимичным заменам в кодирующей области. Последние две цифры используются для обозначения аллелей, которые имеют отличия в некодирующих областях (интроны, промоторы и др.) (рис. 3).

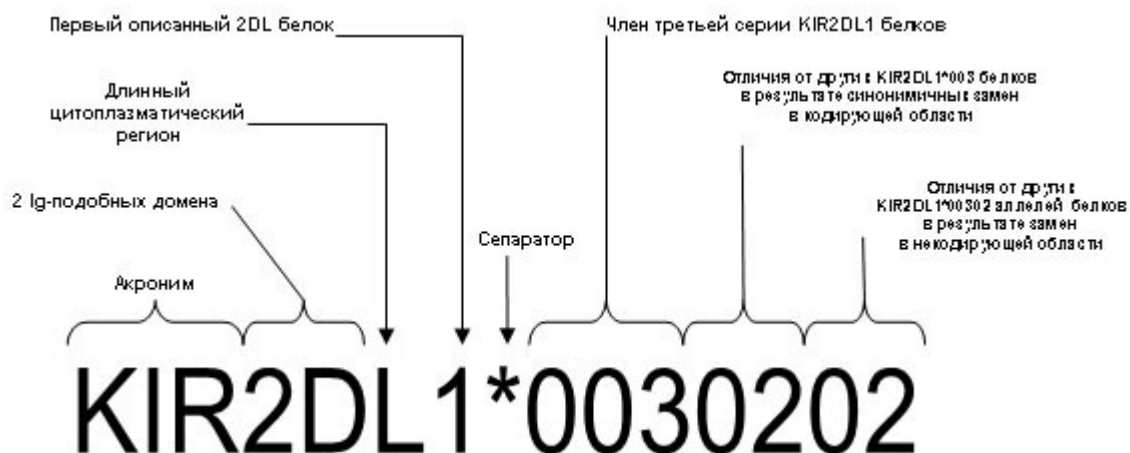


Рис. 3. Обозначение аллелей KIR-генов (на примере KIR2DL1*0030202). [19]

Для KIR-генов характерно выраженное сходство нуклеотидных последовательностей и высокая частота неравновесного кроссинговера в данной области, что приводит к определенным сложностям в установлении различий между генами и аллельными вариантами генов. Это нашло свое отражение в номенклатуре аллелей. Аллели генов *KIR2DL5A* и *KIR2DL5B*, в силу высокого сходства их нуклеотидных последовательностей и того, что первоначально они были определены как аллельные варианты одного гена, имеют сквозную нумерацию [18]. *KIR3DL1* и *KIR3DS1*, ранее считавшиеся разными генами, по всей видимости, представляют собой аллельные варианты одного и того же гена. Для обозначения аллелей этого гена используется сквозная нумерация: за аллелями от *KIR3DL1*001* до *KIR3DL1*009* следуют аллели от *KIR3DS1*010* до *KIR3DS1*014* [13, 30]. В то же время, *KIR2DL2* и *KIR2DL3*, которые в настоящее время рассматриваются как аллельные варианты одного гена, имеют самостоятельную нумерацию. Вследствие этого в отдельных публикациях указывается различное число KIR-генов: от 15 до 17.

В соответствии со стандартной генетической номенклатурой название KIR-гена пишется курсивом, а название кодируемого им рецептора — обычным шрифтом.

Кроме того, подобно другим молекулам, экспрессированным на клетках иммунной системы, KIR-рецепторы также получили обозначение в соответствии с CD-номенклатурой, и именуется как CD158a, CD158b и т.д. (табл. 1), основываясь на соответствующем центромер-теломерном положении генов на хромосоме 19.

Таблица 1.**Номенклатура, функции, сигнальные адапторы KIR и число аллелей в гене**(IPD-KIR Database: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/>) (Август 2010)

| HUGO номенклатура | | CD номенклатура | Функция | Сигнальный адаптор | Число аллелей KIR (аллели/белки) |
|-------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Обозначение гена | Обозначение рецептора | | | | |
| <i>KIR2DL1</i> | KIR2DL1 | CD158a | Ингибирование | ITIM | 43 / 24 |
| <i>KIR2DL2</i> | KIR2DL2 | CD158b1 | Ингибирование | ITIM | 29 / 12 |
| <i>KIR2DL3</i> | KIR2DL3 | CD158b2 | Ингибирование | ITIM | 33 / 17 |
| <i>KIR2DL4</i> | KIR2DL4 | CD158d | Ингибирование / Активация | ITIM/FcεRIγ | 47 / 22 |
| <i>KIR2DL5A</i> | KIR2DL5A | CD158f | Ингибирование | ITIM | 40 / 17 |
| <i>KIR2DL5B</i> | KIR2DL5B | CD158f | Ингибирование | ITIM | |
| <i>KIR3DL1</i> | KIR3DL1 | CD158e1 | Ингибирование | ITIM | 74 / 58 |
| <i>KIR3DL2</i> | KIR3DL2 | CD158k | Ингибирование | ITIM | 84 / 62 |
| <i>KIR3DL3</i> | KIR3DL3 | CD158z | Ингибирование | ITIM | 107 / 56 |
| <i>KIR2DS1</i> | KIR2DS1 | CD158h | Активация | DAP12 | 15 / 7 |
| <i>KIR2DS2</i> | KIR2DS2 | CD158j | Активация | DAP12 | 22 / 8 |

| | | | | | |
|----------------|---------|---------|-----------|-------|---------|
| <i>KIR2DS3</i> | KIR2DS3 | | Активация | DAP12 | 14 / 5 |
| <i>KIR2DS4</i> | KIR2DS4 | CD158i | Активация | DAP12 | 30 / 13 |
| <i>KIR2DS5</i> | KIR2DS5 | CD158g | Активация | DAP12 | 15 / 10 |
| <i>KIR3DS1</i> | KIR3DS1 | CD158e2 | Активация | DAP12 | 16 / 12 |
| <i>KIR2DPI</i> | | | Псевдоген | | 22 / 0 |
| <i>KIR3DPI</i> | | | Псевдоген | | 23 / 0 |

СТРОЕНИЕ KIR-РЕЦЕПТОРОВ

Все KIR-гены имеют сходное экзон-интронное строение с незначительными различиями. Ген может включать от 4 до 9 экзонов и иметь длину от 4 до 16 Кб. Организация экзон-интронной структуры KIR-генов четко определена: экзоны 1 и 2 кодируют сигнальную последовательность; каждый иммуноглобулинподобный домен соответствует одному экзону (экзон 3 кодирует дистальный по отношению к мембране домен (D0), экзон 4 — средний (D1), экзон 5 — проксимальный (D2)); экзоны 6 и 7 кодируют линкерную и трансмембранную области, соответственно; два последних экзона 8 и 9 кодируют цитоплазматический регион [31, 32, 33].

Экзон-интронная структура KIR-генов определяет особенности строения кодируемых рецепторов. Белки KIR варьируют по длине от 306 до 456 аминокислотных остатков, что связано с различиями в строении как внеклеточных, так и внутриклеточных областей. Наибольшая вариабельность характерна для цитоплазматического участка молекулы KIR — от 23 а.о. у некоторых аллелей KIR3DS1 до 96 а.о. у KIR3DL2 рецепторов [34]. Трансмембранная область имеет длину 20 а.о. у всех KIR-рецепторов, кроме KIR2DL1/2, у которых она короче на один аминокислотный остаток в результате делеции трех пар нуклеотидов в 7 экзоне [35]. Внеклеточный регион может состоять из двух или трех доменов. Длина иммуноглобулинподобного домена D0 составляет 96 а.о., D1 — 102 а.о., а D2 — 98 а.о..

На настоящий момент описано три типа конфигурации KIR-рецепторов в соответствии со строением внеклеточного региона [2] (рис. 4).

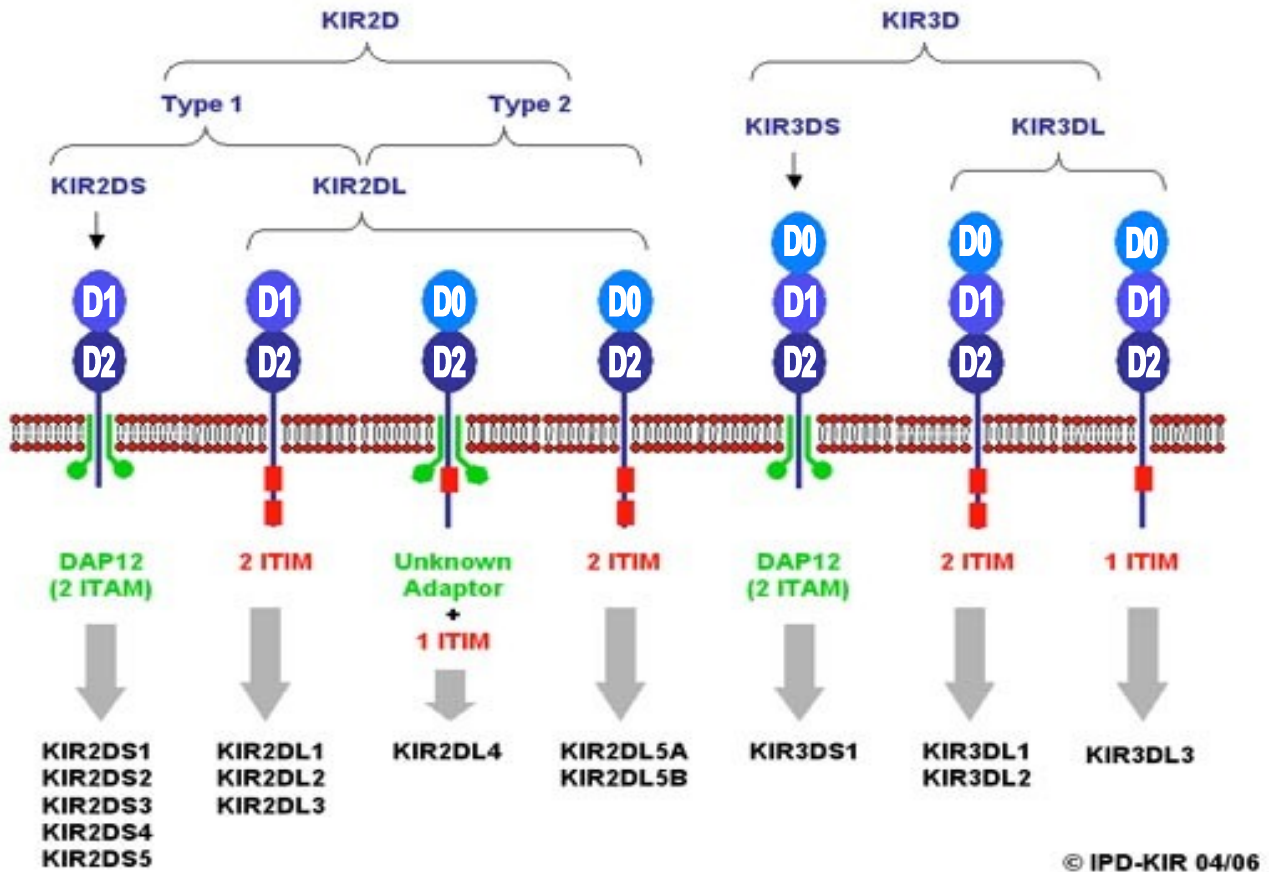


Рис. 4. Типы конфигурации KIR-рецепторов. [19]

KIR-гены, кодирующие трехдоменные рецепторы, содержат 9 экзонов. К этому типу рецепторов относятся *KIR3DL1-3* и *KIR3DS1*.

Большинство KIR-рецепторов имеют два внеклеточных домена. Двухдоменные рецепторы делятся на две группы:

— двухдоменные KIR-рецепторы I типа имеют домены, гомологичные доменам D1 и D2 трехдоменных рецепторов. К ним относятся *KIR2DL1-3* и все *KIR2DS*. Экзон 3, кодирующий домен D0, в данном типе конфигурации присутствует в виде псевдоэкзона и в дальнейшем удаляется при сплайсинге во время процессинга mRNA [36].

— двухдоменные KIR-рецепторы II типа имеют домены, гомологичные доменам D0 и D2 трехдоменных рецепторов. В эту группу входят *KIR2DL4* и *KIR2DL5A/5B*. При этом типе конфигурации нет домена D1, что обусловлено полным отсутствием экзона 4 [37].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИГЕНАМИ HLA I КЛАССА

Двухдоменные KIR-рецепторы связываются с антигенами HLA локуса C (за исключением *KIR2DL4*), трехдоменные — локусов A и B.

Двухдоменные рецепторы распознают HLA-C лиганды при помощи петель, расположенных в непосредственной близости от междоменной области. Ориентация KIR при этом такова: домен D1 взаимодействует с полиморфным регионом $\alpha 1$ -цепи (аминокислотные остатки — 69-84), а домен D2 — с более консервативной областью $\alpha 2$ -цепи, (а.о. — 145-151) [38]. Несмотря на то, что KIR-рецептор связывается с тем же участком молекулы HLA, что и Т-клеточный рецептор (TCR), эти взаимодействия имеют качественные различия. В то время как связывание с молекулой HLA I класса приводит к конформационным изменениям в TCR, KIR и HLA взаимодействуют как «ригидные тела» [39]. Вследствие этого данное лиганд-рецепторное взаимодействие чрезвычайно чувствительно к единичным аминокислотным заменам в домене D1 KIR-рецептора и $\alpha 1$ -цепи HLA-лиганда.

По своей способности взаимодействовать с определенными KIR-рецепторами все HLA-C специфичности разделяются на две группы на основании диморфизма в позиции 80 α -цепи. Антигены, входящие в группу HLA-C1, имеют в этой позиции остаток аспарагина (Asn), а также остаток серина (Ser) в позиции 77. Эти антигены являются лигандами для KIR2DL2/3. Антигены же, входящие в группу HLA-C2, несут в позиции 80 остаток лизина (Lys), и остаток аспарагина в позиции 77, и взаимодействуют с KIR2DL1 [40] (рис. 5).

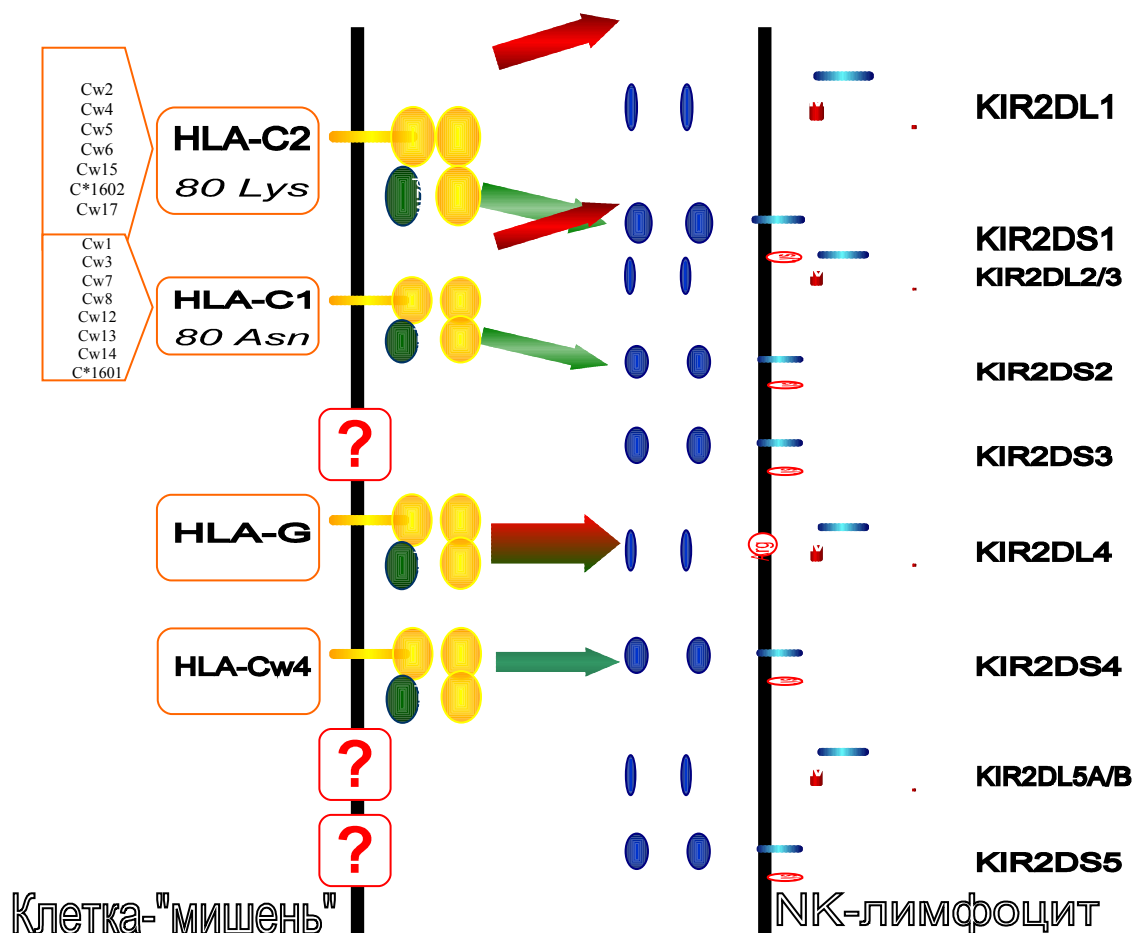


Рис. 5. HLA-лиганды для двухдоменных KIR-рецепторов.

Примечание. Красные стрелки — ингибирующий сигнал, зеленые — активирующий.

Способность KIR-рецепторов различать эти две группы лигандов определяется диморфизмом в позиции 44 домена D1. KIR2DL1, связывающийся с антигенами HLA второй группы, имеет в этой позиции остаток метионина (Met), а KIR2DL2/3, взаимодействующие с антигенами HLA первой группы, — лизина [41].

Сила и специфичность связи аллотипов второй группы HLA-C2 с KIR2DL1 выше, чем при эволюционно более раннем взаимодействии HLA-C1 с KIR2DL2/3 [17].

Активирующие двухдоменные KIR-рецепторы имеют последовательность внеклеточных доменов, сходную с их ингибирующими аналогами, и могут связываться с теми же самыми лигандами, что было подтверждено многочисленными исследованиями. KIR2DS1 связывается с HLA-C2 [42], а KIR2DS2 — с HLA-C1 антигенами [43].

Лигандами для KIR2DL4, обладающего как активирующими, так и ингибирующими свойствами, являются антигены HLA-G, которые экспрессируются на трофобластах, эндотелиальных клетках тимуса и роговицы [44].

Лиганды для KIR2DL5A/5B, KIR2DS3/DS5 на настоящий момент не идентифицированы.

Как было упомянуто выше, лигандами для трехдоменных KIR-рецепторов являются антигены HLA локусов A и B.

Антигены HLA-B связываются с KIR3DL1 (рис. 6).

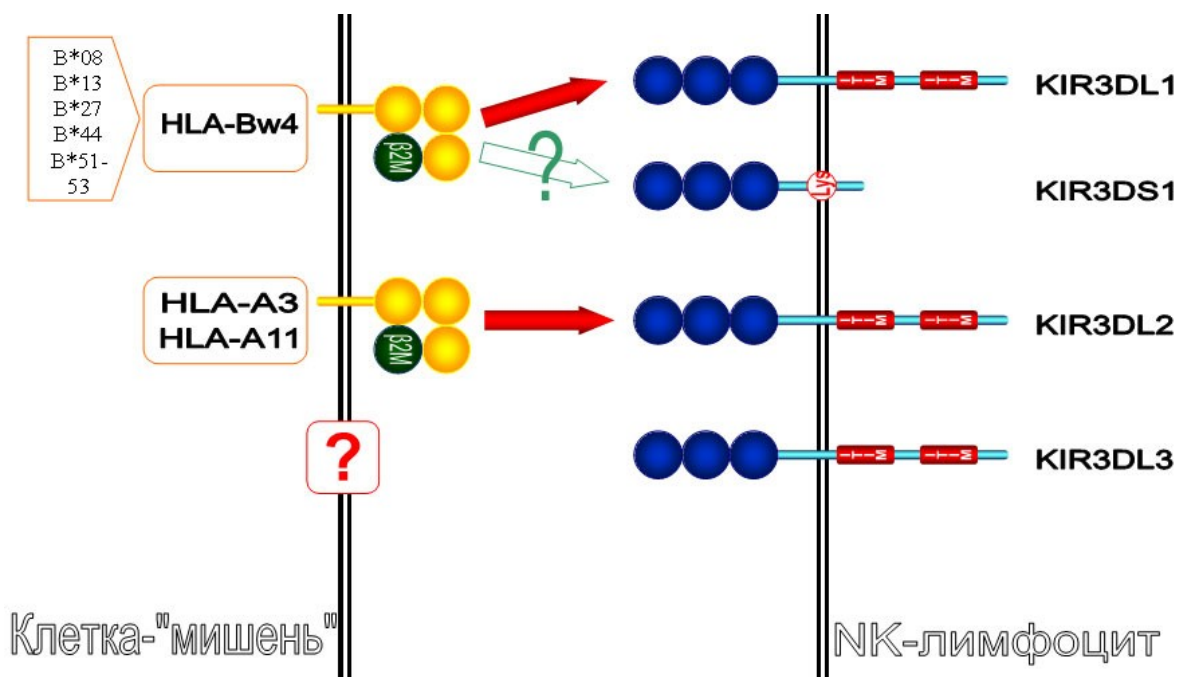


Рис. 6. HLA-лиганды для трехдоменных KIR-рецепторов.

Примечание. Красные стрелки — ингибирующий сигнал, зеленые — активирующий.

Причем, в качестве лиганда для KIR-рецепторов могут выступать только антигены, входящие в суперспецифичность HLA-Bw4 [45, 46]. В то же время есть отдельные данные о возможности низкоаффинного взаимодействия HLA-Bw6 и KIR3DL1 [47].

Антигены HLA-Bw4 разделяются на две группы (на основании диморфизма в позиции 80), которые отличаются по силе взаимодействия с KIR-рецепторами. Ингибирующий эффект при взаимодействии с HLA-Bw4-80 Ile в целом выражен сильнее [48]. Однако специфичности группы HLA-Bw4 с треонином (Thr) в этой позиции, например, HLA-B*2705, являются лучшими лигандами для отдельных субтипов KIR3DL1 [49].

KIR3DS1 имеет 95% сходство в экстрацеллюлярных доменах с KIR3DL1, и, по всей видимости, взаимодействует с HLA-Bw4, хотя прямых доказательств такого взаимодействия на настоящий момент нет.

Лигандами для KIR3DL2 являются HLA-A3 и HLA-A11 [50] (рис. 6).

Лиганды для KIR3DL3, который, по всей видимости, не экспрессируется [51], на настоящий момент не идентифицированы.

ПРОВЕДЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО СИГНАЛА

На второй стадии лиганд-рецепторного взаимодействия сигнал от комплекса KIR-HLA передается на внутренние структуры клетки. Выполнение эффекторных функций NK-лимфоцитов зависит от особенностей строения трансмембранных и цитоплазматических участков KIR-рецептора, определяющих проведение ингибирующего или активирующего сигнала [52, 53].

Длинный цитоплазматический регион имеет в своем составе один или два ингибирующих тирозинсодержащих иммунорецепторных мотива (ITIM), которые обеспечивают проведение ингибирующего сигнала. Взаимодействие рецептора с лигандом — молекулой HLA I класса, приводит к фосфорилированию тирозиновых остатков в ITIM. После этого происходит активация тирозинфосфатаз SHP-1 и SHP-2, которые в свою очередь блокируют процессы фосфорилирования, связанные с активацией клеток, что приводит к ингибированию NK-опосредованной цитотоксичности и секреции цитокинов [54] (рис. 7).

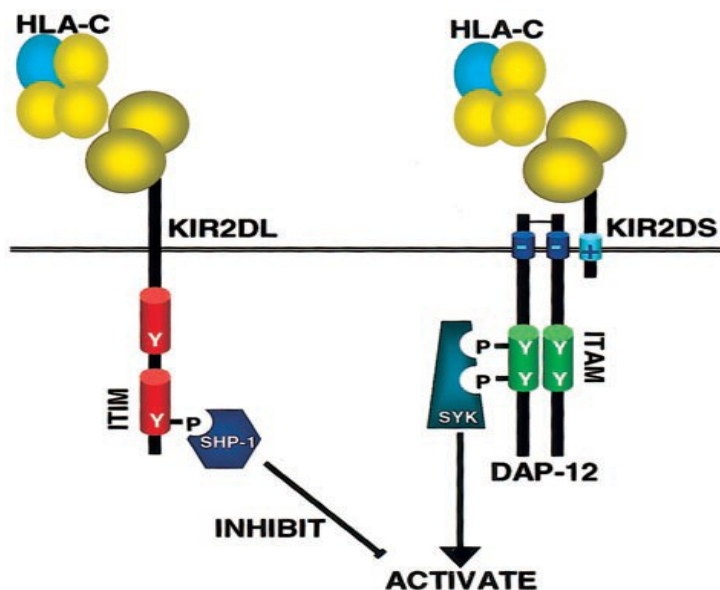


Рис. 7. Проведение внутриклеточного сигнала от ингибирующих и активирующих KIR-рецепторов [55].

Для KIR с коротким цитоплазматическим «хвостом» характерны изменения в цитоплазматических экзонах, приводящие к формированию раннего стоп-кодона и потере ITIM. Вместе с тем, в трансмембранном домене этих рецепторов есть основной

аминокислотный остаток — лизин (Lys) (отсутствующий у KIR-рецепторов с L-«хвостом»), который формирует солевой мостик с остатком аспарагиновой кислоты (Asp) в трансмембранном домене адапторного протеина DAP12. Ген DAP12 также расположен в LCR-комплексе хромосомы 19 [56]. Для трансмембранных адапторных протеинов характерно наличие как минимум одного активационного тирозинсодержащего иммунорецепторного мотива (ITAM).

При взаимодействии активационного KIR-рецептора с лигандом и формировании рецепторного комплекса, включающего DAP12, тирозиновые остатки в ITAM фосфорилируются. Фосфорилированные ITAM формируют сайты для SH2-доменов тирозинкиназ ZAP70 и Syk, которые обеспечивают дальнейшую трансдукцию сигнала и, в конечном итоге, активацию NK-лимфоцитов и лизис клеток-мишеней [57] (рис. 7).

Особое место занимает KIR2DL4 — единственный известный на настоящее время KIR-рецептор, лигандами для которого являются неклассические антигены HLA I класса локуса G. Этот рецептор характеризуется существенными отличиями от других KIR в строении трансмембранной и цитоплазматической части. Подобно ингибирующим KIR-рецепторам, он имеет длинный цитоплазматический «хвост», но, в отличие от остальных KIR2DL, только с одним ITIM. А его трансмембранный регион сходен по строению с активирующими KIR-рецепторами и содержит положительно заряженный аминокислотный остаток (аргинин), который может образовывать связь с другой ITAM-содержащей молекулой — FcεRI-γ [58]. Таким образом, этот KIR-рецептор обладает уникальной способностью проводить как ингибирующий, так и активирующий сигналы [59]. При этом для него характерна функциональная дихотомия — способность индуцировать продукцию IFN-γ без стимуляции литической активности в покоящихся NK-клетках [60].

РОЛЬ KIR-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ NK-ЛИМФОЦИТОВ

KIR-рецепторы, взаимодействуя с антигенами HLA I класса и проводя активирующий или ингибирующий сигнал, участвуют в регуляции функциональной активности естественных киллеров, важнейшего компонента врожденного иммунитета. Эти лимфоциты способны непосредственно распознавать патологические клетки и генерировать быстрый ответ, сохраняя при этом толерантность к неповрежденным клеткам организма [5, 61].

Известно, что NK-клеткам свойствен особый способ выявления чужеродных молекул, отличный от распознавания как образов патогенности миелоидными клетками, так и антигенов – лимфоцитами. Этот способ основан на поликлональном распознавании маркеров клеточного стресса и молекул HLA I класса при помощи специфических рецепторов, экспрессируемых на киллерных клетках [62, 63].

«Missing-self» гипотеза (гипотеза «отсутствия своего») описывает уникальное свойство NK-лимфоцитов — распознавать и убивать клетки своего организма с нарушенной экспрессией антигенов HLA, что наблюдается при злокачественной трансформации и инфицировании [64].

Функциональная активность NK-клеток регулируется балансом сигналов от ингибирующих и активирующих мембранных рецепторов, экспрессированных на поверхности этих клеток. Снижение или отсутствие ингибиторного сигнала приводит к преобладанию активационного сигнала и, в конечном итоге, лизису клетки-«мишени». И напротив, высокая экспрессия активирующих лигандов на клетках-«мишенях» может привести к активации NK-клеток, несмотря на нормальную экспрессию молекул HLA (рис. 8).

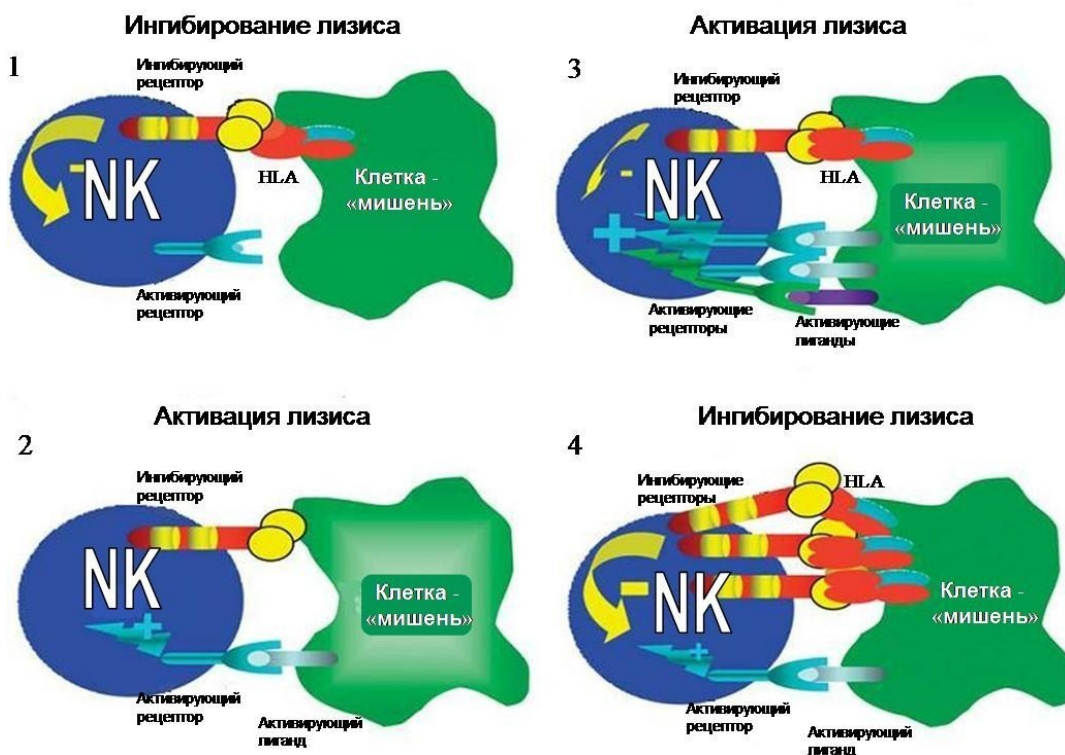


Рис. 8. Роль активирующих и ингибирующих рецепторов в регуляция функциональной активности NK-клеток [55]

Примечание. Ответ NK-клеток регулируется балансом сигналов от активирующих и ингибирующих рецепторов.
 (1) При отсутствии взаимодействия между активирующим рецептором и лигандом, лизис ингибируется, когда KIR-рецептор распознает HLA-лиганд на поверхности клетки-мишени.

- (2) При взаимодействии активирующих рецепторов с лигандами на поверхности клетки-мишени в отсутствие ингибиторных лиганд/рецепторных взаимодействий происходит лизис.
- (3) Преобладание активирующего сигнала приводит к активации NK-клетки и лизису.
- (4) Преобладание ингибирующего сигнала предотвращает лизис.

На настоящий момент известно несколько семейств активирующих и ингибирующих NK-клеточных рецепторов.

Активирующие рецепторы распознают так называемые, «молекулы стресса» — особый тип молекул, которые экспрессируются только на трансформированных и инфицированных клетках. Это рецепторы семейства NCR, лиганды для которых еще не определены, и рецептор NKG2D, распознающий неклассические антигены HLA I класса: MICA и MICB [65].

Семейства KIR и CD94/NKG2 включают как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. При этом, высокий уровень экспрессии С-лектинподобных рецепторов семейства CD94/NKG2 характерен для CD56^{hi}CD16⁻ субпопуляции NK-лимфоцитов, выполняющей иммунорегуляторные функции. Тогда как KIR-рецепторы экспрессируются в основном на CD56^{lo}CD16⁺ NK-клетках, обладающих выраженной цитотоксической активностью [55, 66]. Для CD94/NKG2 характерен более низкий уровень полиморфизма. А лигандами для них являются неклассические антигены HLA-E, которые характеризуются слабым полиморфизмом и презентируют лидерные пептиды своих HLA-A, B, C молекул [67].

Таким образом, ведущую роль в регуляции функциональной активности эффекторных CD56^{lo}CD16⁺ NK-лимфоцитов играют две системы, обладающие чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, — KIR и HLA, определяя индивидуальные, генетически детерминированные особенности цитотоксичности естественных киллеров.

Поскольку локусы KIR и HLA расположены на разных хромосомах, наследование генов, кодирующих рецепторы и их лиганды, не зависят друг от друга — «KIR-HLA лотерея» [68]. Это может привести к относительно распространенной ситуации, когда у индивидуума есть KIR-рецептор, но нет лиганда для этого рецептора. Следовательно, несмотря на наличие данного KIR-рецептора, он будет нефункциональным.

Например, в популяции кавказоидов приблизительно 34% имеют нефункциональный KIR2DL1 вследствие отсутствия HLA-C^{Lys80}, тогда как у 15% присутствуют нефункциональные KIR2DL2 или KIR2DL3 по причине отсутствия HLA-C^{Asn80} [69].

Клональная экспрессия, характерная для KIR-генов, также добавляет сложности системе. Клоны NK-лимфоцитов одного и того же индивидуума могут сильно различаться по количеству и сочетанию KIR-рецепторов, которые они экспрессируют, формируя большое число различных перекрывающихся субпопуляций [70]. У гетерозигот NK-клоны могут экспрессировать один, оба или ни одного аллеля KIR3DL1 и KIR3DL2, но, как правило, экспрессируют оба аллеля KIR2DL4 [71].

Таким образом, система KIR-генов обладает чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, проявляющимся в количестве и составе генов, разнообразии их аллельных вариантов и особенностях экспрессии. Полиморфизм KIR генов и сочетания KIR-HLA являются важным иммуногенетическим фактором, играющим существенную роль в развитии иммунного ответа, предрасположенности и/или резистентности к инфекционным, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА KIR-ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Поскольку функциональная активность естественных киллеров регулируется балансом активирующих и ингибирующих сигналов, генетически детерминированное усиление как активации, так и ингибирования может влиять на особенности развития NK-клеточного ответа и формировать предрасположенность и/или устойчивость к тем или иным заболеваниям (табл. 2).

Таблица 2.

Роль KIR-HLA взаимодействия в развитии заболеваний

| Заболевание | KIR | HLA | Ассоциативная связь | Авторы |
|-----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Инфекционные заболевания | | | | |
| ВИЧ/СПИД инфекция | <i>KIR3DS1</i> | <i>HLA-Bw4^{Alle80}</i> | Медленная прогрессия | Martin M.P. et al., 2002 [72] |
| Вирусный гепатит С | <i>KIR2DL3</i> (гомозиготность) | <i>HLA-C1</i> (гомозиготность) | Быстрая элиминация вируса | Khakoo S.I. et al., 2004 [73] |
| Аутоиммунная патология | | | | |
| Псориатический артрит | <i>KIR2DS1</i> и/или <i>2DS2</i> | <i>HLA-C1</i> или <i>HLA-C2</i> гомозиготность | Предрасположенность | Nelson G.W. et al., 2004 [74] |
| Псориаз | <i>KIR2DS1</i> | <i>HLA-C*06</i> | Предрасположенность | Luszczek W. et al., 2004 [75] |
| ИЗСД первого типа | <i>KIR2DS2</i> | <i>HLA-C1</i> в отсутствие <i>HLA-C2</i> | Предрасположенность | van der Slik A.R. et al., 2003 [76] |
| Патология репродукции | | | | |
| Преэклампсия | Мать - AA генотип | плод - HLA-C2 | Предрасположенность | Hiby S.E. et al., 2004 [77] |
| Онкогематологические заболевания | | | | |
| ХЛЛ | <i>KIR3DL1</i> (гомозиготность) | <i>HLA-Bw4</i> | Предрасположенность | Verheyden S. et al., 2006 [78] |
| ХЛЛ | <i>KIR3DL1</i> (гомозиготность) | Отсутствие <i>HLA-Bw4</i> | Протективный эффект | Verheyden S. et al., 2006 [78] |

При ВИЧ-инфекции наличие функционально активной пары *KIR3DS1* и *HLA-Bw4^{Alle80}* ассоциировано с более медленным течением заболевания, по сравнению с лицами, у которых есть только *KIR3DS1* или только *HLA-Bw4^{Alle80}*, либо нет ни данного KIR-рецептора, ни HLA-лиганда [72]. При вирусном гепатите С протективный эффект связан с наличием ингибиторного рецептора *KIR2DL3* в сочетании с *HLA-C1*. Эта эволюционно более ранняя пара имеет наименьшую силу связывания и обеспечивает слабо выраженный ингибирующий эффект [73]. Таким образом, эффективный противовирусный ответ может быть обусловлен либо повышенной активацией, либо слабым ингибированием функциональной активности NK-лимфоцитов.

В то же время, повышенная активность NK-клеток может приводить к преодолению толерантности к собственным клеткам и развитию аутоиммунной патологии. Так, сочетание активирующих генов *KIR2DS1* и/или *2DS2* с гомозиготностью по группам лигандов *HLA-C* ассоциировано с предрасположенностью к псориатическому артриту [74]. Это может быть связано со сниженным ингибированием цитолитической активности NK-лимфоцитов, так как у гомозигот по *HLA-C1* отсутствуют лиганды для *KIR2DL2* и *KIR2DL3*, а у гомозигот по *HLA-C2* — для *KIR2DL1*. Сходно с этим, наличие *KIR2DS2* в сочетании с *HLA-C1* при отсутствии *HLA-C2* связано с предрасположенностью к инсулинозависимому сахарному диабету первого типа [76].

KIR-HLA-взаимодействие NK-лимфоцитов матери и клеток экстраворсинчатого трофобласта играет важную роль в формировании плаценты. Если у матери KIR-генотип AA, а плод гомо- или гетерозиготен по *HLA-C2*, имеется риск развития преэклампсии [77]. Эта ассоциация обусловлена высокой силой связывания ингибирующего рецептора *KIR2DL1* на NK-лимфоцитах матери со своими лигандами — антигенами *HLA-C2*, экспрессированными на клетках экстраворсинчатого трофобласта. Кроме того, в AA-гаплотипе матери отсутствуют дополнительные активирующие KIR-гены. Такое сочетание препятствует активации NK-лимфоцитов матери, необходимой для нормального формирования плаценты.

В настоящее время активно изучается роль KIR-системы в патогенезе, прогнозе и терапии онкогематологических заболеваний. В частности, обнаружено повышение частоты встречаемости генов *KIR2DL2* и *KIR2DS2* у больных острыми и хроническими лейкозами [78]. Наличие *KIR2DS1* и *KIR3DS1* имеет отрицательную ассоциативную связь

с лимфомой Ходжкина [79]. В иранской популяции выявлен протективный эффект *KIR2DS3* при остром миелоидном лейкозе [80].

При анализе роли взаимодействия KIR-HLA в развитии онкогематологических заболеваний было обнаружено, что гомозиготность по *KIR3DL1* (*3DL1/ 3DL1*) при наличии *HLA-B*4* является фактором риска развития хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), в то время как при отсутствии соответствующих лигандов, гомозиготность по этому рецептору имеет отрицательную ассоциативную связь с заболеванием [81].

Изучение взаимодействия HLA-системы с KIR-системой имеет большое значение и для трансплантологии. Несмотря на то, что оценки влияния KIR-профиля донора и реципиента на эффективность пересадки стволовых клеток костного мозга достаточно противоречивы, установлено, что несовпадение по KIR-генам может увеличивать выживаемость пациента при остром миелоидном лейкозе за счет реакции «трансплантат против лейкоза» [82].

Таким образом, противоречивость результатов изучения роли KIR в развитии заболеваний и определении клинических исходов трансплантации обусловлена, во многом, чрезвычайной сложностью и высоким уровнем полиморфизма как KIR-рецепторов, так и их лигандов — молекул HLA I класса. Тем не менее, исследования последнего десятилетия если не изменили, то существенно дополнили наше представление о роли антигенов HLA в иммунном ответе. И хотя изучение системы KIR-генов по сути только начато, уже теперь совершенно ясно, что эти рецепторы в сочетании со своими лигандами — антигенами HLA участвуют в регуляции функциональной активности естественных киллеров, определяя индивидуальные особенности развития НК-клеточного ответа. Необходимы дальнейшие интенсивные исследования для определения клинической значимости генетически детерминированных особенностей взаимодействия пар KIR-HLA и разработки рекомендаций по использованию новых научных сведений о KIR.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harel-Bellan A., Quillet A., Marchiol C. et al. Natural killer susceptibility of human cells may be regulated by genes in the HLA region on chromosome 6 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1986. - Vol. 83, N 15. - P. 5688-5692.
2. Vilches C., Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity // Annual Reviews of Immunology. – 2002. – Vol. 20. - P. 217-251.
3. Carrington M., Norman P. The KIR Gene Cluster // Bethesda (MD): [National Center for Biotechnology Information \(US\)](#); May 28, 2003. National Library of Medicine (US),

- NCBI. Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mono_003
4. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. Система киллер-иммуноглобулинподобных рецепторов на натуральных киллерах // Гематология и трансфузиология. - 2008. - №1. - С. 28-32.
 5. Lanier L.L. NK cell recognition // Annual Reviews of Immunology. - 2005. – Vol.23. - P. 225–274.
 6. Patterson S., Chaidos A., Neville D.C.A. et al. Human Invariant NKT Cells Display Alloreactivity Instructed by Invariant TCR-CD1d Interaction and Killer Ig Receptors // The Journal of Immunology. - 2008.- Vol. 181, N 5. – P. 3268-3276.
 7. Nakajima H., Tomiyama H., Takiguchi M. Inhibition of $\gamma\delta$ T cell recognition by receptors for MHC class I molecules // The Journal of Immunology. – 1995. – Vol. 155, N 9. – P. 4139–4142.
 8. Battistini L., Borsellino G., Sawicki G. et al. Phenotypic and cytokine analysis of human peripheral blood gamma delta T cells expressing NK cell receptors // The Journal of Immunology. – 1997. – Vol. 159, N 8. P. 3723–3730.
 9. Ferrini S., Cambiaggi A., Meazzaet R. et al. T cell clones expressing the natural killer cell-related p58 receptor molecule display heterogeneity in phenotypic properties and p58 function // European Journal of Immunology. – 1994. – Vol. 24, N10. – P. 2294–2298.
 10. Mingari M.C., Ponte M., Vitale C. et al. Expression of HLA class I-specific inhibitory receptors in human cytolytic T lymphocytes: a regulated mechanism that controls T-cell activation and function // Human Immunology. - 2000. – Vol. 61, N1. - P. 44-50.
 11. Trowsdale J., Barten R., Haude A. et al. The genomic context of natural killer receptor extended gene families // Immunological Reviews. – 2001. – Vol. 181. – P. 20-38.
 12. Khakoo S.I., Rajalingam R., Shum B.P. et al. Rapid evolution of NK cell receptor systems demonstrated by comparison of chimpanzees and humans // Immunity. - 2000. - Vol.12. – P. 687-698.
 13. Wilson M.J., Torkar M., Haude A. et al. Plasticity in the organization and sequences of human KIR/ILT gene families // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2000. – Vol. 97, N 9. – P.4778-4783.
 14. Hsu K.C., Liu X.R., Selvakumar A. et al. Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets // The Journal of Immunology. – 2002. – Vol. 169, N 9. – P. 5118-5129.
 15. Sambrook J.G., Bashirova A., Andersen H. et al. Identification of the ancestral killer immunoglobulin-like receptor gene in primates // BMC Genomics. – 2006. - Vol. 7. – P. 209-216.
 16. Yawata M., Yawata N. NK cell KIR heterogeneity and evolution // Natural Killer Cells: Basic Science and Clinical Application / Edited by: Lotze M.T., Thomson A.W. - Elsevier, 2009. - Chapter 6. – P. 79-94.
 17. Parham P. MHC class I molecules and kirs in human history, health and survival // Nature Reviews Immunology. - 2005. – Vol. 5. – P. 201-214.
 18. Marsh S.G.E., Parham P., Dupont B. et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report // Immunogenetics. - 2003. – Vol. 55. – P. 220–226.
 19. Immuno Polymorphism Database (IPD-KIR) [Electronic resource] // The Immuno Polymorphism Database. - Mode of access: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/>. – 01.03.2011.
 20. Shilling H.G., Guethlein L.A., Cheng N.W. et al. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human KIR genotype // The Journal of Immunology. – 2002. – Vol. 168, N 5. – P.2307-2315.

21. Uhrberg M., Parham P., Wernet P. Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoid population: *KIR* haplotypes contain between seven and eleven genes // *Immunogenetics*. - 2002. – Vol. 54. – P. 221–229.
22. Yawata M., Yawata N., Draghi M. et al. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2006.- Vol. 203. – P. 633-645.
23. Jiang K., Zhu F.-M., Lv Q.-F., Yan L.-X. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in the Chinese Han population // *Tissue Antigens*. – 2005. - Vol. 65. - P. 556-563.
24. Whang D.H., Park H., Yoon J.A., Park M.H. Haplotype Analysis of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes in 77 Korean Families // *Human Immunology*. - 2005. – Vol. 66, N 2. – P. 146-154.
25. Ewerton P.D., de Meira Leite M., Magalhães M. et al. Amazonian Amerindians exhibit high variability of KIR profiles // *Immunogenetics*. - 2007. – Vol. 59. – P. 625-630.
26. Rajalingam R., Du Z., Meenagh A. et al. Distinct diversity of KIR genes in three southern Indian populations: comparison with world populations revealed a link between KIR gene content and pre-historic human migrations // *Immunogenetics*. - 2008. – Vol. 60. – P. 207-217.
27. Toneva M., Lepage V., Lafay G. et al. Genomic diversity of natural killer cell receptor genes in three populations // *Tissue Antigens*. - 2001. – Vol. 57, N 4. – P. 358-362.
28. Middleton D, Gonzalez F. The extensive polymorphism of KIR genes // *Immunology*. – 2009. – Vol. 129. – P. 8-19.
29. Хамаганова Е.Г. KIR-генотипы естественных киллерных клеток в популяции доноров Москвы // *Вестник гематологии*. – 2009. - №4. – С. 62-64.
30. Gardiner C.M., Guethlein L.A., Shilling H.G. et al. Different NK cell surface phenotypes defined by the DX9 antibody are due to KIR3DL1 gene polymorphism // *The Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 166, N 5. – P. 2992-3001.
31. Wilson M.J., Torkar M., Trowsdale J. Genomic organization of a human killer cell inhibitory receptor gene // *Tissue Antigens*. - 1997. – Vol. 49, N 6. – P. 574-579.
32. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes // *Immunity*. – 2001. - Vol. 15 – P. 363-374.
33. Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E., Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism // *Immunological Reviews*. – 2002. – Vol. 190. – P.40-52.
34. Selvakumar A., Steffens U., Dupont B. Polymorphism and domain variability of human killer cell inhibitory receptors // *Immunological Reviews*. – 1997, - Vol. 155. – P. 183-196.
35. Wagtmann N., Biassoni R., Cantoni C. et al. Molecular clones of the p58 NK cell receptor reveal immunoglobulin-related molecules with diversity in both the extra- and intracellular domains // *Immunity*. - 1995. – Vol. 2. – P. 439-449.
36. Vilches C., Pando M.J., Parham P. Genes encoding human killer cell Ig-like receptors with D1 and D2 extracellular domains all contain untranslated pseudoexons encoding a third Ig-like domain // *Immunogenetics*. - 2000. – Vol. 51. – P. 639 - 646.
37. Selvakumar A., Steffens U., Palanisamy N. et al. Genomic organization and allelic polymorphism of the human killer cell inhibitory receptor gene KIR103 // *Tissue Antigens*. – 1997. – Vol. 49. – P. 564 –573.
38. Boyington J.C., Motyka S.A., Schuck P. et al. Crystal structure of an NK cell immunoglobulin-like receptor in complex with its class I MHC ligand // *Nature*. – 2000. – Vol. 405, N 6786. - P. 537-543.

39. Boyington J.C., Sun P.D. A structural perspective on MHC class I recognition by killer cell immunoglobulin-like receptors // *Molecular Immunology*. - 2001. – Vol. 38. – P. 1007-1021.
40. Colonna M., Spies T., Strominger J.L. et al. Alloantigen recognition by two human natural killer cell clones is associated with HLA-C or a closely linked gene // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1992. - Vol. 89, N 17. – P. 7983-7985.
41. Winter C.C., Long E.O. A single amino acid in the p58 killer cell inhibitory receptor controls the ability of natural killer cells to discriminate between the two groups of HLA-C allotypes // *The Journal of Immunology*. –1997. – Vol. 158, N 9. – P. 4026–4028.
42. Biassoni R., Pessino A., Malaspina A. et al. Role of amino acid position 70 in the binding affinity of p50.1 and p58.1 receptors for HLA-Cw4 molecules // *European Journal of Immunology*. – 1997. – Vol.27, N 12. – P. 3095–3099.
43. Stewart C.A., Laugier-Anfossi F., Vely F. et al. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – Vol. 102, N 37. – P. 13224–13229.
44. Rajagopalan S., Long E.O. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells // *The Journal of Experimental Medicine*.- 1999. – Vol. 189, N 7. – P. 1093–1100.
45. Cella M., Longo A., Ferrara G.B. et al. NK3-specific natural killer cells are selectively inhibited by Bw4-positive HLA alleles with isoleucine 80 // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1994. – Vol. 180, N 4. – P. 1235–1242.
46. Gumperz J.E., Litwin V., Phillips J.H. et al. The Bw4 public epitope of HLA-B molecules confers reactivity with natural killer cell clones that express NKB1, a putative HLA receptor // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1995. – Vol. 181, N 3. – P. 1133–1144.
47. Carr W.H., Pando M.J., Parham P. KIR3DL1 polymorphisms that affect NK cell inhibition by HLA-Bw4 ligand // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 175, N 8. – P. 5222 - 5229.
48. Gumperz J.E., Barber L.D., Valiante N.M. et al. Conserved and variable residues within the Bw4 motif of HLA-B make separable contributions to recognition by the NKB1 killer cell-inhibitory receptor // *The Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 158, N 11. – P. 5237 - 5241.
49. Luque I., Solana R., Galiani M.D. et al. Threonine 80 on HLA-B27 confers protection against lysis by a group of natural killer clones // *European Journal of Immunology*. – 1996. – Vol. 26, N 8. – P. 1974–1977.
50. Dohring C., Scheidegger D., Samaridis J. et al. A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1,2 // *The Journal of Immunology*. – 1996. – Vol. 156, N 9. - 3098–3101.
51. Trundley A.E., Hiby S.E., Chang C. et al. Molecular characterization of KIR3DL3 // *Immunogenetics*. – 2006. - Vol. 57, N 12. – P. 904 – 916.
52. Vély F., Vivier E. Conservation of structural features reveals the existence of a large family of inhibitory cell surface receptors and non-inhibitory/activatory counterparts // *The Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 159. – P. 2075-2077.
53. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Сигналпроводящие рецепторы естественных клеток-киллеров. В книге: Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Гл. 4.1.4. – С. 140-145.
54. Middleton D., Curran M., Maxwell L. Natural killer cells and their receptors // *Transplant Immunology*. - 2002. – Vol. 10, N 2-3. – P.147-164.

55. Farag S.S., Caligiuri M.A. Human natural killer cell development and biology // *Blood Reviews*. - 2006. – Vol. 20, N 3. – P.123-137.
56. Lanier L.L., Bakker A.B.H. The ITAM-bearing transmembrane adaptor DAP12 in lymphoid and myeloid cell function // *Immunology Today*. - 2000. – Vol. 21. – P. 611 – 664.
57. Lanier L.L. Natural killer cell receptor signaling // *Current Opinion in Immunology*. – 2003. - Vol. 15. – P. 308–314.
58. Kikuchi-Maki A., Catina T.L., Campbell K.S. Cutting Edge: KIR2DL4 Transduces Signals into Human NK Cells through Association with the Fc Receptor {gamma} Protein // *The Journal of Immunology*. - 2005. – Vol. 174. – P. 3859-3863.
59. Maxwell L.D., Wallace A., Middleton D., Curran M.D. A common KIR2DS4 deletion variant in the human that predicts a soluble KIR molecule analogous to the KIR1D molecule observed in the rhesus monkey // *Tissue Antigens*. – 2002 Vol. 60. – P. 254-258.
60. Rajagopalan S., Fu J., Long E.O. Induction of IFN-gamma production but not cytotoxicity by the killer cell Ig-like receptor KIR2DL4 (CD158d) in resting NK cells // *The Journal of Immunology*. – 2001.- Vol. 167. – P. 1877–1881.
61. Пинегин Б. В., Дамбаева С.В. НК-клетки: свойства и функции // *Иммунология*. - 2007. - Т. 28, № 2. - С. 105-113.
62. Orange J.S. Formation and function of the lytic NK-cell immunological synapse // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 713-725.
63. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. HLA 50 лет: 1958-2008. – Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2008. – 152 с.
64. Ljunggreen H.-C., Karre K. In search of the «missing self»: VHC molecules and NK recognition // *Immunology Today*. - 1990. – Vol. 11. – P. 237-244.
65. Caligiuri M.A. Human natural killer cells // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – P. 461-469.
66. 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.
67. Shilling H.G., Young N., Guethlein L.A. et al Genetic Control of Human NK Cell Repertoire // *The Journal of Immunology*.- 2002. – Vol. 169. – P. 239–247.
68. Witt C. NK Cells & Killer Immunoglobulin-Like Receptors: genetics, function and clinical relevance // 7th International Summer School on Immunogenetics. - 2010 Oct 3-6; Messolonghi, Greece. - [Electronic resource]. - Mode of access: - www.theoxenia-hotel.gr/pics/pics1/flash/sinedrio_anosogenetikis/Campbell_summerschool_2010.pdf. – 15.01.2011
69. Cheent K., Khakoo S.I. Natural killer cells: integrating diversity with function // *Immunology*. – 2009. – Vol. 126, N 4. – P. 449-457.
70. Gardiner C.M. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why // *International Journal of Immunogenetics*. – 2008. – Vol. 35, N 1. – P. 1–8.
71. Chan H.W., Kurago Z.B., Stewart C.A. et al. DNA Methylation Maintains Allele-specific KIR Gene Expression in Human Natural Killer Cells // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2003. – Vol. 197. – P. 245-255.
72. Martin M.P., Gao X.J., Lee J.H. et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS // *Nature Genetics*. - 2002. – Vol. 31. – P. 429–434.
73. Khakoo S.I., Thio C.L., Martin M.P. et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection // *Science*. - 2004. – Vol. 305. – P. 872–874.
74. Nelson G.W., Martin M.P., Gladman D. et al. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer

- Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis // *The Journal of Immunology*. - 2004. - Vol. 173. - P. 4273–4276.
75. Luszczek W., Manczak M., Cislo M. et al. Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris // *Human Immunology*. - 2004. - Vol. 65. - P. 758–766.
76. van der Slik A.R., Koeleman B.P., Verduijn W. et al. KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects // *Diabetes*. - 2003. - Vol. 52. - P. 2639–2642.
77. Hiby S.E., Walker J.J., O'Shaughnessy K.M. et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success // *The Journal of Experimental Medicine*. - 2004. Vol. 200. - P. 957–965.
78. Verheyden S., Demanet C. NK cell receptors and their ligands in leukemia // *Leukemia*. - 2008. - Vol. 22. - P. 249–257.
79. Besson C., Roetyneck S., Williams F., et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with hodgkin's lymphoma in a familial study// *PLoS ONE*. - 2007. - Vol. 2, N 5. - P. 1-10.
80. Shahsavari F., Tajik N., Entezami K.-Z., KIR2DS3 is associated with protection against acute myeloid leukemia // *Iranian journal of immunology*. - 2010. - Vol. 7, N 1. - P. 8-17.
81. Verheyden S., Demanet C. Susceptibility to myeloid and lymphoid leukemia is mediated by distinct inhibitory KIR-HLA ligand interactions // *Leukemia*. - 2006. - Vol. 20. - P. 1437-1438.
82. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A. et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia // *Blood*. - 2010. - Vol. 116, N 14. - P. 2411-2419.