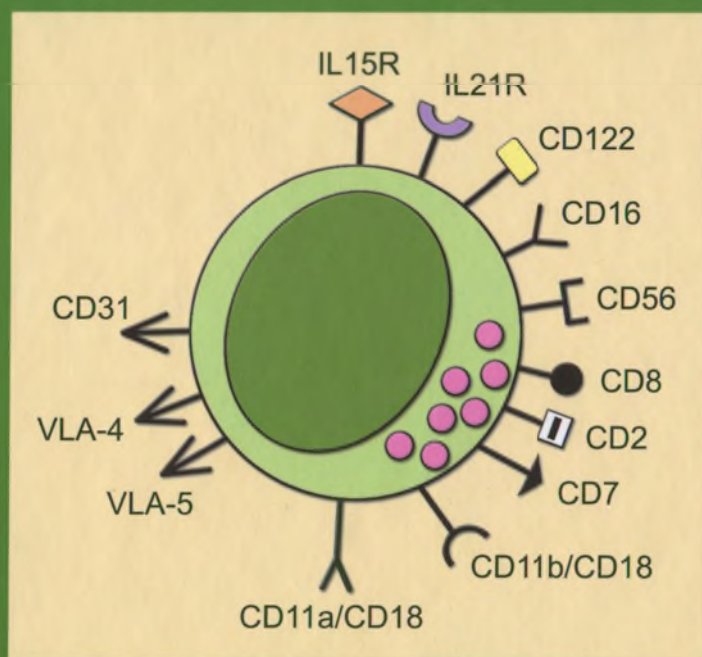


# ИММУНОЛОГИЯ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



**Р.М. Хаитов**

# **ИММУНОЛОГИЯ:**

## **СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

---

### **УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Министерство образования и науки Российской Федерации

Рекомендовано ГОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» к использованию на биологических  
факультетах вузов и для последипломного образования научных  
сотрудников различных биологических специальностей

Регистрационный номер рецензии 056 от 01 марта 2013 года  
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
2013

УДК 577.27(075.8)

ББК 28.67я73

X15

**Рецензенты:**

*Ткачук В.А.*, докт. биол. наук, проф., акад. РАН и РАМН, декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МГУ им. М.В. Ломоносова), заведующий кафедрой биохимии и молекулярной медицины, заведующий лабораторией генных и клеточных технологий, заведующий отделом функциональной биохимии биополимеров Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ;

*Недоспасов С.А.*, докт. биол. наук, проф., чл.-кор. РАН, заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова;

*Ярилин А.А.*, докт. мед. наук, проф., акад. РАЕН, проф. кафедры иммунологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

**Научный редактор:**

*Ковальчук А.Л.*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Национального института аллергии и инфекционных заболеваний, г. Роквилл, штат Мэриленд, США.

**Иллюстрации:**

*Закурдаева А.Ю.*, художник ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России.

**Хайтов Р. М.**

X15 **Иммунология : структура и функции иммунной системы : учебное пособие / Р. М. Хайтов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 280 с., 12 табл., 68 рис. (цв.)**

ISBN 978-5-9704-2644-9

В учебном пособии изложены современные иммунологические знания, приемлемые для биологов, начинающих изучать предмет, а также и для опытных специалистов и преподавателей. Представлены органные, тканевые, клеточные и молекулярные аспекты строения и функционирования системы иммунитета. Рассмотрены компоненты иммунной системы, популяции иммунокомпетентных клеток, их рецепторные структуры, активация и торможение иммунной системы, механизмы иммунного ответа, формирование внутриклеточных сигнальных путей, образование клеток иммунной памяти, строение и функционирование антиген-главного комплекса гистосовместимости и генетический контроль иммунитета.

Учебное пособие предназначено студентам биологических факультетов, а также для последипломного образования научных сотрудников разных биологических специальностей.

УДК 577.27(075.8)

ББК 28.67я73

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Хайтов Р. М., 2013

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2644-9

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений . . . . .	6
Предисловие . . . . .	10
<b>Глава 1. Основные положения . . . . .</b>	<b>11</b>
Иммунный ответ . . . . .	12
Клетки иммунной системы . . . . .	15
<b>Глава 2. Компоненты иммунной системы . . . . .</b>	<b>21</b>
Тимус . . . . .	25
Лимфатические узлы . . . . .	26
Селезёнка . . . . .	28
Печень . . . . .	29
Клеточный состав печени . . . . .	30
Лимфоидная ткань слизистых оболочек и кожи . . . . .	31
<b>Глава 3. Механизмы врождённого иммунитета . . . . .</b>	<b>33</b>
Рецепторы распознавания «чужого» . . . . .	33
Проведение сигналов с Toll-подобных рецепторов . . . . .	36
Естественные киллеры . . . . .	41
Система комплемента . . . . .	43
Фагоцитоз . . . . .	51
Эндогенные противомикробные пептиды — природные антибиотики . . . . .	57
Интерфероны типа I . . . . .	59
Факторы врождённого иммунитета . . . . .	62
<b>Глава 4. Иммунный ответ . . . . .</b>	<b>65</b>
Признаки адаптивного иммунного ответа . . . . .	66
Этапы развития иммунного ответа . . . . .	67
Механизмы взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа . . . . .	70
Молекулы межклеточной адгезии . . . . .	71
Цитокины . . . . .	74
Хемокины . . . . .	77
Рецепторы для цитокинов и хемокинов . . . . .	96
Иммунная память . . . . .	101
Вакцины . . . . .	102

<b>Глава 5. Антигены. Антитела. В-лимфоциты</b> . . . . .	103
Антиген . . . . .	103
Антитела . . . . .	103
Имуноглобулины . . . . .	105
Классы иммуноглобулинов . . . . .	106
Структура иммуноглобулинов . . . . .	109
Связывание антигена . . . . .	110
Гены иммуноглобулинов . . . . .	111
Гены переменных доменов . . . . .	111
Гены константных доменов . . . . .	117
Переключение изотипов иммуноглобулинов . . . . .	119
В-лимфоциты . . . . .	120
В-клеточный рецептор (BCR) . . . . .	120
Корцепторный комплекс . . . . .	122
Дифференцировка В-лимфоцитов . . . . .	122
Тимуснезависимые антигены . . . . .	129
<b>Глава 6. Т-лимфоциты</b> . . . . .	131
Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов . . . . .	131
Корцепторные молекулы CD4 и CD8 . . . . .	133
Гены Т-клеточного рецептора . . . . .	134
Проведение сигнала с антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов . . . . .	135
Дифференцировка Т-лимфоцитов . . . . .	139
Субпопуляции Т-хелперов . . . . .	142
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты . . . . .	146
НКТ-лимфоциты . . . . .	146
<b>Глава 7. Антигенпрезентирующие клетки</b> . . . . .	149
Главный комплекс гистосовместимости . . . . .	149
Гены главного комплекса гистосовместимости . . . . .	150
Трансмембранные молекулы главного комплекса гистосовместимости . . . . .	151
Генетический полиморфизм . . . . .	152
Комплексы антигенный пептид–МНС . . . . .	152
Суперантигены . . . . .	153
Антигенпрезентирующие молекулы CD1 . . . . .	154
Антигенпрезентирующие клетки . . . . .	154
Дендритные клетки . . . . .	154

Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов . . . . .	157
<b>Факторы, определяющие развитие различных типов иммунного</b>	
<b>ответа . . . . .</b>	<b>160</b>
Th1-опосредованный или клеточный иммунный ответ . . . . .	160
Th2-опосредованный или гуморальный иммунный ответ . . . . .	163
Иммунное отклонение . . . . .	165
<b>Глава 8. Эффекторныe механизмы иммунитета . . . . .</b>	<b>167</b>
<b>Антителозависимые механизмы защиты . . . . .</b>	<b>167</b>
Опсонизация и запуск системы комплемента . . . . .	167
Fc-рецепторы . . . . .	168
Антителозависимая клеточная цитотоксичность . . . . .	173
Гиперчувствительность немедленного типа . . . . .	174
<b>Эффекторные механизмы, опосредованные клетками . . . . .</b>	<b>177</b>
Гиперчувствительность замедленного типа . . . . .	179
<b>Глава 9. Торможение иммунной системы . . . . .</b>	<b>181</b>
Апоптоз . . . . .	181
Супрессия иммунного ответа . . . . .	186
Иммунная толерантность . . . . .	191
Отторжение трансплантата . . . . .	192
Иммунопривилегированные ткани . . . . .	195
Иммунная система и глюкокортикоиды . . . . .	195
<b>Система маркерных антигенов CD . . . . .</b>	<b>197</b>
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>271</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AICD (*Activation-Induced Cell Death*) — индуцированная активацией смерть клеток
- AP-1 (*Activator Protein 1*) — активаторный белок 1
- BAFF (*B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family*) — фактор, активирующий В-клетки, из семейства TNF
- BCR (*B Cell Receptor*) — антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов
- CD (*Cluster Differentiation*) — распознаваемый моноклональными антителами поверхностный лейкоцитарный антиген соответствующего дифференцировочного кластера (обычно используют для обозначения маркёрных антигенов клеток)
- CDR (*Complementarity Determining Region*) — область молекулы иммуноглобулина, определяющая её комплементарность антигену
- CR (*Complement Receptor*) — рецептор для компонентов комплемента
- CSF (*Colony Stimulating Factor*) — колониестимулирующий фактор
- CTLA (*Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein*) — белок, ассоциированный с ЦТЛ (CTL)
- DAF (*Decay Accelerating Factor*) — фактор, усиливающий расщепление (компонента комплемента C2b)
- DD (*Death Domain*) — домен смерти
- DR (*Death Receptor*) — рецептор смерти
- FcR (*Fc-Receptor*) — рецептор для Fc-фрагмента молекулы иммуноглобулина
- G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- HLA (*Human Leukocyte Antigen*) — антиген лейкоцитов человека
- ICAM (*Intercellular Adhesion Molecule*) — молекула межклеточной адгезии
- IFN (*interferon*) — интерферон (ИФН)
- IL (*interleukin*) — интерлейкин (ИЛ)
- IRAK (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*) — киназа, участвующая в передаче сигнала от рецептора интерлейкина-1
- IRF (*Interferon Regulatory Factor*) — интерферон-регуляторный транскрипционный фактор

- ITAM** (*Immunoreceptor-Tyrosin-based Activation Motif*) — тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах
- ITIM** (*Immunoreceptor-Tyrosin-based Inhibitory Motif*) — тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах
- KIR** (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*) — иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров
- LBP** (*Lipopolysaccharide Binding Protein*) — липополисахаридсвязывающий белок (ЛПС-связывающий белок)
- LFA** (*Lymphocyte Function-Associated antigen*) — антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов
- LIF** (*Leukemia Inhibitory Factor*) — фактор подавления лейкоза
- LPS** (*LipoPolySaccharide*) — липополисахарид (ЛПС).
- MBL** (*Mannose-Binding Lectin, Mannan-Binding Lectin*) — маннозсвязывающий лектин, маннансвязывающий лектин
- M-CSF** (*Macrophage Colony Stimulating Factor*) — колониестимулирующий фактор макрофагов
- MHC** (*Major Histocompatibility Complex*) — главный комплекс гистосовместимости
- MIF** (*Macrophage migration Inhibitory Factor*) — фактор подавления миграции макрофагов
- MZB** (*Marginal Zone B*) — В-клетки маргинальной зоны
- NFAT** (*Nuclear Factor of Activated T-cells*) — ядерный фактор активированных Т-клеток
- NF-κB** (*Nuclear Factor of κ-chain B-lymphocytes*) — ядерный фактор каппа-цепи В-лимфоцитов
- NK-клетка** (*Natural Killer*) — естественный киллер (натуральный киллер, нормальный киллер)
- NOD** (*Nucleotide Oligomerization Domain*) — домен олигомеризации нуклеотидов
- PRR** (*Pattern Recognition Receptors*) — паттернраспознающий рецептор
- RAG** (*Recombinase Activation Gene*) — активирующий рекомбинацию ген
- RANTES** (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*) — хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации
- SCF** (*Stem Cell Factor*) — фактор стволовых клеток
- SDF** (*Stromal cell-Derived Factor*) — фактор, получаемый из клеток стромы



STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) — проводники сигналов и активаторы транскрипции

TCR (*T Cell Receptor*) — антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов

Tfh (*T follicular helper*) — фолликулярный Т-хелпер

TGF (*Transforming Growth Factor*) — трансформирующий фактор роста (ТФР)

Th (*T helper*) — CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцит (хелпер)

TLR (*Toll-Like Receptor*) — Toll-подобный рецептор; т.е. сходный с Toll-рецептором дрозофилы

TNF (*Tumor Necrosis Factor*) — фактор некроза опухоли (ФНО)

TNFR (*Tumor Necrosis Factor Receptor*) — рецептор фактора некроза опухоли

TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) — ФНО-зависимый апоптоз-индуцирующий лиганд

VCAM (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) — молекула адгезии клеток стенки сосуда

VLA (*Very Late Activation antigen*) — очень поздний активационный антиген

АДФ — аденозиндифосфат

АПК — антигенпрезентирующая клетка

АТФ — аденозинтрифосфат

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ГДФ — гуанозиндифосфат

ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа

ГТФ — гуанозинтрифосфат

ДК — дендритная клетка

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ — интерлейкин (соотв. англ. аббревиатуре IL)

ИФН — интерферон (соотв. англ. аббревиатуре IFN)

ЛАК — лимфокин-активированный киллер

ЛПС — липополисахарид (соотв. англ. аббревиатуре LPS)

мРНК — матричная РНК

НАДФ — никотинамидаденозиндифосфат

РНК — рибонуклеиновая кислота

СКК — стволовая кроветворная клетка (соотв. англ. аббревиатуре HSC — *Hemopoietic Stem Cell*)

СРБ — С-реактивный белок (соотв. англ. аббревиатуре CRP — *C-Reactive Protein*)

- ТФР** — трансформирующий фактор роста (соотв. англ. аббревиатуре *TGF — Transforming Growth Factor*)
- ФАТ** — фактор активации тромбоцитов (соотв. англ. аббревиатуре *PAF — Platelet-Activating Factor*)
- ФДК** — фолликулярная дендритная клетка (соотв. англ. аббревиатуре *FDC — Follicular Dendritic Cell*)
- ФНО** — фактор некроза опухоли (соотв. англ. аббревиатуре *TNF — Tumor Necrosis Factor*)
- ФНО $\beta$**  — соотв. англ. аббревиатуре  $TNF\beta$ , по новой номенклатуре  $LT\alpha$
- цАМФ** — циклический аденозинмонофосфат
- ЦТЛ** — цитотоксический Т-лимфоцит

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последнее десятилетие значительно расширились наши представления о функциях иммунной системы. Традиционно иммунологию относят к медицинским специальностям, поскольку ее зарождение и развитие связаны с изучением иммунного ответа против возбудителей инфекционных заболеваний. Поэтому, как правило, учебная литература по иммунологии адресована студентам медицинского профиля. В то же время иммунология имеет фундаментальное значение, в становление которой значительный вклад внесли молекулярная биология и генетика.

Знание тонких механизмов формирования иммунного ответа, передачи сигналов, активации иммунокомпетентных клеток или супрессии иммунных процессов создает реальные возможности для управления иммунной системой с целью разработки новых методов и средств для создания эффективных вакцин и лекарственных препаратов.

Задача настоящего учебного пособия — классическое преподавание основ современной иммунологии для биологов, с акцентом на клеточные и молекулярные механизмы врождённого и адаптивного иммунитета, их клеточного и гуморального компонентов и расширенным рассмотрением биохимических аспектов. Пособие не предусматривает углубления в область клинической иммунологии.

С целью лучшего восприятия сложных и многоступенчатых молекулярно-клеточных механизмов иммунитета учебный материал представлен в доступной и лаконичной форме, с многочисленными иллюстрациями и таблицами, демонстрирующими межклеточные взаимодействия в иммунном ответе, различные компоненты иммунной системы, включая рецепторы, биологически активные продукты, молекулы адгезии, цитокины, хемокины, дефензины, иммуноглобулины. Прилагаемый к пособию список маркёрных антигенов CD основан на международных научных данных 2012 года.

Данное учебное пособие подготовлено специально для студентов вузов, обучающихся разным биологическим специальностям. Учебный материал может быть также использован в постдипломном образовательном процессе.

Буду благодарен за предложения и замечания, которые можно выслать по электронной почте: [rkhatov@mail.ru](mailto:rkhatov@mail.ru)

*Р.М. Хаитов*

# Глава 1

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

**Иммунитет** — особое биологическое свойство многоклеточных организмов, направленное на защиту от генетически чужеродных факторов: микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), инородных молекул и др. Иммунитет также обеспечивает невосприимчивость организма к инфекции при повторной встрече с патогеном. В медицинском смысле этот термин употребляли ещё до нашей эры в значениях: неприкосновенный, чистый, не затронутый заболеванием, неврежденный, находящийся под хорошей защитой, устойчивый к заразной болезни.

Совокупность органных, тканевых, клеточных и молекулярных компонентов, функцией которых является осуществление иммунной защиты, называется иммунной системой. Иммунология — наука о строении и функциях иммунной системы как в норме, так и при различных патологических состояниях, в том числе и при нарушениях самой иммунной системы — иммунопатологиях.

Иммунную защиту обеспечивают два механизма: **врожденный и адаптивный**.

**Врожденный иммунитет** является присущей каждому организму с рождения, генетически закреплённой способностью противостоять инфекции. Это передовая линия обороны организма против патогенов, пытающихся проникнуть или уже проникших в покровные ткани или внутреннюю среду. Врожденный иммунитет срабатывает мгновенно или в течение первых нескольких часов после контакта с патогеном (возбудители, выделяемые ими токсины и другие чужеродные молекулы). Он включает четыре основных уровня защиты: анатомический, физиологический, фагоцитарный и воспалительный — покровные ткани, фагоциты, микробоцидные гуморальные вещества (протеазы, сильные окислители и свободные радикалы, продуцируемые фагоцитами, эндогенные противомикробные пептиды и др.), сосудистые реакции. Первичные рецепторы врожденного иммунитета — это молекулы многоклеточных, позволяющие «считывать» эволюционную память — информацию о том, чем отличаются микроорганизмы от собственных клеток.

Эти рецепторы способны распознавать консервативные молекулярные структуры — PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), характерные для групп сходных микроорганизмов. В настоящее время постоянно открывают новые патогенраспознающие рецепторы врождённого иммунитета. К ним относят мембраносвязанные паттернраспознающие рецепторы (*Pattern Recognition Receptors*, PRR), а также растворимые рецепторы — ряд белков сыворотки крови: С-реактивный белок (СРБ), маннозосвязывающий лектин (MBL — *Mannose-Binding Lectin*), компоненты комплемента.

Собственные возможности клеток врождённого иммунитета санировать организм от проникшего патогена часто недостаточны. Множество патогенов приспособилось выживать в присутствии факторов врождённой резистентности к инфекциям. Именно поэтому в процессе эволюции, начиная с челюстных рыб, к врождённому иммунитету добавился адаптивный иммунитет — специфический. Материальные носители адаптивного иммунитета — лимфоциты. Уникальное и отличительное свойство лимфоцитов как множества клеток — способность распознавать почти неограниченное ( $10^{16}$ ) разнообразие молекулярных объектов — антигенов. Лимфоциты характеризуются экспрессией Т-клеточных (TCR) или В-клеточных (BCR) рецепторов, распознающих только одну антигенную детерминанту либо небольшое число структурно очень близких детерминант, и поэтому, в отличие от PRR, обладающих высокой специфичностью (рис. 1-1).

Адаптивный (приобретённый) иммунитет формируется в течение жизни индивидуума. Активно приобретённый иммунитет — состояние невосприимчивости к инфекции после перенесённого инфекционного заболевания или после вакцинации (сам организм вырабатывает соответствующие антитела). Пассивно приобретённый иммунитет — состояние невосприимчивости к инфекции в результате поступления в организм уже готовых антител от матери или в результате инъекции (сам организм эти антитела не вырабатывает).

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Врождённая и адаптивная системы защиты организма включают клеточный и гуморальный компоненты и активно взаимодействуют друг с другом в процессе иммунного ответа. Иммунный ответ — многоэтапный процесс, заключающийся в распознавании и деструкции патогена и повреждённых им тканей. В его основе лежит уникальное свойство иммун-

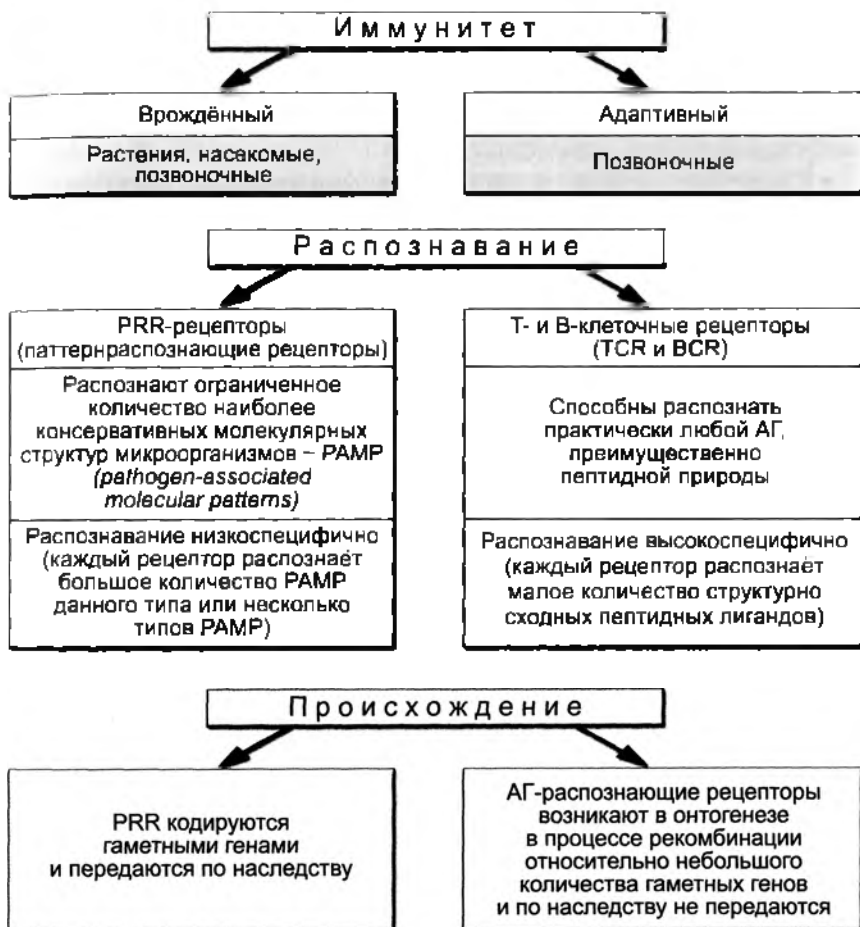


Рис. 1-1. Сравнение врождённого и адаптивного иммунитета

ной системы отличать «свое» («self») от «чужого» («nonself») и применять по отношению к «чужому» механизмы нейтрализации и уничтожения, а именно — иммунные реакции. Распознавание множества чужеродных антигенов происходит благодаря наличию в организме огромного разнообразия образующихся в тимусе клонов Т-лимфоцитов (отбор клонов) и при помощи комплекса генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II. Нейтрализацию «чужого» осуществляют цирку-

лирующие в жидкостях организма антитела (гуморальный иммунитет) и цитотоксические лимфоциты (клеточный иммунитет).

Таким образом, основными характеристиками адаптивного иммунного ответа являются умение различать собственные антигены от чужеродных, специфичность и иммунная память.

- **Различение «своего» и «чужого»** выражается в дифференциации компонентов собственных тканей организма и чужеродных молекул. Специфическую неотвечаемость организма на собственные антигены обозначают как **иммунную толерантность**. Если же организм воспринимает собственные компоненты как чужеродные, развивается **аутоиммунный ответ**.
- **Специфичность иммунного ответа** проявляется в том, что иммунитет, сформировавшийся в результате контакта с определённым антигеном, будет обеспечивать защиту **только против этого антигена**.
- **Иммунная память** формируется в результате адаптивного иммунного ответа против конкретного возбудителя и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни организма, защищая его от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к «запоминанию» антигенных детерминант патогена за счёт образования клеток иммунной памяти. Наличие иммунной памяти обуславливает развитие ускоренного и усиленного ответа (вторичный иммунный ответ) при повторном контакте с антигеном. Формирование иммунной памяти является основной целью вакцинации, т.е. процесса естественного или искусственного формирования иммунной защиты против определённой инфекции.

Схема развития иммунного ответа представлена на рис. 1-2. Содержание отдельных этапов иммунного ответа раскрыто ниже.

- **Воспаление:** участвуют клетки, поглощающие антигены (фагоциты, антигенпрезентирующие клетки) — в частности, дендритные клетки (ДК), макрофаги, эндотелиальные и другие клетки. Выделяются провоспалительные цитокины и хемокины.
- **Переработка антигена (процессинг).** После поглощения антигена антигенпрезентирующей клеткой (АПК) происходит его процессинг (расщепление и встраивание в молекулы МНС) и презентация на поверхности клетки. Это необходимо для распознавания антигена Т-лимфоцитами.
- **Распознавание антигена** происходит в периферических лимфоидных органах. Начало специфического иммунного ответа — про-

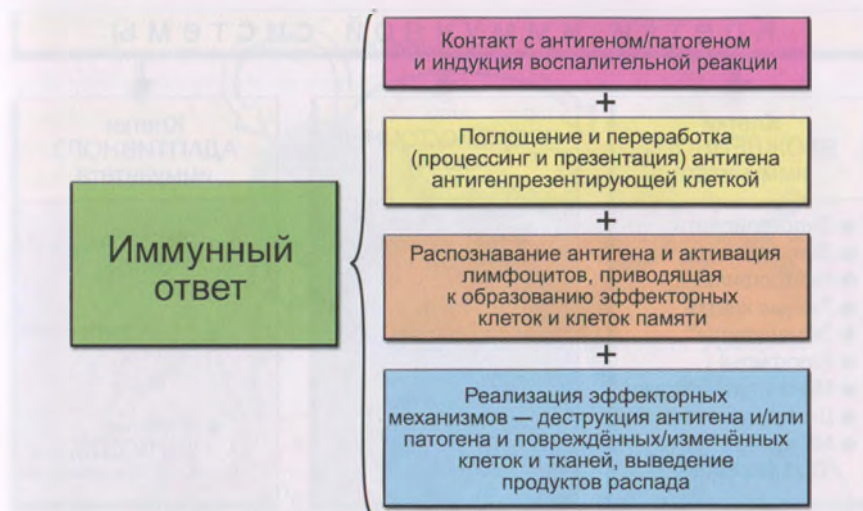


Рис. 1-2. Основные этапы иммунного ответа

лиферация и дифференцировка эффекторных и регуляторных лимфоцитов.

- **Деструкция антигена и повреждённых патогеном тканей.** При этом одни лимфоциты (помощники — хелперы) «нанимают» для выполнения эффекторных функций другие лимфоциты (эффекторные) и/или воспалительные лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы), тучные клетки, а также гуморальные литические системы типа комплемента.
- **Выведение продуктов распада** происходит с участием известных систем выделения.

## КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Клетки иммунной системы условно подразделяют на клетки врождённого и адаптивного иммунитета (рис. 1-3). Главным их различием является специфичность распознавания: низкая у первых и высокая у вторых. Существует и третья группа клеток — промежуточная, несущая черты обеих групп. Наличие этой группы показывает единство происхождения и способов защиты организма от чужеродных веществ антигенной природы.

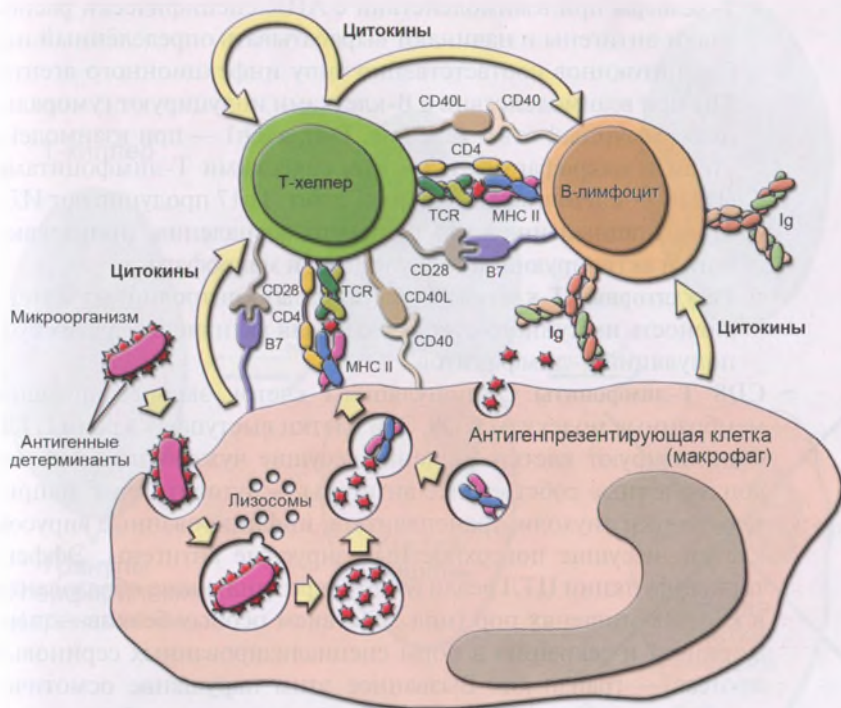




Рис. 1-3. Клетки иммунной системы

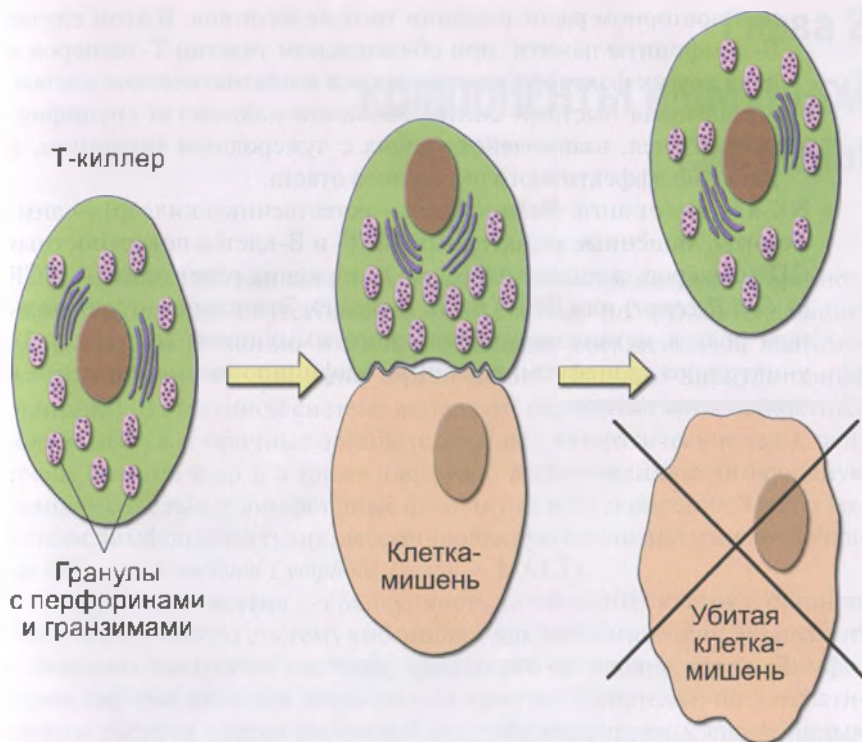
В выполнении эффекторных иммунных функций очень важную роль играют АПК, Т- и В-лимфоциты и NK-клетки (от англ. *Natural Killer* — естественный киллер, натуральный киллер).

- **Антигенпрезентирующие клетки (АПК).** К АПК относят макрофаги, дендритные клетки (включая клетки Лангерганса эпидермиса, М-клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта и других слизистых оболочек, дендритные эпителиальные клетки тимуса), а также В-лимфоциты. АПК захватывают антиген, обрабатывают его (процессируют) и презентуют антигенные фрагменты на своей поверхности Т-лимфоцитам (рис. 1-4).
- **Т-лимфоциты** обуславливают клеточный иммунный ответ, а также помогают отвечать на антиген В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Каждый Т-лимфоцит несет на своей поверхности рецептор Т-лимфоцитов (TCR — *T-Cell Receptor*) (см. рис. 5-1, в и рис. 6-1) строго одной специфичности, т.е. взаимодействующий с одним антигеном. Т-клетки по экспрессии маркерных антигенов CD (*Cluster Differentiation*) подразделяют на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.
  - CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты (хелперы). Среди Т-клеток, экспрессирующих мембранные маркеры CD4, выделяют Т-лимфоциты с эффекторными функциями (Th1, Th2, Th17) и Т-регуляторные клетки (естественные — T<sub>рег</sub> и индуцированные — Th3, или Tr1).



**Рис. 1-4.** Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа. Рецептор Т-хелпера (TCR) распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности антигенпрезентирующей клетки вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC-II). Во взаимодействии участвует маркерная молекула Т-хелпера — CD4. В результате подобного взаимодействия антигенпрезентирующая клетка секретирует интерлейкин-1 (ИЛ-1), стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию цитокинов, включая ИЛ-2, а также синтез и перенос на плазматическую мембрану Т-хелпера рецепторов для ИЛ-2 (ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию Т-хелперов). Отбор В-лимфоцитов происходит при взаимодействии антигена с переменными участками антител (иммуноглобулинов) на поверхности этих клеток (правая часть рисунка). Эпитоп этого антигена в комплексе с молекулой MHC-II распознаёт рецептор Т-хелпера, после чего Т-лимфоцит секретирует цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие антитела к данному антигену. Также показаны некоторые мембранные белки (CD40/CD40L и CD28/B7), участвующие в проведении костимуляторных сигналов, необходимых для полноценной активации взаимодействующих клеток (они описаны подробнее в главе 7)

- ◆ **Т-хелперы** при взаимодействии с АПК специфически распознают антигены и начинают вырабатывать определённый набор цитокинов соответственно типу инфекционного агента: Th2 при взаимодействии с В-клетками индуцируют гуморальный иммунный ответ (см. рис. 1-4), а Th1 — при взаимодействии с макрофагами и цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) — клеточный иммунный ответ. Th17 продуцируют ИЛ-17 — мощный индуктор тканевого воспаления, привлекающий и активирующий гранулоциты и макрофаги.
- ◆ **Регуляторные Т-клетки** (Т-регуляторы) контролируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность других субпопуляций Т-лимфоцитов.
- **CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты**. Субпопуляция Т-клеток, экспрессирующих мембранные молекулы CD8. Эти клетки выступают в роли ЦТЛ. Они лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные или видоизменённые собственные антигены — аутоантигены: например, клетки опухоли, трансплантата, инфицированные вирусом клетки, несущие поверхностные вирусные антигены. Эффекторная функция ЦТЛ реализуется через индукцию образования в клетках-мишенях пор (под действием особых белков — перфоринов) и секрецию в поры специализированных сериновых протеаз — гранзимов. Вызванное этим нарушение осмотического баланса с внеклеточной средой приводит к гибели клетки (рис. 1-5). Под влиянием гранзимов индуцируются процессы запрограммированной гибели клетки — апоптоза.
- **Т-клетки памяти** — долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты, формируемые при первичном иммунном ответе. Они «запоминают» особенности детерминант антигена и при повторном распознавании того же антигена развивают быстрый и усиленный ответ. Т-клетки памяти отличаются от наивных и эффекторных Т-лимфоцитов высоким уровнем экспрессии мембранных маркеров активации, меньшей потребностью в провоспалительных медиаторах и корцепторных сигналах для развития вторичного иммунного ответа.
- **В-лимфоциты** отвечают за гуморальный иммунный ответ. На мембране В-лимфоцитов присутствует рецептор для антигена — мономер IgM. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов (если они не активируются антигеном!) не превышает 10 сут.



**Рис. 1-5.** Уничтожение клетки-мишени цитотоксическим Т-лимфоцитом (Т-киллером). При сближении цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью после специфичного взаимодействия мембранных молекул клеток-партнёров Т-лимфоцит убивает клетку-мишень

- **Эффекторные В-лимфоциты.** Активированные В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки (см. рис. 5-9), вырабатывающие антитела (иммуноглобулины, специфичные к конкретному антигену). При этом плазматические клетки теряют экспрессию специфических рецепторов для антигена.
- **В-лимфоциты иммунной памяти** — долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об антигене, с которым когда-то контактировали, за счёт продолжающейся экспрессии рецептора для антигена. Клетки памяти активируются

при повторном распознавании того же антигена. В этом случае В-лимфоциты памяти, при обязательном участии Т-хелперов и ряда других факторов, превращаются в плазматические клетки, обеспечивая быстрый синтез большого количества специфичных антител, взаимодействующих с чужеродным антигеном, и развитие эффективного иммунного ответа.

- **НК-клетки** (от англ. *Natural Killer* — естественный киллер) — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных CD-маркёров, а также антигенраспознающих рецепторов — TCR (*T Cell Receptor*) или BCR (*B Cell Receptor*). Эти клетки играют важную роль в механизмах врождённого иммунитета (см. главу 3), уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки.

## Глава 2

# КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система состоит из различных компонентов — органов, тканей и клеток, отнесённых к этой системе по функциональному критерию (выполнение иммунной защиты организма) и анатомо-физиологическому принципу организации (органно-циркуляторный принцип). В иммунной системе выделяют: первичные органы (костный мозг и тимус), вторичные органы (селезёнка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки и др.), а также диффузно расположенную лимфоидную ткань — отдельные лимфоидные фолликулы и их скопления. Особо выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* — MALT).

**Лимфоидная система** — совокупность лимфоидных клеток и органов. Часто лимфоидную систему упоминают как анатомический эквивалент и синоним иммунной системы, однако это не вполне верно. Лимфоидная система является лишь частью иммунной системы: по лимфатическим сосудам клетки иммунной системы мигрируют к лимфоидным органам — месту индукции и формирования иммунного ответа. Кроме того, лимфоидную систему не следует путать с лимфатической — системой лимфатических сосудов, по которым происходит циркуляция лимфы в организме. Лимфоидная система тесно связана с кровеносной и эндокринной системами, а также с покровными тканями — слизистыми оболочками и кожей. Названные системы — основные партнёры, на которые в своей работе опирается иммунная система.

**Органно-циркуляторный принцип организации иммунной системы.** В организме взрослого здорового человека содержится около  $10^{13}$  лимфоцитов, т.е. примерно каждая десятая клетка тела — лимфоцит. Анатомо-физиологически иммунная система организована по органно-циркуляторному принципу. Это означает, что лимфоциты не являются строго резидентными клетками, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь. Так, через каждый лимфатический узел за 1 ч проходит  $\approx 10^9$  лимфоцитов. Миграцию лимфоцитов обуславливают

специфические взаимодействия конкретных молекул на мембранах лимфоцитов и клеток эндотелия стенки сосудов [такие молекулы называют адгезинами, селектинами, интегринами, хоминг-рецепторами (от англ. *home* — дом, место прописки лимфоцита)]. В результате каждый орган обладает характерным набором популяций лимфоцитов и их клеток-партнёров по иммунному ответу.

**Состав иммунной системы.** По типу организации выделяют различные органы и ткани иммунной системы (рис. 2-1).

- **Кроветворный костный мозг** — место локализации стволовых кроветворных клеток (СКК).

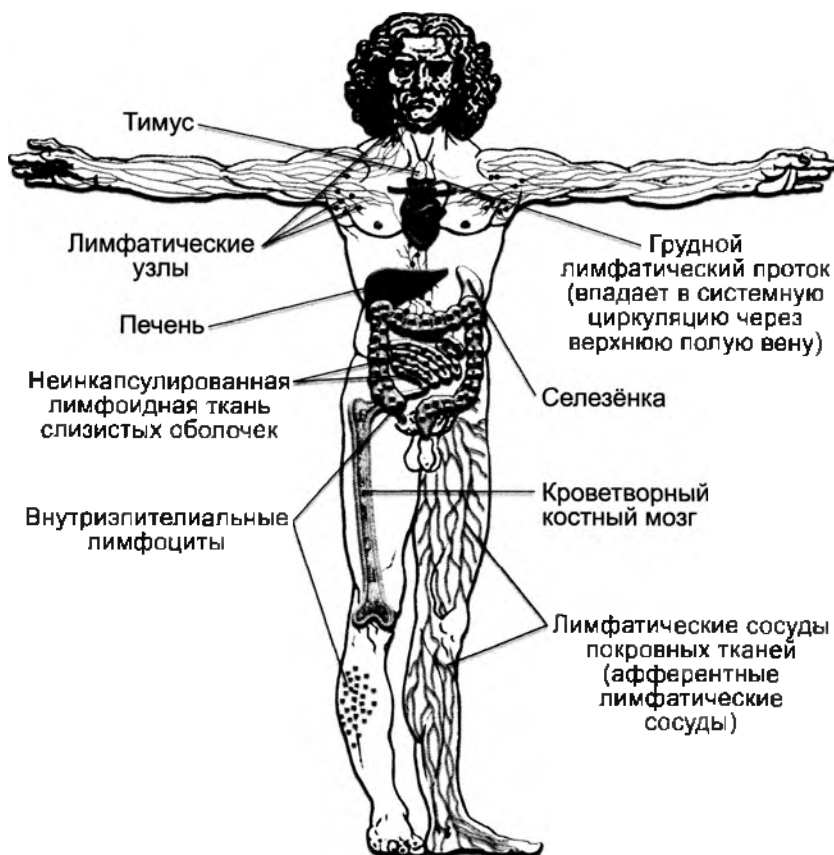


Рис. 2-1. Компоненты иммунной системы

- **Инкапсулированные органы:** тимус, селезёнка, лимфатические узлы.
- **Неинкапсулированная лимфоидная ткань.**
  - **Лимфоидная ткань слизистых оболочек (MALT — *Mucosal-Associated Lymphoid Tissue*).** Независимо от локализации содержит внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки, а также специализированные образования:
    - ◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с пищеварительным трактом (GALT — *Gut-Associated Lymphoid Tissue*). В ней выделяют миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, *lamina propria* («собственная пластинка») кишечника, отдельные лимфоидные фолликулы и их группы;
    - ◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT — *Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*);
    - ◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с женскими половыми путями (VALT — *Vulvovaginal-Associated Lymphoid Tissue*);
    - ◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой (NALT — *Nose-Associated Lymphoid Tissue*).
  - Особое место в иммунной системе занимает печень. В ней присутствуют субпопуляции лимфоцитов и других клеток иммунной системы, «обслуживающие» в качестве лимфоидного барьера кровь воротной вены, несущей все всасываемые в кишечнике вещества.
  - Лимфоидная подсистема кожи — лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT — *Skin-Associated Lymphoid Tissue*) — диссеминированные внутриэпителиальные лимфоциты и региональные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа.
- **Периферическая кровь** — транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы.

### Центральные и периферические органы иммунной системы

- **Центральные органы.** Кроветворный костный мозг и тимус — центральные органы иммунной системы, именно в них начинается миелопоэз и лимфопоэз — дифференцировка моноцитов и лимфоцитов от СКК до зрелой клетки.
  - До рождения плода развитие В-лимфоцитов происходит в фетальной печени. После рождения эта функция передаётся костному мозгу.
  - В костном мозге проходят полные «курсы» эритропоэза (образование эритроцитов), миелопоэза (образование нейтрофилов,



моноцитов, эозинофилов, базофилов), мегакариоцитопоэза (формирование тромбоцитов), а также проходит дифференцировка ДК, НК-клеток и В-лимфоцитов.

— Предшественники Т-лимфоцитов для прохождения лимфопоэза мигрируют из костного мозга в тимус и слизистую оболочку пищеварительного тракта (внетимическое развитие).

- **Периферические органы.** В периферических лимфоидных органах (селезёнка, лимфатические узлы, неинкапсулированная лимфоидная ткань) зрелые наивные лимфоциты контактируют с антигеном и АПК. Если антигенраспознающий рецептор лимфоцита связывает комплементарный антиген в периферическом лимфоидном органе, то лимфоцит вступает на путь дальнейшей дифференцировки в режиме иммунного ответа, т.е. начинает пролиферировать и продуцировать эффекторные молекулы — цитокины, перфорин, гранзимы и др. Такую додифференцировку лимфоцитов на периферии называют **иммуногенезом**. В результате иммуногенеза формируются клоны эффекторных лимфоцитов, распознающих антиген и организующих деструкцию как его самого, так и периферических тканей организма, где этот антиген присутствует.

**Клетки иммунной системы.** В состав иммунной системы входят клетки различного происхождения — мезенхимного, экто- и энтодермального.

- **Клетки мезенхимного генеза.** К ним относят клетки, дифференцировавшиеся из предшественников лимфо/гематопоэза. Разнообразности лимфоцитов — Т, В и НК, которые в процессе иммунного ответа кооперируются с различными лейкоцитами — моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами, а также ДК, тучными клетками и эндотелиоцитами сосудов. Даже эритроциты вносят свой вклад в реализацию иммунного ответа: транспортируют иммунные комплексы «антиген—антитело—комплемент» в печень и селезёнку для фагоцитоза и разрушения.
- **Эпителий.** В состав некоторых лимфоидных органов (тимус, некоторые неинкапсулированные лимфоидные ткани) входят эпителиальные клетки эктодермального и энтодермального происхождения.

**Гуморальные факторы.** Помимо клеток, «иммунная материя» представлена растворимыми молекулами — гуморальными факторами. Это продукты В-лимфоцитов — антитела (они же иммуноглобулины) и растворимые медиаторы межклеточных взаимодействий — цитокины.

## ТИМУС

В тимусе (*thymus*) проходит лимфопозз значительной части Т-лимфоцитов («Т» происходит от слова «*Thymus*»). Тимус состоит из 2 долей, каждая из которых окружена капсулой из соединительной ткани. Перегородки, идущие от капсулы, разделяют тимус на дольки. В каждой долке тимуса (рис. 2-2) выделяют 2 зоны: по периферии — корковая (*cortex*), в центре — мозговая (*medulla*). Объём органа заполнен эпителиальным каркасом (эпителий), в котором располагаются тимоциты (незрелые Т-лимфоциты тимуса), ДК и макрофаги. ДК расположены преимущественно в зоне, переходной между корковой и мозговой. Макрофаги присутствуют во всех зонах.

- Эпителиальные клетки своими отростками обхватывают лимфоциты тимуса (тимоциты), поэтому их называют «*nurse cells*» (клетки-«сиделки» или клетки-«няньки»). Эти клетки не только поддерживают развивающиеся тимоциты, но также продуцируют

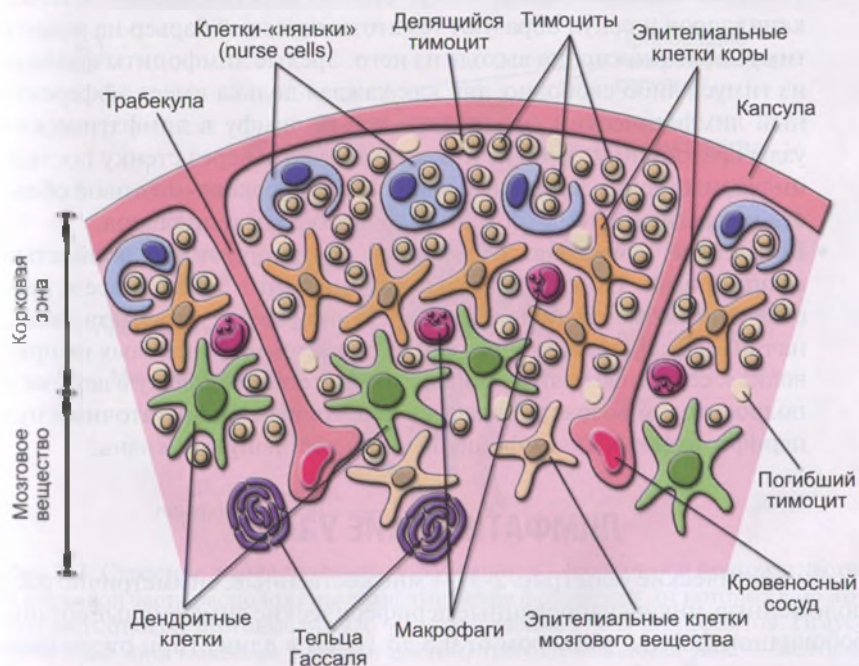


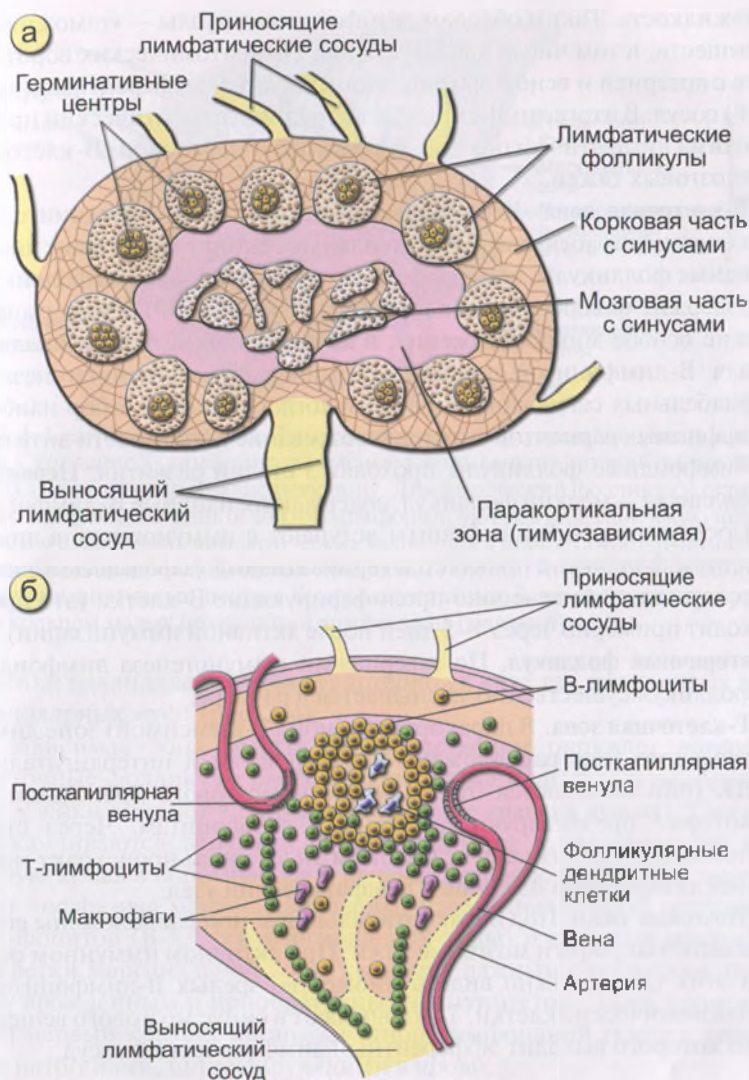
Рис. 2-2. Строение дольки тимуса

цитокины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, LIF, GM-CSF и экспрессируют молекулы адгезии LFA-3 и ICAM-1, комплементарные молекулам адгезии на поверхности тимоцитов (CD2 и LFA-1). В мозговой зоне долек расположены плотные образования из скрученных эпителиальных клеток — **тельца Гассала** (тельца тимуса) — места компактного скопления дегенерирующих эпителиальных клеток.

- **Тимоциты** дифференцируются из костномозговых СКК. Из тимоцитов в процессе дифференцировки образуются Т-лимфоциты, способные распознавать антигены в комплексе с МНС. Однако большинство Т-лимфоцитов либо не сможет обладать этим свойством, либо будет распознавать аутоантигены. Для предотвращения выхода таких клеток на периферию в тимусе инициируется их элиминация путем индукции апоптоза. Таким образом, в норме в циркуляцию из тимуса выходят только клетки, способные распознавать антигены в комплексе со «своими» МНС, но при этом не индуцирующие развитие аутоиммунных реакций.
- **Гематотимический барьер.** Тимус сильно васкуляризован. Стенки капилляров и венул образуют гематотимический барьер на входе в тимус и, возможно, на выходе из него. Зрелые лимфоциты выходят из тимуса либо свободно, так как каждая долька имеет эфферентный лимфатический сосуд, выносящий лимфу в лимфатические узлы средостения, либо путём экстравазации через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием в корково-мозговой области и/или через стенку обычных кровеносных капилляров.
- **Возрастные изменения.** К моменту рождения тимус полностью сформирован. Он густо заселён тимоцитами в течение всего детства и до момента полового созревания. После пубертата тимус начинает уменьшаться в размерах. Тимэктомия у взрослых не приводит к серьёзным нарушениям иммунитета, поскольку в детстве и подростковом возрасте создаётся необходимый и достаточный пул периферических Т-лимфоцитов на всю оставшуюся жизнь.

## ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Лимфатические узлы (рис. 2-3) — множественные, симметрично расположенные, инкапсулированные периферические лимфоидные органы бобовидной формы, размером от 0,5 до 1,5 см в длину (при отсутствии воспаления). Лимфатические узлы через афферентные (приносящие) лимфатические сосуды (их несколько на каждый узел) дренируют тка-



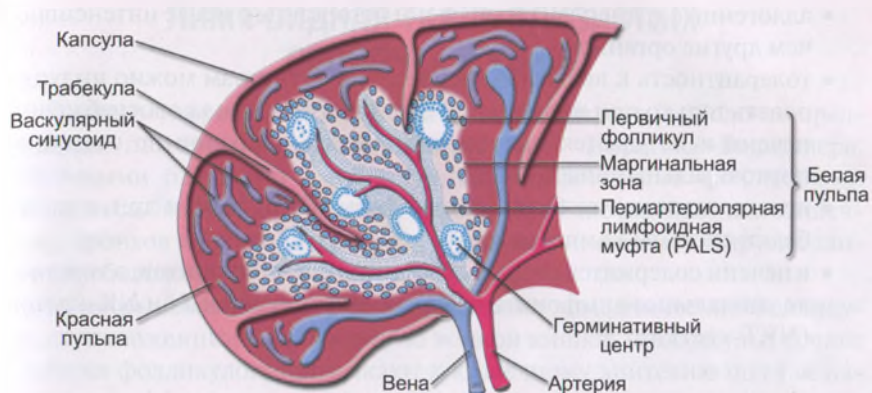
**Рис. 2-3.** Строение лимфатического узла мышцы: а — корковая и мозговая части. В корковой части расположены лимфатические фолликулы, от которых в мозговую часть отходят мозговые тяжи; б — распределение Т- и В-лимфоцитов. Тимусзависимая зона выделена розовым цветом, тимуснезависимая зона — жёлтым. Т-лимфоциты поступают в паренхиму узла из посткапиллярных венул и вступают в контакт с фолликулярными дендритными клетками и В-лимфоцитами

невую жидкость. Таким образом, лимфатические узлы — «таможня» для всех веществ, в том числе для антигенов. Из анатомических ворот узла вместе с артерией и веной выходит единственный эфферентный (выносящий) сосуд. В итоге лимфа попадает в грудной лимфатический проток. Паренхима лимфатического узла состоит из Т-клеточной, В-клеточной зон и мозговых тяжей.

- **В-клеточная зона.** Кортикальное вещество разделено соединительнотканью трабекулами на радиальные секторы и содержит лимфоидные фолликулы, это В-лимфоцитарная зона. Строма фолликулов содержит фолликулярные дендритные клетки (ФДК), формирующие особое микроокружение, в котором происходит уникальный для В-лимфоцитов процесс соматического гипермутагенеза вариабельных сегментов генов иммуноглобулинов и отбор наиболее аффинных вариантов антител («созревание аффинности антител»). Лимфоидные фолликулы проходят 3 стадии развития. **Первичный фолликул** — мелкий фолликул, содержащий наивные В-лимфоциты. После того как В-лимфоциты вступают в иммуногенез, в лимфоидном фолликуле появляется **герминативный (зародышевый) центр**, содержащий интенсивно пролиферирующие В-клетки (это происходит примерно через 4–5 дней после активной иммунизации). Это **вторичный фолликул**. По завершении иммуногенеза лимфоидный фолликул существенно уменьшается в размере.
- **Т-клеточная зона.** В паракортикальной (Т-зависимой) зоне лимфатического узла расположены Т-лимфоциты и интердигитальные ДК (они отличаются от ФДК костномозгового происхождения, которые презентуют антигены Т-лимфоцитам. Через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием происходит миграция лимфоцитов из крови в лимфатический узел.
- **Мозговые тяжи.** Под паракортикальной зоной расположены содержащие макрофаги мозговые тяжи. При активном иммунном ответе в этих тяжах можно видеть множество зрелых В-лимфоцитов — плазматические клетки. Тяжи впадают в синус мозгового вещества, из которого выходит эфферентный лимфатический сосуд.

## СЕЛЕЗЁНКА

**Селезёнка** — относительно большой непарный орган массой около 150 г. Лимфоидная ткань селезёнки — **белая пульпа**. Селезёнка — лимфоцитарная «таможня» для антигенов, попавших в кровь. Лимфоциты



**Рис. 2-4.** Селезёнка человека. Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезёнки. Скопление Т-лимфоцитов (зелёные клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону. Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы формируют тимуснезависимую зону. Так же как и в фолликулах лимфатических узлов, здесь присутствуют В-лимфоциты (жёлтые клетки) и фолликулярные дендритные клетки. Вторичный фолликул содержит герминативный центр с быстро делящимися В-лимфоцитами, окружёнными кольцом малых покоящихся лимфоцитов (мантией)

селезёнки накапливаются вокруг артериол в виде так называемых периаартериолярных муфт (рис. 2-4).

Т-зависимая зона муфты непосредственно окружает артериолу. В-клеточные фолликулы расположены ближе к краю муфты. Артериолы селезёнки впадают в синусоиды (это уже красная пульпа). Синусоиды заканчиваются венулами, собирающимися в селезёночную вену, несущую кровь в воротную вену печени. Красную и белую пульпу разделяет диффузная маргинальная зона, населенная особой популяцией В-лимфоцитов (В-клетки маргинальной зоны) и особыми макрофагами. Клетки маргинальной зоны являются важным связующим звеном между врождённым и приобретённым иммунитетом. Здесь происходит самый первый контакт организованной лимфоидной ткани с возможными патогенами, циркулирующими в крови.

## ПЕЧЕНЬ

Печень выполняет важные иммунные функции, что вытекает из следующих фактов:

- печень — мощный орган лимфопоэза в эмбриональном периоде;

- аллогенные трансплантаты печени отторгаются менее интенсивно, чем другие органы;
- толерантность к вводимым перорально антигенам можно индуцировать только при нормальном физиологическом кровоснабжении печени и не удаётся индуцировать после операции по созданию портокавальных анастомозов;
- печень синтезирует белки острой фазы (СРБ, МВЛ и др.), а также белки системы комплемента;
- в печени содержатся разные субпопуляции лимфоцитов, в том числе уникальные лимфоциты, сочетающие признаки Т- и НК-клеток (НКТ-клетки).

### Клеточный состав печени

Гепатоциты формируют паренхиму печени и содержат очень мало молекул МНС-I. Молекулы МНС-II гепатоциты в норме почти не несут, однако их экспрессия может возрастать при заболеваниях печени.

**Клетки Купфера** — макрофаги печени. Они составляют около 15% от общего числа клеток печени и 80% всех макрофагов организма. Плотность макрофагов выше в перипортальных областях.

**Эндотелий** синусоидов печени не имеет базальной мембраны — тонкой внеклеточной структуры, состоящей из разных типов коллагенов и других белков. Эндотелиальные клетки формируют монослой с просветами, через которые лимфоциты могут непосредственно контактировать с гепатоцитами. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют различные рецепторы-«мусорщики» (*scavenger*-рецепторы).

**Лимфоидная система** печени, кроме лимфоцитов, содержит анатомический отдел циркуляции лимфы — пространства Диссе. Эти пространства с одной стороны непосредственно контактируют с кровью синусоидов печени, а с другой — с гепатоцитами. Лимфоток в печени значителен — не менее 15–20% всего лимфотока организма.

**Звёздчатые клетки (клетки Ито)** расположены в пространствах Диссе. Они содержат жировые вакуоли с витамином А, а также характерные для гладкомышечных клеток  $\alpha$ -актин и десмин. Звёздчатые клетки могут трансформироваться в миофибробласты.

## ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И КОЖИ

Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек представлена глоточным лимфоидным кольцом Пирогова–Вальдейера, пейеровыми бляшками тонкой кишки, лимфоидными фолликулами аппендикса, лимфоидной тканью слизистых оболочек желудка, кишечника, бронхов и бронхиол, органов мочеполовой системы и других слизистых оболочек.

**Пейеровы бляшки** (рис. 2-5) — групповые лимфатические фолликулы, расположенные в *lamina propria* тонкой кишки. Фолликулы, точнее Т-клетки фолликулов, примыкают к кишечному эпителию под так называемыми М-клетками («М» от *Membranous*, эти клетки не имеют микроворсинок), являющимися «входными воротами» пейеровой бляшки. Основная масса лимфоцитов расположена в В-клеточных фолликулах с зародышевыми центрами. Т-клеточные зоны окружают фолликул ближе к эпителию. В-лимфоциты составляют 50–70%, Т-лимфоциты — 10–30% всех клеток пейеровой бляшки. Основная функция пейеровых бляшек — поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифференци-



Рис. 2-5. Пейерова бляшка в стенке кишки: а — общий вид; б — упрощённая схема; 1 — энтероциты (эпителий кишки); 2 — М-клетки; 3 — Т-клеточная зона; 4 — В-клеточная зона; 5 — фолликул. Масштаб между структурами не выдержан



ровка в плазматические клетки, продуцирующие антитела — преимущественно секреторные IgA. Продукция IgA в слизистой оболочке кишки составляет более 70% общей ежедневной продукции иммуноглобулинов в организме — у взрослого человека около 3 г IgA каждый день. Более 90% всего синтезируемого организмом IgA экскретируется через слизистую оболочку в просвет кишки.

**Внутриэпителиальные лимфоциты.** Помимо организованной лимфоидной ткани в слизистых оболочках есть и одиночные внутриэпителиальные Т-лимфоциты, диссеминированные среди эпителиальных клеток. На их поверхности экспрессирована особая молекула, обеспечивающая адгезию этих лимфоцитов к энтероцитам, — интегрин  $\alpha_E$  (CD103). Порядка 10–50% внутриэпителиальных лимфоцитов составляют TCR $\gamma\delta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$  Т-лимфоциты.

## Глава 3

# МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА

Врождённый иммунитет — наиболее ранний защитный механизм как в эволюционном плане (он существует практически у всех многоклеточных), так и по времени ответа, развивающегося в первые часы и дни после проникновения чужеродного материала во внутреннюю среду, т.е. задолго до развития адаптивной иммунной реакции. Значительную часть патогенов инактивируют именно врождённые механизмы иммунитета, не доводя процесс до развития иммунного ответа с участием лимфоцитов. И только если механизмы врождённого иммунитета не справляются с проникающими в организм патогенами, в «игру» включаются лимфоциты. При этом адаптивный иммунный ответ невозможен без вовлечения механизмов врождённого иммунитета. Кроме того, врождённый иммунитет играет главную роль в удалении апоптотических и некротических клеток и реконструировании повреждённых органов. В механизмах врождённой защиты организма важнейшую роль играют первичные рецепторы для патогенов, система комплемента, фагоцитоз, эндогенные пептиды-антибиотики и факторы защиты от вирусов — интерфероны. Функции врождённого иммунитета схематично представлены на рис. 3-1.

### РЕЦЕПТОРЫ РАСПОЗНАВАНИЯ «ЧУЖОГО»

На поверхности микроорганизмов присутствуют повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные структуры, которые в подавляющем большинстве случаев отсутствуют на клетках организма хозяина. Особые рецепторы, распознающие этот «узор» на поверхности патогена, — PRR (*Pattern Recognition Receptors* — паттернраспознающие рецепторы) — позволяют клеткам врождённого иммунитета обнаруживать микробные клетки. В зависимости от локализации выделяют растворимые и мембранные формы PRR.

- **Циркулирующие (растворимые) рецепторы** для патогенов — белки сыворотки крови, синтезируемые печенью: липополисахаридсва-



Рис. 3-1. Функции врождённого иммунитета. Обозначения: PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) — молекулярные структуры микроорганизмов, HSP (*Heat Shock Proteins*) — белки теплового шока, TLR (*Toll-Like Receptors*), NLR (*NOD-Like Receptors*), RLR (*RIG-Like Receptors*) — клеточные рецепторы

зывающий белок (LBP — *Lipopolysaccharide Binding Protein*), компонент системы комплемента C1q и белки острой фазы MBL и С-реактивный белок (СРБ). Они непосредственно связывают микробные продукты в жидких средах организма и обеспечивают возможность их поглощения фагоцитами, т.е. являются опсонинами (от греч. *opsonen* — делающий вкусным). Кроме того, некоторые из них активируют систему комплемента.

- СРБ, связывая фосфорилхолин клеточных стенок ряда бактерий и одноклеточных грибов, опсонизирует их и активирует систему комплемента по классическому пути.
- MBL принадлежит к семейству коллектинов. Имея сродство к остаткам маннозы, экспонированным на поверхности многих микробных клеток, MBL запускает лектиновый путь активации комплемента.

- Белки сурфактанта лёгких — SP-A и SP-D принадлежат к тому же молекулярному семейству коллектинов, что и MBL. Они, вероятно, имеют значение в опсонизации (связывании антител с клеточной стенкой микроорганизма) лёгочного патогена — одноклеточного грибка *Pneumocystis carinii*.
- **Мембранные рецепторы.** Эти рецепторы расположены как на наружных, так и на внутренних мембранных структурах клеток.
  - TLR (*Toll-Like Receptor* — Toll-подобный рецептор; т.е. сходный с Toll-рецептором дрозофилы). Одни из них непосредственно связывают продукты патогенов (рецепторы для маннозы макрофагов, TLR дендритных и других клеток), другие работают совместно с иными рецепторами: например, CD14 молекула на макрофагах связывает комплексы бактериального липополисахарида (ЛПС) с LBP, а TLR-4 вступает во взаимодействие с CD14 и передаёт соответствующий сигнал внутрь клетки. Всего у млекопитающих описано 13 различных вариантов TLR (у человека пока только 10).
- **Цитоплазматические рецепторы:**
  - NOD-рецепторы (NOD1 и NOD2) находятся в цитозоле и состоят из трёх доменов: N-концевого CARD-домена, центрального NOD-домена (NOD — *Nucleotide Oligomerization Domain* — домен олигомеризации нуклеотидов) и C-концевого LRR-домена. Различие между этими рецепторами заключается в количестве CARD-доменов. Рецепторы NOD1 и NOD2 распознают мурамилпептиды — вещества, образующиеся после ферментативного гидролиза пептидогликана, входящего в состав клеточной стенки всех бактерий. NOD1 распознаёт мурамилпептиды с концевой мезодиаминопимелиновой кислотой (meso-DAP), которые образуются только из пептидогликана грамотрицательных бактерий. NOD2 распознаёт мурамилдипептиды (мурамилдипептид и гликозилированный мурамилдипептид) с концевым D-изоглутамином или D-глутаминовой кислотой, являющиеся результатом гидролиза пептидогликана как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Кроме того, NOD2 имеет сродство к мурамилпептидам с концевым L-лизином, которые есть только у грамположительных бактерий.
  - RIG-подобные рецепторы (RLR, *RIG-Like Receptors*): RIG-I (*Retinoic acid-Inducible Gene 1*), MDA5 (*Melanoma Differentiation-associated Antigen 5*) и LGP2 (*Laboratory of Genetics and Physiology 2*).

Все три рецептора, кодируемые этими генами, имеют сходную химическую структуру и локализуются в цитозоле. Рецепторы RIG-I и MDA5 распознают вирусную РНК. Роль белка LGP2 пока неясна; возможно, он выполняет роль хеликазы, связываясь с двуцепочечной вирусной РНК, модифицирует её, что облегчает последующее распознавание с помощью RIG-I. RIG-I распознаёт односпиральную РНК с 5-трифосфатом, а также относительно короткие (<2000 пар оснований) двуспиральные РНК. MDA5 различает длинные (>2000 пар оснований) двуспиральные РНК. Таких структур в цитоплазме эукариотической клетки нет. Вклад RIG-I и MDA5 в распознавание конкретных вирусов зависит от того, образуют ли данные микроорганизмы соответствующие формы РНК.

## ПРОВЕДЕНИЕ СИГНАЛОВ С TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро (рис. 3-2). После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor of  $\kappa$ -chain B-lymphocytes*), AP-1 (*Activator Protein 1*), IRF3, IRF5 и IRF7 (*Interferon Regulatory Factor*), которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов-мишеней.

Все адапторы содержат TIR-домен и связываются с TIR-доменами TOLL-подобных рецепторов (*Toll/Interleukin-1 Receptor*, так же как рецептора для ИЛ-1) путём гомофильного взаимодействия. Все известные TOLL-подобные рецепторы, за исключением TLR3, передают сигнал через адаптор MyD88 (MyD88-зависимый путь). Связывание MyD88 с TLR1/2/6 и TLR4 происходит при помощи дополнительного адаптора TIRAP, который не требуется в случае TLR5, TLR7 и TLR9. В передаче сигнала с TLR3 адаптор MyD88 не участвует; вместо него используется TRIF (MyD88-независимый путь). TLR4 использует как MyD88-зависимый, так и MyD88-независимый пути передачи сигнала. Однако связывание TLR4 с TRIF происходит при помощи дополнительного адаптора TRAM.

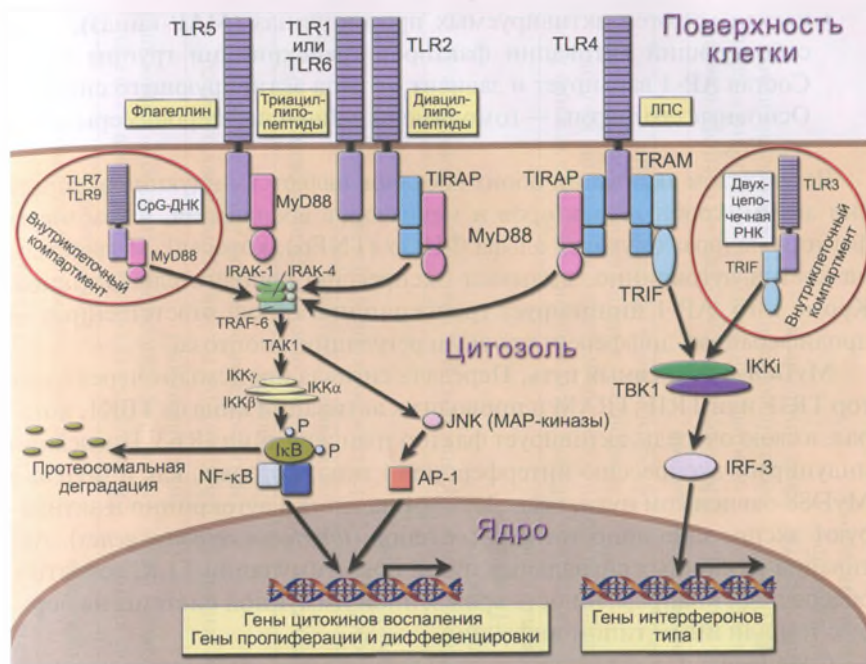


Рис. 3-2. Пути передачи сигналов с Toll-подобных рецепторов (TLR). Указанные на рисунке TLR3, TLR7, TLR9 — внутриклеточные эндосомальные рецепторы; TLR4 и TLR5 — мономерные рецепторы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Трансmemбранные димеры: TLR2 с TLR1 или TLR2 с TLR6. Тип распознаваемого димера лиганда зависит от их состава

**MyD88-зависимый путь.** Адаптор MyD88 состоит из N-концевого DD-домена (*Death Domain* — домен смерти) и C-концевого TIR-домена, связанного с рецептором с помощью гомофильного TIR–TIR взаимодействия. MyD88 привлекает киназы IRAK-4 (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4*) и IRAK-1 через взаимодействие с их аналогичными DD-доменами. Это сопровождается их последовательным фосфорилированием и активацией. После этого IRAK-4 и IRAK-1 отделяются от рецептора и связываются с адаптором TRAF6, который, в свою очередь, привлекает киназу TAK1 и убиквитин-лигазный комплекс (на рис. 3-2 не показан), что приводит к активации TAK1. TAK1 активирует две группы мишеней:

- IκB-киназу (IKK), состоящую из субъединиц IKKα, IKKβ и IKKγ. В результате фактор транскрипции NF-κB освобождается от ингибирующего его белка IκB и транслоцируется в клеточное ядро;

- каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ), способствующий активации факторов транскрипции группы AP-1. Состав AP-1 варьирует и зависит от типа активирующего сигнала. Основные его формы — гомодимеры c-Jun или гетеродимеры c-Jun и c-Fos.

Результатом активации обоих каскадов является индукция экспрессии антимикробных факторов и медиаторов воспаления, в том числе фактора некроза опухолей альфа ФНО $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), который, воздействуя на клетки аутокринно, вызывает экспрессию дополнительных генов. Кроме того, AP-1 инициирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и регуляцию апоптоза.

**MyD88-независимый путь.** Передача сигнала происходит через адаптор TRIF или TRIF:TRAM и приводит к активации киназы TBK1, которая, в свою очередь, активирует фактор транскрипции IRF3. Последний индуцирует экспрессию интерферонов I типа, которые, как и ФНО $\alpha$  в MyD88-зависимом пути, воздействуют на клетки аутокринно и активируют экспрессию дополнительных генов (*interferon response genes*). Активация различных сигнальных путей при стимуляции TLR, вероятно, обеспечивает направленность врождённой иммунной системы на борьбу с тем или иным типом инфекции.

Сравнительная характеристика врождённых и адаптивных механизмов резистентности приведена в табл. 3-1.

Существуют субпопуляции лимфоцитов со свойствами, «промежуточными» между таковыми неклонотипных механизмов врождённого иммунитета и клонотипных лимфоцитов с большим разнообразием рецепторов для антигенов. Они не пролиферируют после связывания антигена (т.е. экспансии клонов не происходит), но в них сразу индуцируется продукция эффекторных молекул. Ответ не слишком специфичен и наступает быстрее, чем «истинно лимфоцитарный», иммунная память не формируется. К таким лимфоцитам можно отнести:

- внутриэпителиальные  $\gamma\delta$ T-лимфоциты с перестроенными генами, кодирующими TCR ограниченного разнообразия, связывают лиганды типа белков теплового шока, нетипичные нуклеотиды, фосфолипиды, MHC-IB;
- V $\beta$ -лимфоциты брюшной и плевральной полостей имеют перестроенные гены, кодирующие BCR ограниченного разнообразия, которые обладают широкой перекрёстной реактивностью с бактериальными антигенами.

Таблица 3-1. Сравнение биологических свойств рецепторов врождённого и адаптивного иммунитета

Свойства	Врождённые рецепторы для патогенов	Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов
Уникальность	Неклональные (одинаковы у всех клеток определённого гистотипа; одинаковы и растворимые рецепторы)	Клональные (у каждого лимфоцита и его клона свой неповторимый рецептор — клонотипные рецепторы)
Геномная последовательность	Кодируются неперестроенными генами «за-родышевого генома»	Кодируются генами, претерпевающими соматическую перестройку ДНК в процессе лимфопоэза
Диапазон распознавания	Распознают широкие группы патогенов	Распознают огромное разнообразие ( $> 10^{13}$ ) антигенных эпитопов
Специфичность	Распознают именно «чужое, микробное» (паттерны — образы патогенности), попавшее в организм	Распознают конкретные антигены
Распознаваемые детерминанты	Повторяющиеся структуры углеводов, липидов, двухцепочечной РНК, неметилованный CpG-мотив бактериальной ДНК и некоторые другие групповые маркёры патогенов	Разнообразные, преимущественно пептиды
Скорость развития иммунного ответа	После связывания патогена безотлагательно развиваются процессы, направленные на его деструкцию (быстрый ответ)	После распознавания патогена в течение 7 сут и более происходит пролиферация клонов лимфоцитов и синтез антител. Деструктивная фаза иммунного ответа отсрочена
<b>Наступающие биологические последствия</b>		
Гуморально- опосредованные последствия	Развитие локальных сосудистых реакций, управляемых медиаторами дегранулирующих тучных клеток (гистамин, ФНО $\alpha$ ) и ферментными каскадами кининовой системы и системы коагуляции; в результате происходит экссудация в ткани белков сыворотки крови, в том числе опсононов	В-лимфоциты продуцируют специфические антитела, нейтрализующие патогены посредством опсонизации или образования иммунных комплексов



Свойства	Врождённые рецепторы для патогенов	Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов
Клеточно-опосредованные последствия	<p><b>Фагоцитоз патогена и его «переваривание»:</b> хемотаксис в очаг воспаления нейтрофилов из крови, затем моноцитов и других лейкоцитов;</p> <p>индукция биосинтеза в нейтрофилах антибактериальных пептидов (дефензинов и др.); биосинтез воспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие адаптивного иммунного ответа</p>	Цитотоксические Т-лимфоциты специфически уничтожают инфицированные или изменённые клетки
События при повторном контакте с патогенном	При повторном попадании патогена в организм ответ врождённых иммунных механизмов может быть таким же или ниже, чем предыдущий (в результате «износа» и израсходования эффекторных систем)	При повторном попадании того же патогена в организм иммунный ответ развивается быстрее и существенно сильнее (феномен иммунной памяти). В ряде случаев возможно развитие пожизненного иммунитета

К категории лимфоцитов с «промежуточными» свойствами относят также НК-лимфоциты, или естественные киллеры.

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ

Особая субпопуляция лимфоцитов — естественные киллеры (НК-клетки, натуральные киллеры). Они дифференцируются из общей лимфоидной клетки-предшественника и *in vitro* способны спонтанно, т.е. без предварительной иммунизации, убивать некоторые опухолевые, а также инфицированные вирусами клетки. НК-клетки являются большими гранулярными лимфоцитами, не экспрессирующими линейных маркёров Т- и В-клеток (CD3, CD19). В циркулирующей крови нормальные киллеры составляют около 15% всех мононуклеарных клеток, а в тканях локализованы в печени (большинство), красной пульпе селезёнки, слизистых оболочках (особенно репродуктивных органов).

Большинство НК-клеток содержит в цитоплазме азурофильные гранулы, где депонированы цитотоксические белки перфорин, гранзимы и гранулизин.

Главными функциями НК-клеток являются распознавание и элиминация клеток, инфицированных микроорганизмами, изменённых в результате злокачественного роста, либо опсонизированных IgG-антителами, а также синтез цитокинов ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , GM-CSF, ИЛ-8, ИЛ-5. *In vitro* при культивировании с ИЛ-2 НК-клетки приобретают высокий уровень цитолитической активности по отношению к широкому спектру мишеней, превращаясь в так называемые LAK-клетки.

Общая характеристика НК-клеток представлена на рис. 3-3. Главные маркёры НК-клеток — молекулы CD56 и CD16 (Fc $\gamma$ RIII). CD16 является рецептором для Fc-фрагмента IgG. На НК-клетках имеются рецепторы для ИЛ-15 — ростового фактора НК-клеток, а также для ИЛ-21 — цитокина, усиливающего их активацию и цитолитическую активность. Важную роль играют молекулы адгезии, обеспечивающие контакт с другими клетками и межклеточным матриксом: VLA-5 способствует прилипанию к фибронектину; CD11a/CD18 и CD11b/CD18 обеспечивают соединение к молекулам эндотелия ICAM-1 и ICAM-2 соответственно; VLA-4 — к молекуле эндотелия VCAM-I; CD31, молекула гомофильного взаимодействия, ответственна за диapedез (выходение через сосудистую стенку в окружающую ткань) НК-клеток через эпителий; CD2, рецептор для эритроцитов барана, является молекулой адгезии, которая

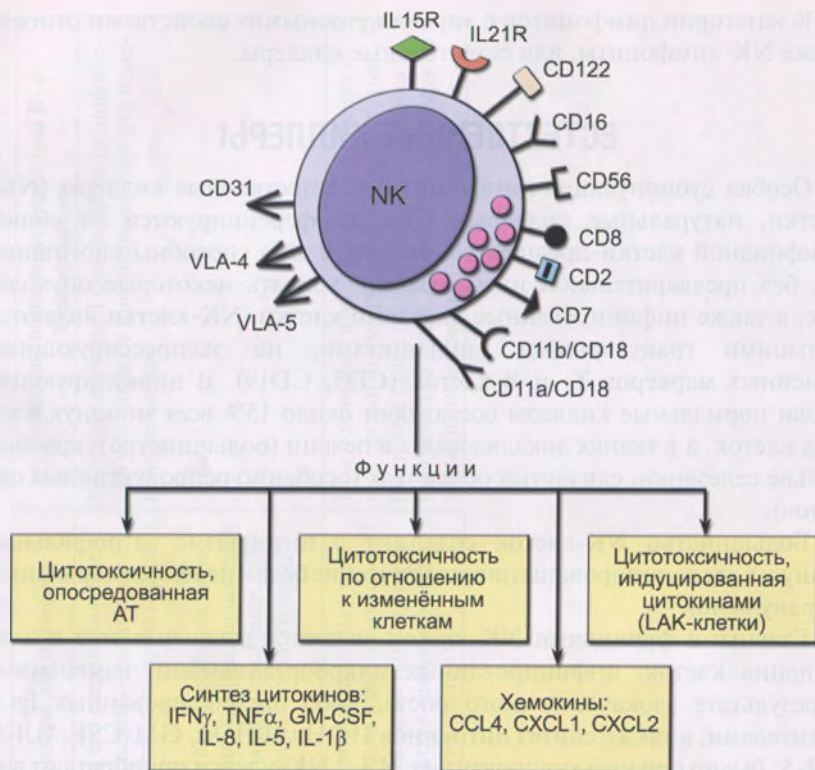


Рис. 3-3. Общая характеристика NK-клеток. IL15R и IL21R — рецепторы для ИЛ-15 и ИЛ-21 соответственно

взаимодействует с LFA-3 (CD58) и инициирует взаимодействие NK-клеток с другими лимфоцитами. Помимо CD2, на NK-клетках человека выявляются и некоторые другие маркеры Т-лимфоцитов, в частности CD7 и гомодимер CD8 $\alpha$ , но не CD3 и TCR, что отличает их от NKT-лимфоцитов.

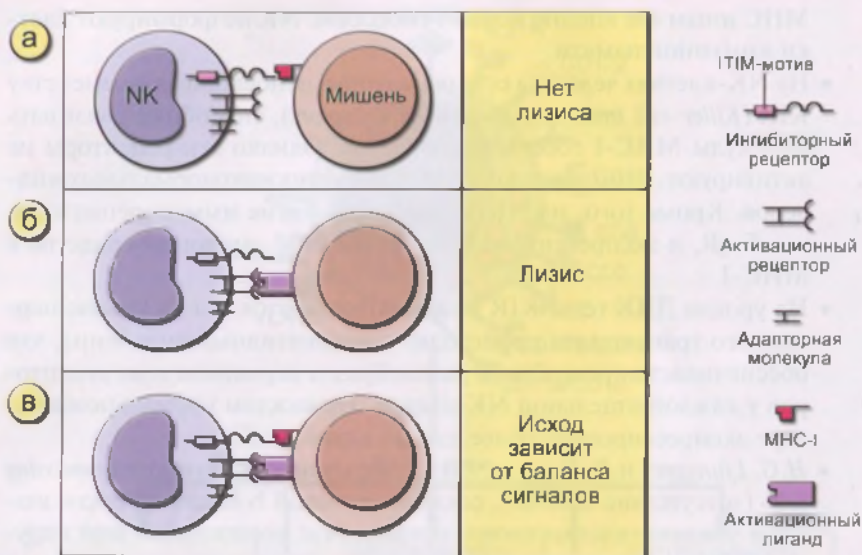
- По эффекторным функциям NK-клетки близки к Т-лимфоцитам: они проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток-мишеней по тому же перфорин-гранзимовому механизму, что и ЦТЛ (см. рис. 1-4 и рис. 6-4), и продуцируют цитокины — ИФН $\gamma$ , ФНО, GM-CSF, ИЛ-5, ИЛ-8.
- Отличие естественных киллеров от Т-лимфоцитов состоит в том, что у них отсутствует TCR и они распознают комплекс антиген—

МНС иным (не вполне ясным) способом. NK не формируют клетки иммунной памяти.

- На NK-клетках человека есть рецепторы, относящиеся к семейству KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*), способные связывать молекулы МНС-I собственных клеток. Однако эти рецепторы не активируют, а ингибируют киллерную функцию нормальных киллеров. Кроме того, на NK-клетках есть такие иммунорецепторы, как Fc $\gamma$ R, и экспрессирована молекула CD8, имеющая сродство к МНС-I.
- На уровне ДНК гены KIR не перестраиваются, но на уровне первичного транскрипта происходит альтернативный сплайсинг, что обеспечивает определённое разнообразие вариантов этих рецепторов у каждой отдельной NK-клетки. На каждом нормальном киллере экспрессировано более одного варианта KIR.
- H. G. Ljunggren и K. Karre в 1990 г. сформулировали гипотезу «*missing self*» («отсутствие своего»), согласно которой NK-клетки распознают и убивают клетки своего организма с пониженной или нарушенной экспрессией молекул МНС-I. Поскольку субнормальная экспрессия МНС-I возникает в клетках при патологических процессах, например при вирусной инфекции, опухолевом перерождении, NK-клетки способны убивать инфицированные вирусами или перерождённые клетки собственного организма. Гипотеза «*missing self*» схематично представлена на рис. 3-4.

## СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

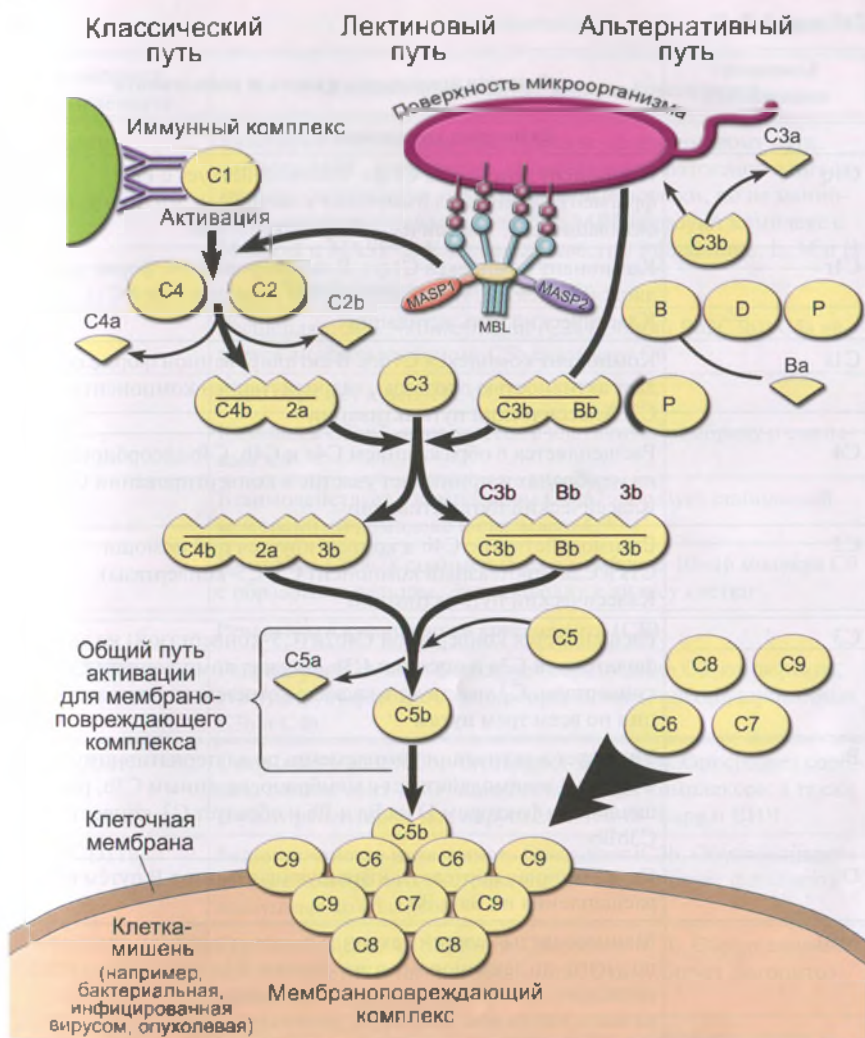
Комплемент — система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран, выполняющих 3 важные функции: опсонизацию микроорганизмов для дальнейшего их фагоцитоза, инициацию сосудистых реакций воспаления и перфорацию мембран бактериальных и других клеток. Компоненты комплемента (табл. 3-2, 3-3) обозначают буквами латинского алфавита C, V и D с добавлением арабской цифры (номер компонента) и дополнительных строчных букв. Компоненты классического пути обозначают латинской буквой «C» и арабскими цифрами (C1, C2 ... C9), для субкомпонентов комплемента и продуктов расщепления к соответствующему обозначению добавляют строчные латинские буквы (C1q, C3b и т.д.). Активированные компоненты выделяют чертой над литерой, инактивированные компоненты — буквой «i» (например, iC3b).



**Рис. 3-4.** Гипотеза «missing self» (отсутствие своего). На рисунке представлены три типа взаимодействия NK-клеток с мишенями. На NK-клетках имеется два типа распознающих рецепторов: активационные и ингибиторные. Ингибиторные рецепторы различают молекулы MHC-I и угнетают сигнал от активационных рецепторов, которые, в свою очередь, определяют либо молекулы MHC-I (но с меньшей аффинностью, чем ингибиторные рецепторы), либо MHC-подобные молекулы: а — клетка-мишень не экспрессирует активационных лигандов, и лизиса не происходит; б — клетка-мишень экспрессирует активационные лиганды, но не экспрессирует MHC-I. Такая клетка подвергается лизису; в — клетка-мишень содержит как молекулы MHC-I, так и активационные лиганды. Исход взаимодействия зависит от баланса сигналов, идущих от активационных и ингибиторных рецепторов NK-клеток

- **Активация комплемента (рис. 3-5).** В норме, когда внутренняя среда организма «стерильна» и патологического распада собственных тканей не происходит, уровень активности системы комплемента невысок. При появлении во внутренней среде микробных продуктов происходит активация системы комплемента. Она может происходить по трём путям: альтернативному, классическому и лектиновому.

— **Альтернативный путь активации.** Его инициируют непосредственно поверхностные молекулы клеток микроорганизмов [факторы альтернативного пути имеют буквенное обозначение: P (пропердин), B и D].



**Рис. 3-5.** Активация системы комплемента и образование мембраноатакующего комплекса. Пояснения см. в тексте, а также в табл. 3-2, 3-3. Активированные компоненты, согласно международному соглашению, надчёркнуты

Таблица 3-2. Компоненты системы комплемента

Компонент комплемента	Функции компонента в каскаде комплемента
<b>Активация комплемента</b>	
C1q	Компонент комплекса C1qrs. Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что приводит к активации C1r. Классический путь активации
C1r	Компонент комплекса C1qrs. В активированной форме является протеазой, гидролизующей и активирующей C1s. Классический путь активации
C1s	Компонент комплекса C1qrs. В активированной форме обладает активностью протеазы, гидролизующей компоненты C4 и C2. Классический путь активации
C4	Расщепляется с образованием C4a и C4b. C4b адсорбируется на мембранах и принимает участие в конвертировании C3. Классический путь активации
C2	Взаимодействует с C4b и конвертируется при помощи C1s в C2a (протеазный компонент C3/C5-конвертазы). Классический путь активации
C3	Расщепляется конвертазой C4b2a (C3-конвертазой) на анафилатоксин C3a и опсонин C3b. Служит компонентом C5-конвертазы. C3 участвует в каскаде комплемента при активации по всем трём путям
B	Участвует в активации комплемента по альтернативному пути. Фактор B взаимодействует с мембраносвязанным C3b, расщепляется фактором D на Ba и Bb и образует C3-конвертазу — C3bBb
D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор B путём его расщепления на Ba и Bb
MBL	Маннозосвязывающий лектин. Участвует в активации комплемента по лектиновому пути. Аналог C1q компонента классического пути, однако, в отличие от него, способен связываться с патогеном напрямую, используя при этом в качестве лигандов остатки маннозы, фукозы и N-ацетилглюкозамина
MASP-1, MASP-2	MBL-ассоциированные сериновые протеазы 1 и 2. Участвуют в активации комплемента по лектиновому пути. Аналоги C1r и C1s классического пути. Образуют комплекс с MBL. MASP-2 расщепляет C4 на C4a и C4b

Окончание табл. 3-2

Компонент комплемента	Функции компонента в каскаде комплемента
Фиколины	Участвуют в активации комплемента по лектиновому пути. Аналоги MBL. Распознают на поверхности патогенов олигосахариды, содержащие ацетилированные остатки, но не маннозосодержащие углеводы. Подобно MBL образуют комплекс с MASP-1 и MASP-2. У человека известно 3 фиколина: L, M и H
<b>Мембраноатакующий комплекс</b>	
C5	Расщепляется C5-конвертазой (C2a4b3b или Bb2C3b); C5a является анафилатоксином, C5b связывает C6
C6	C5b6 образует комплекс с C7
C7	Комплекс C5b67 встраивается в клеточную мембрану и связывает C8
C8	Взаимодействует с комплексом C5b67; образует стабильный мембранный комплекс и связывает C9
C9	Комплекс C5b678 полимеризует в мембране 10–16 молекул C9 с образованием поры. Это приводит к лизису клетки
<b>Рецепторы к компонентам комплемента (CR)</b>	
CR1 (CD35)	Рецептор к C3b/C4b. Блокирует образование C3-конвертазы, стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b и C4b
CR2 (CD21)	Связывает C3d и iC3b. Активирует В-клетки. Опосредует сорбцию комплемент-содержащих иммунных комплексов; а также служит рецептором для вируса Эпштейна–Барр и ВИЧ
CR3 (CD11b/CD18)	Белок семейства интегринов. Связывает iC3b. Обуславливает адгезию клеток и их экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов
CR4 (CD11c/CD18)	Белок семейства интегринов. Связывает iC3b. Обуславливает адгезию клеток и их экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов
C5aR (CD88)	Связывает C5a. Активирует макрофаги, «запускает» дегрануляцию тучных клеток



**Таблица 3-3.** Основные эффекты белков системы комплемента и фрагментов их расщепления

Компонент комплемента	Биологическая активность белка
C2b	Является прокинином. Расщепляется плазмином с образованием C2-кинина, вазоактивного пептида с кининоподобной активностью. Вызывает расширение сосудов и увеличение проницаемости капилляров
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины (C5a — наиболее сильный), участвуют в индукции высвобождения гистамина, серотонина и других вазоактивных медиаторов из тучных клеток, увеличивают проницаемость капилляров
C3b, iC3b, C4b	Основная функция — иммунная адгезия и опсонизация. Связывают иммунные комплексы с мембранами макрофагов, нейтрофилов (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезёнки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемотаксис, привлечение фагоцитирующих клеток в очаг воспаления и усиление их активности
C5b6789 (мембраноатакующий комплекс)	Повреждение мембраны, формирование трансмембранных пор, высвобождение содержимого клетки. Клетки млекопитающих и грамотрицательные бактерии разрушаются в результате осмозиса. Грамположительные бактерии устойчивы и не лизируются
Ва	Хемотаксис нейтрофилов
Вb	Активация макрофагов, подавление их миграции, а также усиление прилипания и расплывания на поверхности

♦ Из всех белков системы комплемента в сыворотке крови больше всего C3 — его концентрация в норме составляет 1,2 мг/мл. При этом всегда имеется небольшой, но значимый уровень спонтанного расщепления C3 с образованием C3a и C3b. Компонент C3b — опсонин, т.е. он способен ковалентно связываться как с поверхностными молекулами микроорганизмов, так и с рецепторами на фагоцитах. Кроме того, «осев» на поверхности клеток, C3b связывает фактор В. Тот, в свою очередь, становится субстратом для сывороточной сериновой протеазы — фактора D, который расщепляет его на фрагменты Ва и Вb. C3b и Вb образуют на поверхности микроорганизма активный комплекс, стабилизируемый пропердином (фактор Р).

- ◆ Комплекс C3b/Bb служит C3-конвертазой и значительно повышает уровень расщепления C3 по сравнению со спонтанным. Кроме того, после связывания с C3 он расщепляет C5 до фрагментов C5a и C5b. Малые фрагменты C5a (наиболее сильный) и C3a — анафилатоксины комплемента, т.е. медиаторы воспалительной реакции. Они создают условия для миграции фагоцитов в очаг воспаления, вызывают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладких мышц. C5a также вызывает повышение экспрессии на фагоцитах CR1 и CR3.
- ◆ С C5b начинается формирование «мембраноатакующего комплекса», вызывающего перфорацию мембраны клеток микроорганизмов и их лизис. Сначала образуется комплекс C5b/C6/C7, встраивающийся в мембрану клетки. Одна из субъединиц компонента C8 — C8b — присоединяется к комплексу и катализирует полимеризацию 10–16 молекул C9. Этот полимер и формирует неспадающую пору в мембране, имеющую диаметр около 10 нм. В результате клетки становятся неспособными поддерживать осмотический баланс и лизируются.
- **Классический и лектиновый пути** сходны друг с другом и отличаются от альтернативного способом активации C3. Главной C3-конвертазой классического и лектинового пути служит комплекс C4b/C2a, в котором протеазной активностью обладает C2a, а C4b ковалентно связывается с поверхностью клеток микроорганизмов. Примечательно, что белок C2 гомологичен фактору В, даже их гены расположены рядом в локусе MHC-III.
- ◆ При активации по лектиновому пути один из белков острой фазы — MBL — взаимодействует с маннозой на поверхности клеток микроорганизмов, а MBL-ассоциированная сериновая протеаза (MASP — *Mannose-binding protein-Associated Serine Protease*) катализирует активационное расщепление C4 и C2.
- ◆ Сериновой протеазой классического пути служит C1s, одна из субъединиц комплекса C1q<sub>2</sub>s<sub>2</sub>. Она активируется, когда по крайней мере 2 субъединицы C1q связываются с комплексом антиген–антитело. Таким образом, классический путь активации комплемента связывает врождённый и адаптивный иммунитет.
- **Рецепторы компонентов комплемента.** Известно 5 типов рецепторов для компонентов комплемента (CR — *Complement Receptor*) на различных клетках организма.

- **CR1** экспрессирован на макрофагах, нейтрофилах и эритроцитах. Он связывает C3b и C4b и при наличии других стимулов к фагоцитозу (связывания комплексов антиген–антитело через FcγR или при воздействии ИФНγ — продукта активированных Т-лимфоцитов) оказывает пермиссивное действие на фагоциты. CR1 эритроцитов через C4b и C3b связывает растворимые иммунные комплексы и доставляет их к макрофагам селезёнки и печени, обеспечивая тем самым клиренс крови от иммунных комплексов. При нарушении этого механизма иммунные комплексы выпадают в осадок — прежде всего в базальных мембранах сосудов клубочков почек (CR1 есть и на подоцитах клубочков почек), приводя к развитию гломерулонефрита.
- **CR2** В-лимфоцитов связывает продукты деградации C3 — C3d и iC3b. Это в 10 000–100 000 раз увеличивает восприимчивость В-лимфоцита к своему антигену. Эту же мембранную молекулу — CR2 — использует в качестве своего рецептора вирус Эпштейна–Барр — возбудитель инфекционного мононуклеоза.
- **CR3** и **CR4** также связывают iC3b, который, как и активная форма C3b, служит опсонинном. В случае если CR3 уже связался с растворимыми полисахаридами типа бета-глюканов, связывания iC3b с CR3 самого по себе достаточно для стимуляции фагоцитоза.
- **C5aR** состоит из семи доменов, пенетрирующих мембрану клетки. Такая структура характерна для рецепторов, связанных с G-белками (белки, способные связывать гуаниновые нуклеотиды, в том числе ГТФ).
- **Защита собственных клеток.** Собственные клетки организма защищены от деструктивных воздействий активного комплемента благодаря так называемым регуляторным белкам системы комплемента.
  - **C1-ингибитор (C1inh)** разрушает связь C1q с C1r2s2, тем самым ограничивая время, в течение которого C1s катализирует активационное расщепление C4 и C2. Кроме того, C1inh ограничивает спонтанную активацию C1 в плазме крови. При генетическом дефекте C1inh развивается наследственный ангионевротический отёк. Его патогенез состоит в хронически повышенной спонтанной активации системы комплемента и избыточном накоплении анафилактинов (C3a и C5a), вызывающих отёки. Заболевание лечат заместительной терапией препаратом C1inh.

- **C4-связывающий белок** — C4BP (*C4-Binding Protein*) связывает C4b, предотвращая взаимодействие C4b и C2a.
- **DAF** (*Decay-Accelerating Factor* — фактор, ускоряющий деградацию, CD55) ингибирует конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, блокируя формирование мембраноатакующего комплекса.
- **Фактор H** (растворимый) вытесняет фактор В из комплекса с C3b.
- **Фактор I** (сывороточная протеаза) расщепляет C3b на C3dg и iC3b, а C4b — на C4c и C4d.
- **Мембранный кофакторный белок MCP** (*Membrane Cofactor Protein*, CD46) связывает C3b и C4b, делая их доступными для фактора I.
- **Протектин** (CD59). Связывается с C5b678 и предотвращает последующее связывание и полимеризацию C9, блокируя тем самым образование мембраноатакующего комплекса. При наследственном дефекте протектина или DAF развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия. У таких больных эпизодически возникают приступы внутрисосудистого лизиса собственных эритроцитов активированным комплементом и происходит экскреция гемоглобина почками.

## ФАГОЦИТОЗ

**Фагоцитоз** — особый процесс поглощения клеткой крупных макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур. «Профессиональные» фагоциты у млекопитающих — два типа дифференцированных клеток — нейтрофилы и макрофаги, которые созревают в костном мозге из СКК и имеют общую промежуточную клетку-предшественник. Сам термин «фагоцитоз» принадлежит И.И. Мечникову, который описал клетки, участвующие в фагоцитозе (нейтрофилы и макрофаги), и основные стадии фагоцитарного процесса: хемотаксис, поглощение, переваривание.

**Нейтрофилы** составляют значительную часть лейкоцитов периферической крови — 60–70%, или  $2,5-7,5 \times 10^9$  клеток в 1 л крови. Нейтрофилы формируются в костном мозге, являясь основным продуктом миелоидного кроветворения. Они покидают костный мозг на предпоследней стадии развития — палочкоядерной форме, или на последней — сегментоядерной. Зрелый нейтрофил циркулирует 8–10 ч и поступает в ткани. Общая продолжительность жизни нейтрофила —

2–3 сут. В норме нейтрофилы не выходят из сосудов в периферические ткани, но они первыми мигрируют (т.е. подвергаются экстравазации) в очаг воспаления за счёт быстрой экспрессии молекул адгезии — VLA-4 (лиганд на эндотелии — VCAM-1) и интегрина CD11b/CD18 (лиганд на эндотелии — ICAM-1). На их наружной мембране выявлены эксклюзивные маркёры — CD66a и CD66d (раково-эмбриональные антигены). На рисунке 3-6 представлено участие нейтрофилов в фагоцитозе (миграция, поглощение, дегрануляция, внутриклеточный киллинг, деградация, экзоцитоз и апоптоз) и основные процессы, происходящие в этих клетках при активации (хемокинами, цитокинами и микробными веществами, в частности PAMP) — дегрануляция, образование активных форм кислорода и синтез цитокинов и хемокинов. Апоптоз нейтрофилов и их фагоцитоз макрофагами можно рассматривать как важную составную часть воспалительного процесса, так как своевременное их удаление препятствует деструктивному действию их ферментов и различных молекул на окружающие клетки и ткани.

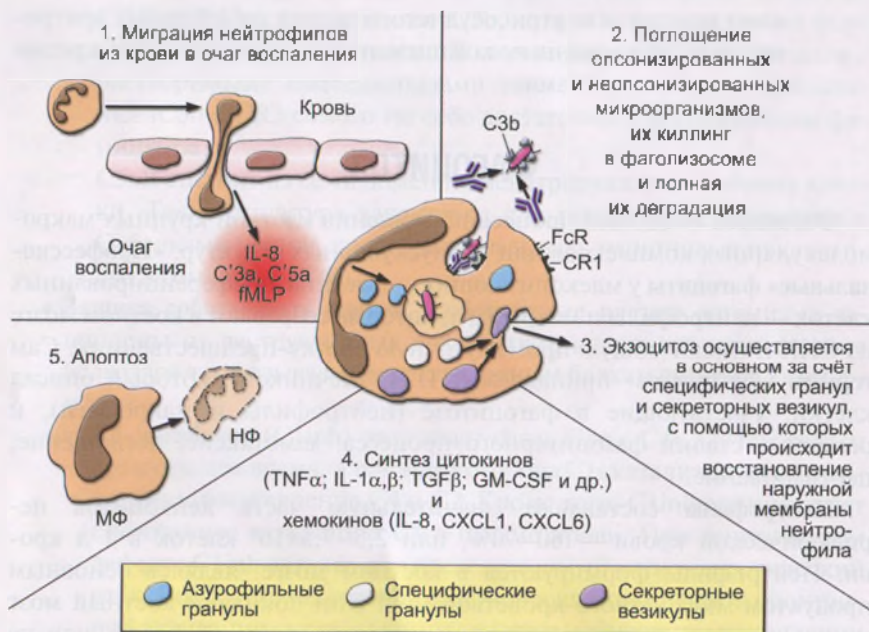
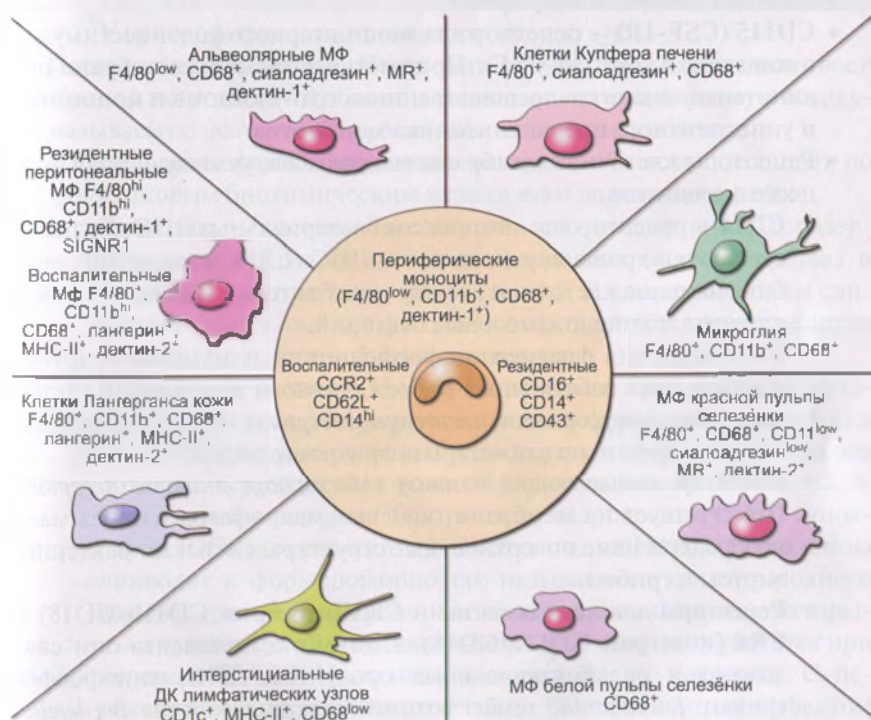


Рис. 3-6. Основные процессы, происходящие в нейтрофилах (НФ) при их активации и фагоцитозе

**Моноциты и макрофаги.** Моноциты являются «промежуточной формой», в крови их 5–10% от общего числа лейкоцитов. Их назначение — стать оседлыми макрофагами в тканях (рис. 3–7). Макрофаги локализуются в определённых участках лимфоидной ткани: медуллярных тяжах лимфатических узлов, красной и белой пульпы селезёнки. Клетки, производные моноцитов, присутствуют практически во всех нелимфоидных органах: клетки Купфера в печени, микроглия нервной системы, альвеолярные макрофаги, клетки Лангерганса кожи, остеокласты, макрофаги слизистых оболочек и серозных полостей, интерстициальной ткани сердца, поджелудочной железы, мезангиальные клетки почек (на рисунке не показаны). Макрофаги способствуют поддержанию гомеостаза, очищая организм от стареющих и апоптотических клеток, восстанавливая ткани после инфекции и травмы. Макрофаги



**Рис. 3–7.** Гетерогенность клеток, происходящих от моноцитов. Тканевые макрофаги (МФ) и дендритные клетки (ДК) происходят от моноцитов (МН) периферической крови

слизистых оболочек играют ведущую роль в защите организма. Для реализации этой функции они имеют набор распознающих рецепторов, кислородозависимые и кислородонезависимые механизмы киллинга микроорганизмов. Существенную роль в защите организма от инфекции играют макрофаги альвеолярные и слизистой оболочки кишечника. Первые «работают» в относительно бедной опсонинами среде, поэтому они экспрессируют большое количество паттернраспознающих рецепторов, включая сквенджер-рецепторы, маннозные рецепторы,  $\beta$ -глюканспецифические рецепторы, дектин-1 и др. При микробной инфекции в очаг проникновения микробов дополнительно мигрирует большое число воспалительных моноцитов, способных дифференцироваться в различные клеточные линии в зависимости от цитокинового окружения.

#### Рецепторы мембраны макрофагов

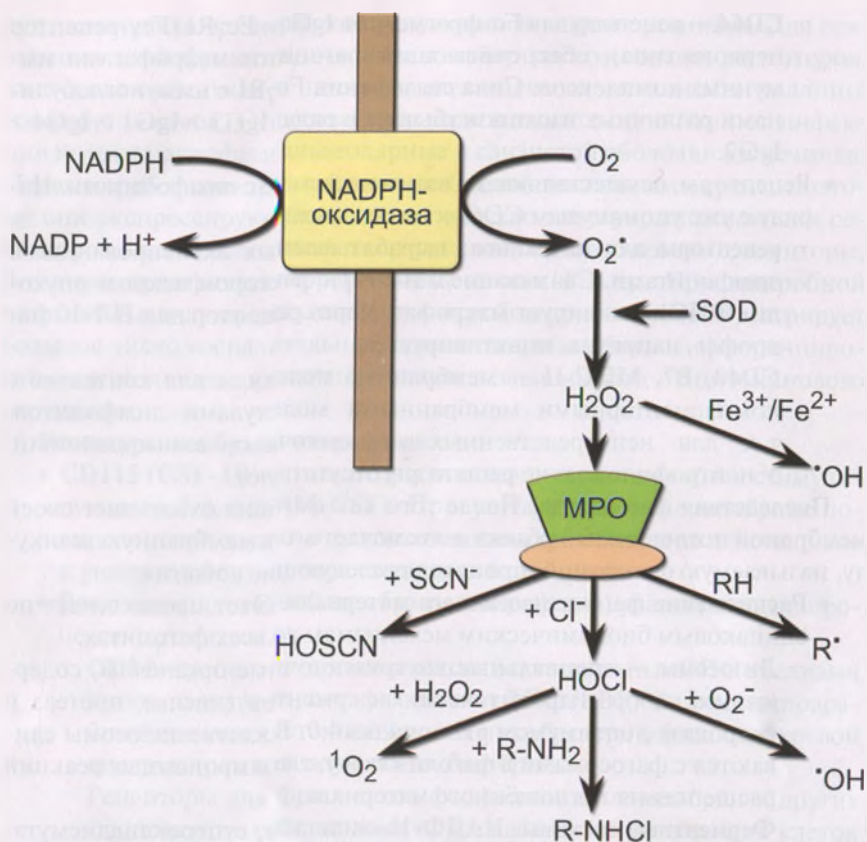
- **CD115 (CSF-1R)** — рецептор для моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF). Присутствует также на мембране полипотентной клетки-предшественника гранулоцитов и моноцитов и унипотентного предшественника моноцитов.
- Рецепторы клеточной мембраны макрофагов, участвующие в процессе фагоцитоза.
  - **CD14** — рецептор для комплексов бактериальных ЛПС с белками сыворотки крови, связывающими ЛПС (LBP), а также липоарабиноманнана клеточной стенки микобактерий и липотейхоевой кислоты грамположительных бактерий.
  - Рецепторы для фрагментов фосфолипидных мембран и других компонентов собственных повреждённых и умирающих клеток (**рецепторы-«мусорщики», scavenger receptors**). Таков, например, CD163 — рецептор для «старых» эритроцитов.
  - **Рецептор, связывающий маннозу (Macrophage Mannose Receptor)**. Присутствует на мембране тканевых макрофагов и через маннозосодержащие поверхностные структуры связывает бактерии, вирусы и грибки.
  - **Рецепторы для комплемента** — **CR3** (интегрин CD11b/CD18) и **CR4** (интегрин CD11c/CD18). Помимо комплемента они связывают и ряд бактериальных продуктов: ЛПС, липофосфогликан *Leishmania*, гемагглютинин из филаментов *Bordetella*, поверхностные структуры дрожжевых клеток *Candida* и грибов *Histoplasma*.

- **CD64** — рецептор для Fc-фрагментов IgG — FcγRI (Fcγ-рецептор первого типа), обеспечивающий фагоцитоз макрофагами иммунных комплексов. Сила связывания FcγRI с иммуноглобулинами различных изотипов убывает в ряду: IgG3 > IgG1 > IgG4 > IgG2.
- Рецепторы, осуществляющие взаимодействие с лимфоцитами. Наряду с уже упомянутым CD64 к ним относят:
  - **рецепторы для цитокинов**, вырабатываемых активированными лимфоцитами. Связывание с ИФНγ и фактором некроза опухоли (ФНО) активирует макрофаг. Через рецептор для ИЛ-10 макрофаг, напротив, инактивируется;
  - **CD40, B7, МНС-II** — мембранные молекулы для контактов с комплементарными мембранными молекулами лимфоцитов, т.е. для непосредственных межклеточных взаимодействий. У нейтрофилов такие рецепторы отсутствуют.

**Последствия фагоцитоза.** После того как фагоцит охватывает своей мембраной поглощаемый объект и заключает его в мембранную везикулу, называемую фагосомой, происходят следующие события.

- **Расщепление фагоцитированного материала.** Этот процесс идёт по одинаковому биохимическому механизму во всех фагоцитах.
  - **Лизосомы** — специальные внутриклеточные органеллы, содержащие набор гидролитических ферментов (кислых протеаз и гидролаз) с оптимумом рН порядка 4,0. В клетке лизосомы сливаются с фагосомами в фаголизосому, где и происходят реакции расщепления поглощённого материала.
  - **Ферментные системы.** НАДФ-Н-оксидазы, супероксиддисмутаза, NO-синтазы, генерируют активные формы неорганических окислителей, участвующих в деструкции фагоцитированного объекта: пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), супероксид анион ( $O_2^-$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ), радикал гидроксила ( $OH^-$ ), гипохлорид ( $OCl^-$ ), оксид азота (NO). Активация НАДФ-Н-оксидазы приводит к формированию так называемого «кислородного взрыва» (рис. 3-8). Первичным продуктом «кислородного взрыва» является супероксидный анион  $O_2^-$ , который образуется при переносе НАДФ-Н-оксидазой электрона на кислород. Супероксидный анион обладает слабым бактерицидным эффектом и является недолговечным. В результате реакции, катализируемой ферментом супероксиддисмутазой (СОД), из двух молекул супероксидного аниона формируется перекись водорода, обла-





**Рис. 3-8.** Образование активных форм кислорода фагоцитами («кислородный взрыв»). Обозначения: NADPH-оксидаза — НАДФ-Н-оксидаза, NADP — НАДФ

дающая сильным микробицидным эффектом. При окислении хлоридов перекисью водорода в присутствии миелопероксидазы (МПО) образуется мощный цитотоксический агент — гипохлорная кислота HOCl, при её окислении супероксидным радикалом — гидроксильный радикал OH, при окислении гипохлорит-иона перекисью водорода формируется синглетный кислород <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, который является источником образования другого бактерицидного вещества — озона O<sub>3</sub> (на рис. не показан). При взаимодействии гипохлорной кислоты с аминогруппой

формируется микробицидное производное монохлорамина —  $R-NHCl$ .

- **Секреция литических ферментов и окислительных радикалов в межклеточное пространство**, где они также оказывают бактерицидное действие, но при этом поражают и собственные ткани. **Нейтрофилы**, помимо уже названных веществ, продуцируют и секретируют коллагеназу, катепсин G, желатиназу, эластазу и фосфолипазу A2.
- **Образование и секреция цитокинов**. Макрофаги и нейтрофилы, активированные продуктами микроорганизмов, начинают продуцировать цитокины и другие биологически активные медиаторы, инициирующие воспалительные реакции в очаге проникновения чужеродных агентов, подготавливая возможность развития адаптивного иммунного ответа.
  - Макрофаги продуцируют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12); хемокин ИЛ-8; фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ); простагландины; лейкотриен B4 (LTB4); фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ).
  - Нейтрофилы продуцируют ФНО $\alpha$ , ИЛ-12, хемокин ИЛ-8, LTB4 и ФАТ.
- **Процессинг и презентация антигена** — образование внутри клеток комплексов из продуктов расщепления фагоцитированного материала с собственными молекулами МНС-II и экспрессия этих комплексов на поверхности клетки для презентации антигенов Т-лимфоцитам. Этот процесс осуществляется АПК: ДК, макрофагами и др.

## **ЭНДОГЕННЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ — ПРИРОДНЫЕ АНТИБИОТИКИ**

Пептиды, обладающие активностью антибиотиков, обнаружены в клетках многих эукариот — от растений до человека. Они образуются путём процессинга более крупных белков-предшественников и содержат 13–80 аминокислотных остатков. Изучение противомикробных пептидов в настоящее время — это одно из самых новых направлений исследований. В базе данных о пептидах-антибиотиках содержится свыше 1200 наименований.

Выделяют несколько групп пептидов-антибиотиков, из которых для человека важны так называемые дефензины — пептиды, содер-

жащие несколько цистеинов, между которыми сформированы 3 дисульфидные связи.  $\alpha$ -Дефензины содержатся в гранулах нейтрофилов. Синтез  $\beta$ -дефензинов происходит в клетках покровных тканей — эпителия дыхательных путей и пищеварительного тракта (рис. 3-9). Главными источниками  $\alpha$ -дефензинов I–IV типов являются нейтрофилы и макрофаги,  $\alpha$ -дефензинов V–VI типов — клетки Пеннета кишечника;  $\beta$ -дефензинов — эндотелиоциты и кератиноциты. Дефензины являются многофункциональными агентами, играющими важную роль в процессе фагоцитоза и воспаления. Первый эффект — способность убивать бактерии, грибы, оболочечные вирусы. Он может реализовываться внутриклеточно (в фаголизосоме) и внеклеточно. В результате экзоцитоза довольно большие концентрации дефензинов могут накапливаться в воспалительном очаге. Дефензины индуцируют синтез ИЛ-8 и сами являются хемоаттрактантами. Они оказывают ряд не-



Рис. 3-9. Дефензины и их роль в процессе воспаления и фагоцитоза: а — источники дефензинов; б — эффекты дефензинов. Обозначения: МН — моноциты

специфических эффектов: стимулируют ангиогенез, заживление ран, индуцируют апоптоз и ингибируют синтез ФНО $\alpha$ , что важно на заключительных этапах воспаления. Вместе с тем дефензины стимулируют дифференцировку ДК.

Генетические дефекты пептидов-антибиотиков или необходимых для их функционирования кофакторов (например, ионных каналов, так как активность пептидов-антибиотиков «высокочувствительна» к ионной силе), вероятно, коррелируют с развитием прогрессивно текущей хронической патологии с инфекционными факторами в этиологии. Например, на сегодняшний день доказана связь развития муковисцидоза с мутацией гена регулятора мембранной проводимости CFTR, которая, возможно, определяет снижение активности  $\beta$ -дефензина в эпителии дыхательных путей.

## ИНТЕРФЕРОНЫ ТИПА I

Как факторы противовирусной защиты интерфероны были открыты в 1957 г. A. Isaacs и J. Lindenmann. Выделяют интерфероны I, II и III типов. У человека тип I включает ИФН $\alpha$ , ИФН $\beta$ , ИФН $\kappa$ , ИФН $\omega$ , ИФН $\epsilon$ . Главная роль во врождённой защите от вирусов принадлежит ИФН $\alpha$  (включает 13 членов) и ИФН $\beta$  (представлен одним членом). ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$  состоят из одной  $\alpha$ -спиральной цепи из 165 и 166 аминокислотных остатков соответственно. Гомология между цепями составляет около 70%. К интерферонам типа II относится ИФН $\gamma$ , а к интерферонам III типа — интерфероноподобные цитокины ИФН- $\lambda$ 1 (ИЛ-29), ИФН- $\lambda$ 2 (ИЛ-28A) и ИФН- $\lambda$ 3 (ИЛ-28B).

Считают, что основной источник интерферонов типа I в организме — плазмацитоидные ДК. Интерфероны — небольшие белки, синтезируемые в инфицированных вирусом клетках. Индуктором синтеза интерферонов служат молекулы двуспиральной РНК. Двуспиральная РНК может быть геномной РНК вирусов или промежуточным продуктом транскрипции у ДНК-содержащих вирусов. В клетках млекопитающих собственных двуспиральных РНК нет.

Интерфероны типа I связываются со специфическими рецепторами на поверхности многих типов клеток иммунной системы и стимулируют противовирусный и в некоторых случаях противоопухолевый иммунный ответ. Подробнее эти действия описаны ниже и представлены на рис. 3-10.



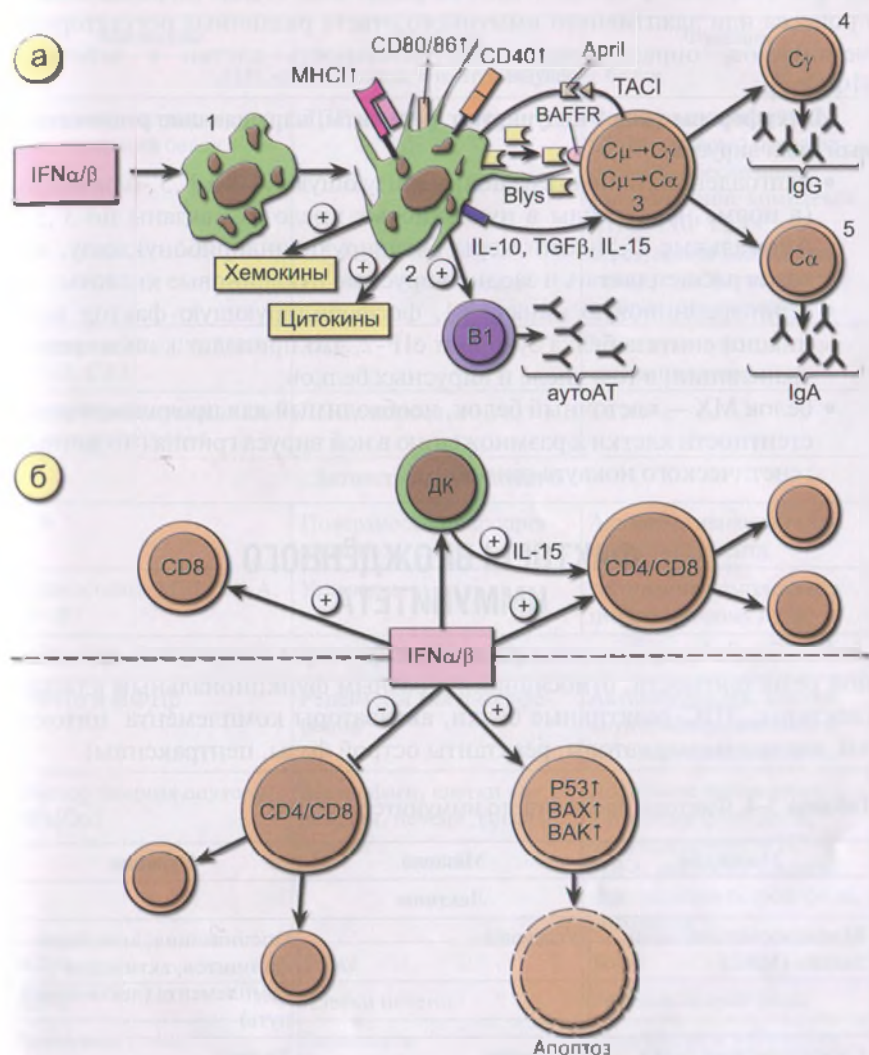
Рис. 3-10. Функции ИФН $\alpha/\beta$

#### Влияние ИФН $\alpha/\beta$ на дендритные клетки и В-лимфоциты (рис. 3-11)

ИФН $\alpha/\beta$  стимулируют превращение незрелых ДК (1) в зрелые (2). Это приводит к усилению ими синтеза цитокинов, хемокинов, экспрессии молекул МНС, особенно I класса, костимуляторных молекул, экспрессии и секреции главных факторов выживания и активации В2-клеток — BAFF и APRIL. Эти лиганды, взаимодействуя с рецепторами В-клеток BAFFR и TACI соответственно, при участии цитокинов ИЛ-10, ТФР $\beta$  и ИЛ-15, синтезируемых активированными ДК, вызывают в наивных В-клетках (3) переключение иммуноглобулиновых генов С $\mu$ -С $\gamma$  и С $\mu$ -С $\alpha$  и их созревание в IgG(4)- и IgA(5)-плазмобласты. ИФН $\alpha/\beta$  вызывают активацию макрофагов с теми же последствиями, что и для ДК (на рис. 3-11 не показано). ИФН $\alpha/\beta$  являются необходимыми цитокинами для созревания и пролиферации В1-клеток — главных продуцентов естественных аутоантител в организме.

#### Влияние ИФН $\alpha/\beta$ на Т-клетки (рис. 3-11)

ИФН $\alpha/\beta$  способствуют выживанию и пролиферации CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток. ИФН $\alpha/\beta$  усиливают цитотоксические свойства CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также макрофагов и НК-клеток (на рис. 3-11 не показано). Вместе с тем ИФН $\alpha/\beta$  оказывают мощное антипролиферативное и проапоптотическое действие, усиливая экспрессию проапоптотических молекул. Наличие одновременно пролиферативных и антипролиферативных свойств



**Рис. 3-11.** Влияние ИФН $\alpha/\beta$  на клетки иммунной системы. Обозначения: Blys и APRIL — факторы выживания и активации В2-клеток BAFF и APRIL; BAFFR и TACI — рецепторы В-клеток. Этапы 1–5 описаны в тексте

связано, вероятно, с включением на различных этапах инфекционного процесса или адаптивного иммунного ответа различных регуляторных механизмов, определяющих чувствительность клетки к действию ИФН $\alpha/\beta$ .

**Интерфероны типа I индуцируют ферменты, нарушающие репликативный цикл вирусов:**

- олигоаденилатсинтетазу, полимеризующую АТФ в 2',5'-олигомеры (в норме нуклеотиды в нуклеиновых кислотах связаны по 3',5'). Аномальные 2',5'-олигомеры активируют эндорибонуклеазу, которая расщепляет их и заодно вирусные нуклеиновые кислоты;
- серинтреониновую киназу Р1, фосфорилирующую фактор инициации синтеза белка эукариот eIF-2, что приводит к подавлению трансляции, в том числе и вирусных белков;
- белок МХ — клеточный белок, необходимый для проявления резистентности клетки к размножению в ней вируса гриппа (по данным генетического нокаута гена *mx*).

## ФАКТОРЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА

В табл. 3-4 перечислены различные факторы (молекулы) врождённой резистентности, относящиеся к разным функциональным классам (лектины, ЛПС-реактивные белки, активаторы комплемента, цитокины, липидные медиаторы, реактанты острой фазы, пентраксины).

**Таблица 3-4.** Факторы врождённого иммунитета

Молекулы	Мишени	Функции
<b>Лектины</b>		
Маннозосвязывающий лектин (MBL)	Углеводы	Опсонизация; активация фагоцитов; активация комплемента (лектиновый путь)
Сурфактантные белки SP-A, SP-D	Углеводы	То же
Рецептор для маннозы	Углеводы	Участвуют в фагоцитозе, активация макрофагов
Рецептор для $\beta$ -гликанов	Углеводы	Участвуют в фагоцитозе

Продолжение табл. 3-4

Молекулы	Мишени	Функции
<b>ЛПС-связывающие и нейтрализующие белки</b>		
Липополисахарид-связывающий белок (LBP)	ЛПС	Опосредует связь ЛПС с CD14, который, в свою очередь, обеспечивает распознавание комплекса ЛПС-LBP TLR4. В результате в клетке активируется фагоцитоз и выброс цитокинов
Интегрин Mac-1 (CD11b/CD18, CR3)	ЛПС	Участвуют в фагоцитозе; активация моноцитов
Рецепторы «мусорщики» (scavenger receptors)	ЛПС, липиды	То же
<b>Активаторы комплемента</b>		
C3b	Поверхность микроорганизмов	Альтернативная активация комплемента
Коллектины: MBL, SP-A, SP-B	Углеводы	Активация комплемента по лектиновому пути
<b>Цитокины</b>		
ИФН $\alpha$ и ИФН $\beta$	Рецепторы для интерферонов	Активируют NK-клетки; антипролиферативное и антивирусное действие
Фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ )	Макрофаги, клетки эндотелия, печени, гипоталамуса	Локальное воспаление, активация фагоцитов, индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, секреция хемокинов, реакция острой фазы, лихорадка
ИЛ-1	То же	То же
ИЛ-6	Клетки печени	Реакция острой фазы
Хемокины (>40)	Лейкоциты	Хемотаксис и активация лейкоцитов
<b>Липидные медиаторы</b>		
Простагландины	Гипоталамус, клетки эндотелия	Лихорадка, увеличение проницаемости сосудов



Окончание табл. 3-4

<b>Молекулы</b>	<b>Мишени</b>	<b>Функции</b>
Лейкотриены (LTB <sub>4</sub> )	Нейтрофилы, моноциты	Хемотаксис лейкоцитов, дегрануляция нейтрофилов
Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ)	Тромбоциты, лейкоциты	Активация тромбоцитов и лейкоцитов, локальное воспаление
<b>Пентраксины</b>		
СРБ, MBL, С3, ЛПС-связывающий белок (LBP)	Поверхность микроорганизмов	Опсонизация, активация комплемента, активация лейкоцитов

## Глава 4

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Механизмы врождённого иммунитета не всегда могут сдерживать развитие инфекции. В таких случаях запускается адаптивный иммунный ответ. В отличие от врождённого иммунитета, реализуемого клетками, сформировавшимися в процессе онтогенеза независимо от контакта с патогенными микроорганизмами, адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт с конкретным антигеном. При этом в иммунный ответ вовлекаются только клоны лимфоцитов, распознающие проникшие в организм чужеродные антигены. Эта специфическая адресная реакция называется иммунным ответом. Таким образом, иммунный ответ — многоэтапный процесс с обязательным участием лимфоцитов и других клеток иммунной системы.

Основные задачи иммунного ответа:

- распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии (например, молекулы патогена) и представленного на поверхности модифицированных клеток (например, заражённых вирусами);
- деструкция патогена и повреждённых клеток;
- элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма;
- формирование иммунной памяти.

В иммунном ответе выделяют индуктивную и эффекторную (продуктивную) фазы. В индуктивную фазу происходит презентация антигена, т.е. передача информации об антигене от клеток врождённого иммунитета (АПК) инициаторам адаптивного иммунитета — Т-хелперам. Затем выбирается путь дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути: через индукцию дифференцировки разновидностей Т-хелперов (Th1, Th2, Th17 и других, см. главу 6). Наконец, при участии этих Т-хелперов происходит параллельная дифференцировка эффекторных клеток и клеток памяти. Эффекторная фаза иммунного ответа состоит в выполнении своих функций образовавшимися эффекторными клетками. Эта активность реализуется в форме клеточной или гуморальной иммунной защиты. В конце иммунного ответа благодаря включению регуляторных механизмов прогрессирует прогрессирование иммунных

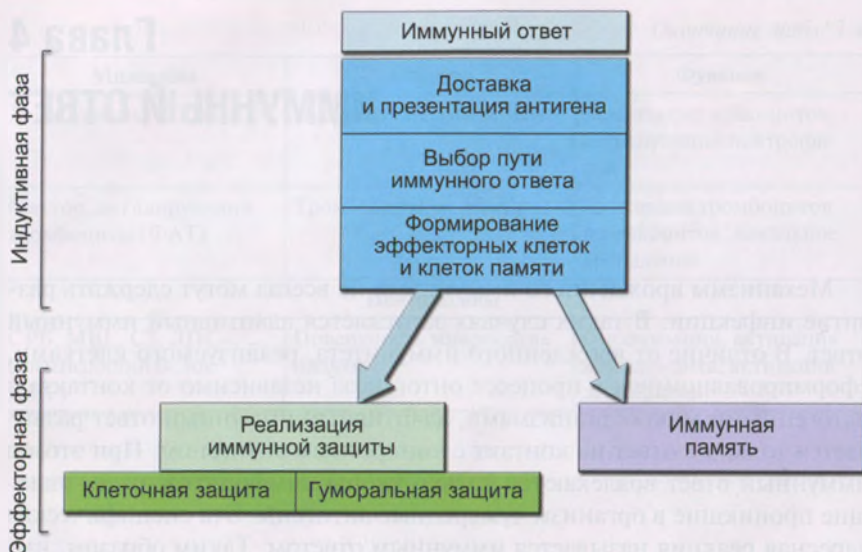


Рис. 4-1. Основные события иммунного ответа

реакций замедляется и в результате приводит к их прекращению. Дифференцировавшиеся в процессе иммунного ответа клетки памяти активируются только при повторной встрече с антигеном — при вторичном иммунном ответе. Он протекает в принципе так же, как первичный, но развивается быстрее и реализуется значительно эффективнее первичного (рис. 4-1).

## ПРИЗНАКИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

- **Клны лимфоцитов.** Лимфоциты — единственный тип клеток в организме, при дифференцировке которых происходит обязательная рекомбинация ДНК в генах, кодирующих антигенраспознающие рецепторы. Таким образом, в организме непрерывно генерируется беспрецедентное разнообразие клонов лимфоцитов, несущих антигенраспознающие рецепторы различной специфичности. У Т-лимфоцитов возможно  $10^{18}$  вариантов специфичностей и  $10^{16}$  вариантов у В-лимфоцитов.
- Связывание антигенраспознающего рецептора лимфоцита со специфичным лигандом необходимо, но ещё недостаточно для инициации иммунного ответа.

- **Корцепторы.** Помимо антигенраспознающего рецептора на мембране лимфоцитов есть инвариантные корцепторы, строго необходимые для развития иммунного ответа.
- Для инициации иммунного ответа лимфоциту необходимо получить сигналы по «двум каналам» — от рецепторов для антигена и от корцепторов.
- Дополнительные активирующие сигналы через корцепторы поступают в лимфоциты от АПК (ДК, макрофагов, покровного эпителия и др.).
- Клетки врождённого иммунитета не имеют большого разнообразия рецепторов. Их рецепторы инвариантны, консервативны, кодируются зародышевыми генами, но именно эти рецепторы первыми избирательно связывают продукты микроорганизмов, отсутствующие у макроорганизмов. Таким образом, именно рецепторы клеток врождённого иммунитета — «носители эволюционной памяти», именно они первыми отличают «чужое» от «своего» и информируют лимфоциты о факте проникновения «чужого» во внутреннюю среду.
- При инициации иммунного ответа в лимфоидных органах лимфоцит распознаёт антиген и связывает лиганд и затем под влиянием стимулирующих и костимулирующих сигналов активируется и пролиферирует. В-лимфоцит додифференцируется в лимфоидных органах в плазматические клетки, вырабатывающие специфичные к антигену антитела. Антителообразование происходит в том же лимфоидном органе, либо плазматические клетки мигрируют в костный мозг, где происходят те же самые процессы. Сенситивизированные Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, мигрируют в очаг поражения в ткани (выходят из крови), где разрушают инфицированные клетки, либо выделяют цитокины, вовлекающие в эту деструкцию макрофаги, эозинофилы, нормальные киллеры и другие лейкоциты.

## ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

- Началом процесса служит проникновение антигена во внутреннюю среду организма. В природе это происходит при повреждении покровных тканей. При этом в них выделяются определённые вещества (стресс-протеины, белки теплового шока, цитокины кератиноцитов и клеток соединительной ткани) — медиаторы воспа-

ления, которые и «подготавливают почву» для развития адаптивного иммунного ответа (если это потребуется). Попадание антигена без значимого нарушения целостности покровов сразу во внутреннюю среду — событие редкое. Чаще это происходит при искусственных вмешательствах, например при парентеральном введении веществ.

- **Врождённые защитные реакции на антигены направлены на предотвращение проникновения антигенов глубже покровных тканей. В первую очередь это сосудистые реакции: расширение сосудов микроциркуляторного русла, повышенный выпот из сосудов в ткани плазмы или сыворотки (соответственно, и всех сывороточных неспецифических противои инфекционных факторов) и экстравазация лейкоцитов (в первую очередь фагоцитов-нейтрофилов). Локальный отёк препятствует проникновению антигенов в системную циркуляцию.**
  - Проникший в покровы патоген поглощают ДК и/или макрофаги при помощи эндоцитоза (чаще всего — фагоцитоза). И те, и другие — профессиональные АПК, однако ДК обладают особыми свойствами и мигрируют из покровов (вместе с антигенами) в региональные лимфоидные органы. ДК процессируют антигены, проходят этапы созревания, экспрессируют на мембране комплексы пептидов с молекулами МНС-II и необходимые корцепторные молекулы, с помощью которых они могут эффективно взаимодействовать с Т-лимфоцитами в Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов.
  - Кроме АПК в покровных тканях с антигенами контактируют внутриэпителиальные лимфоциты, среди которых много  $\gamma\delta$ Т-клеток, распознающих непептидные антигены без предварительной презентации АПК. Под покровными тканями в плевральной и брюшной полостях присутствуют В1-лимфоциты, продуцирующие антитела с широкой перекрёстной реактивностью, специфичные в основном к распространённым бактериальным антигенам и аутоантигенам.
  - Не «перехваченный» в барьерных тканях антиген может поступить непосредственно в системную циркуляцию. Тем не менее иммунный ответ на него ещё может развиваться, поскольку АПК (ДК и макрофаги) присутствуют и в синусоидах селезёнки, через которую проходит весь объём крови.
- **В Т-зависимых зонах лимфатических узлов ДК презентуют антигены (в комплексе с МНС-II) интенсивно рециркулирую-**

шим Т-лимфоцитам, как бы проверяя их специфичность. Среди Т-клеток рано или поздно встретится лимфоцит, несущий рецептор, специфичный к данному антигену. Если при этом состоятся все необходимые и достаточные корцепторные взаимодействия с АПК, Т-лимфоцит получит активационный сигнал, что и станет началом собственно антигенспецифичного иммунного ответа.

- **Двойное распознавание** — процесс распознавания фрагментов пептидного антигена, в комплексе с молекулами МНС-I ( $CD8^+$  ЦТЛ) или МНС-II ( $CD4^+$  Т-хелпером). При этом Т-лимфоциты инициируют иммунный ответ против чужеродного антигена, презентированного АПК в комплексе со «своими» молекулами МНС-II или против клеток собственного организма, несущих вирусные или изменённые свои пептиды в комплексе с МНС-I.
- Распознавший антиген Т-лимфоцит начинает **пролиферировать и дифференцироваться**. В результате образуется клон дифференцированных антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Такие Т-клетки называют **лимфоцитами-эффекторами**. В процессе дифференцировки Т-лимфоциты экспрессируют в надлежащем количестве мембранные молекулы и секретируют цитокины, необходимые для взаимодействия с В-лимфоцитами, лейкоцитами или для атаки клеток-мишеней.
- В Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов происходит взаимодействие активированных антигеном Т-лимфоцитов с активированными антигеном В-лимфоцитами.
- Провзаимодействовавшие с антигеном и с Т-клетками В-лимфоциты мигрируют в зону лимфоидного фолликула, где **пролиферируют и дифференцируются** в антителопродуценты — плазматические клетки.
  - Часть плазматических клеток остается в лимфатическом узле. Секретируемые ими антитела в значительном количестве связываются рецепторами для Fc-фрагмента антител (FcR) ФДК и в таком виде способны в течение продолжительного времени удерживать антиген в лимфоидном фолликуле.
  - Остальные плазматические клетки уходят из фолликулов лимфоидных органов и мигрируют преимущественно в костный мозг или слизистые оболочки, где и осуществляют массовое образование антител, секретируя их в кровь или во внешнюю среду.

- Активированные Т-лимфоциты (ЦТЛ, Th1, Th2) выходят из региональных лимфатических узлов через эфферентные лимфатические сосуды, попадают в системную циркуляцию, а оттуда — в очаг воспаления в месте проникновения или диссеминации патогена.
- Если Т-лимфоциты в очаге воспаления находят и связывают специфичный антиген, они начинают усиленно синтезировать и секретировать эффекторные молекулы — цитотоксины (ЦТЛ), непосредственно вызывающие гибель клеток-мишеней, или цитокины (Th1 или Th2), вовлекающие в деструкцию антигена другие лейкоциты (макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, нейтрофилы), в том числе различные популяции лимфоцитов.
- В конечной фазе иммунного ответа связанный антиген подвергается фагоцитозу и последующему разрушению гидролитическими ферментами, кислородными радикалами и радикалами оксида азота до мелких метаболитов, выводимых из организма через почки и пищеварительный тракт.
- Если санация организма от патогена/антигена завершается успешно — первый результат достигнут. После этого в норме происходит остановка продуктивного иммунного ответа — так называемая супрессия.
- Вторым результатом адаптивной иммунной реакции — формирование иммунной памяти. По современным представлениям лимфоцитами иммунной памяти становится незначительная часть покоящихся лимфоцитов (вероятно, единицы процентов), экспрессирующих особые ингибирующие активацию молекулярные структуры.

На рис. 4-2 представлена временная динамика иммунного ответа в различных проявлениях и с разными результатами.

## МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК В ХОДЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

При развитии иммунного ответа разные клетки взаимодействуют друг с другом. Известны как минимум 2 механизма такого взаимодействия:

- **межклеточная адгезия (контактное взаимодействие)** — мембранные молекулы одной клетки комплементарно связываются с мембранными молекулами другой клетки, что приводит к образованию межклеточного контакта;



Рис. 4-2. Временная динамика проявлений адаптивной иммунной защиты при инфекции

- **взаимодействие при помощи медиаторов** — клетка секретирует особые растворимые молекулы (медиаторы), рецепторы к которым присутствуют на мембранах других клеток. При связывании рецептора с лигандом реализуется тот или иной биологический эффект. Медиаторы, участвующие в развитии иммунного ответа, называют цитокинами и хемокинами.

### Молекулы межклеточной адгезии

К молекулам межклеточной адгезии относят селектины, адрессины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов и ряд других.

- **Селектины** — трансмембранные белки на поверхности лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. Общим для них является наличие во внеклеточной части лектиноподобного домена, способного комплементарно связывать сахара.
- **Адрессины** — муциноподобные молекулы на мембране эндотелиоцитов — лиганды для селектинов. Селектины и адрессины обеспечивают селективную адгезию клеток к стенке сосуда, необходимую для их экстравазации и дальнейшего проникновения в очаг поражения.
- **Интегрины** — гетеродимерные белки, состоящие из крупной  $\alpha$ -цепи и меньшей по размеру  $\beta$ -цепи.



- **LFA-1** (*Lymphocyte Function-Associated antigen* — антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов) — наиболее важный интегрин для активации любого Т-лимфоцита. Антитела к LFA-1 способны блокировать активацию как наивных, так и покоящихся Т-клеток. Однако анализ врождённых генетических дефектов молекул адгезии показывает, что другие интегрины (например, CD2) способны компенсировать отсутствие LFA-1.
- **VLA** (*Very Late Activation antigens* — очень поздние антигены активации). Эти интегрины экспрессируются Т-лимфоцитами на 2–4-е сутки после активации и имеют наибольшее функциональное значение для проникновения уже стимулированной Т-клетки в очаг воспаления, где ей надлежит организовать элиминацию антигена.
- **ICAM** (*InterCellular Adhesion Molecules* — молекулы межклеточной адгезии) относят к суперсемейству иммуноглобулинов.
  - Взаимодействие молекул адгезии LFA-3 и ICAM-1 на клетках эпителия тимуса с комплементарными им молекулами CD2 и LFA-1 на тимоцитах необходимо для удержания последних в тимусе в процессе их дифференцировки.
  - Наивные Т-лимфоциты в Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов взаимодействуют с АПК при помощи LFA-1, CD2 и ICAM-3 на Т-клетках и ICAM-1, ICAM-2, LFA-1 и LFA-3 на АПК. Этого взаимодействия достаточно для запуска пролиферации распознавших антиген Т-лимфоцитов и дифференцировки их в лимфоциты-эффекторы.

Данные по отдельным молекулам адгезии приведены в табл. 4-1.

Таблица 4-1. Молекулы адгезии клеток

Молекула	Экспрессирующие клетки	Лиганды
<b>Селектины (начинают взаимодействие между лейкоцитом и другими клетками)</b>		
L-селектин (CD62L)	Наивные лимфоциты, некоторые лимфоциты памяти, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы	Углеводы
P-селектин (CD62P)	Активированный эндотелий, тромбоциты	PSGL-1
E-селектин (CD62E)	Активированный эндотелий	Сиалил-Lewisx, PSGL-1

Окончание табл. 4-1

Молекула	Экспрессирующие клетки	Лиганды
<b>Муциноподобные сосудистые адрессины (связывают L-селектин при инициации взаимодействия лейкоцита с другими клетками)</b>		
CD34	Эндотелий, СКК	L-селектин
GlyCAM-1	Высокий эндотелий венул	L-селектин
MadCAM-1	Эндотелий венул в слизистых оболочках	L-селектин, $\alpha 4\beta 7$ -интегрин
<b>Интегрины (связывают молекулы адгезии на клетках и молекулы внеклеточного матрикса)</b>		
$\alpha L\beta 2$ (LFA-1; CD11a/CD18)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, нейтрофилы	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3
$\alpha M\beta 2$ (Mac-1; CR3; CD11b/CD18)	Нейтрофилы, моноциты, макрофаги	ICAM-1, ICAM-2, iC3b, фибронектин
$\alpha X\beta 2$ (CR4; CD11c/CD18)	Дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы	ICAM-1, iC3b, фибронектин
$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4; CD49d/CD29)	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	VCAM-1, MadCAM-1
$\alpha 5\beta 1$ (VLA-5; CD49e/CD29)	Моноциты, макрофаги	Фибронектин
$\alpha 4\beta 7$ (CD49d/ $\beta 7$ )	Лимфоциты	MadCAM-1
$\alpha E\beta 7$ (CD103/ $\beta 7$ )	Внутриэпителиальные лимфоциты	E-кадгерин
<b>Суперсемейство иммуноглобулинов. Лиганды для интегринов</b>		
CD2 (LFA-2)	Т-лимфоциты	LFA-3
ICAM-1 (CD54)	Лимфоциты, дендритные клетки, активированный эндотелий	LFA-1, Mac-1
ICAM-2 (CD102)	«Спокойный» эндотелий, дендритные клетки	LFA-1
ICAM-3 (CD50)	Лимфоциты	LFA-1
LFA-3 (CD58)	Лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки	CD2
VCAM-1 (CD106)	Активированный эндотелий	VLA-4

## Цитокины

Взаимодействия, опосредованные цитокинами, более динамичны и оперативны, чем адгезивные. Для цитокинов характерны общие свойства.

- Разные типы клеток могут продуцировать одинаковые цитокины и экспрессировать рецепторы для них.
- Действие цитокинов избыточно. С одной стороны, разные цитокины могут вызывать внешне одинаковые реакции клеток, с другой — каждый цитокин индуцирует в разных клетках разные биологические эффекты.
- В подавляющем большинстве случаев цитокины — близкодействующие медиаторы, обуславливающие локальные взаимодействия клеток в очагах развития процессов в тканях.
  - В зависимости от клетки-мишени выделяют **аутокринные эффекты** (действуют на саму клетку, секретировавшую цитокин) и **паракринные эффекты** (действуют на другие рядом расположенные клетки) цитокинов.
  - **Эндокринные** (дистантные, или системные) эффекты проявляются, когда цитокин достигает клетки-мишени, циркулируя с кровью. У здоровых людей в крови обычно удаётся обнаружить множество разных цитокинов, включая интерфероны, но в концентрациях, не превышающих несколько пикограмм ( $10^{-12}$  г) в 1 мл. Системное действие выявлено в основном для четырёх цитокинов: ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и М-CSF, например при тяжёлой патологии типа септического шока, и опосредовано через гипоталамус и печень.
- Большинство цитокинов не депонируются в клетках, а синтезируются импульсно — «по запросу». Этот процесс начинается с транскрипции мРНК с соответствующего гена цитокина. Тем не менее небольшие количества ФНО $\alpha$  или других цитокинов могут депонироваться в гранулах нейтрофилов, тромбоцитов и тучных клеток.
- Матричная РНК цитокинов очень короткоживущая, что объясняет транзитный характер их продукции клеткой: они вырабатываются непродолжительное время после получения «запроса» на их образование.
- Для действия цитокинов характерна каскадность, выражающаяся в том, что под влиянием одного цитокина клетка может начать вырабатывать другие цитокины (или тот же самый). Это приводит к усилению биологических эффектов.

- Каскад цитокинов саморегулируется: клетка, начавшая продуцировать активационные цитокины, через несколько часов или суток переключается на синтез супрессорных цитокинов и/или экспрессирует ингибиторные рецепторы либо рецепторы для сигналов к апоптозу.

По функциональному назначению выделяют 5 основных групп цитокинов (подробнее см. табл. 4-2).

**Группа 1. Гемопоэтические цитокины** регулируют пролиферацию и дифференцировку всех клеток кроветворной системы. К ним относят колониестимулирующие факторы — CSF (*Colony Stimulating Factors*): GM-CSF, M-CSF, G-CSF, эритропоэтин, тромбопоэтин, ИЛ-3 (мульти-CSF), ИЛ-5 (CSF для эозинофилов), ИЛ-7 (CSF для лимфоцитов), фактор стволовых клеток — SCF (*Stem Cell Factor*, его второе название «*c-kit*-лиганд»). К гемопоэтинам относят и ИЛ-1 $\alpha$  под вторым названием — гемопоэтин-1, так как он поддерживает рост самых ранних клеток-предшественников кроветворения. Негативные регуляторы гемопоэза — ФНО $\alpha$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ). Хемокин МIP $\alpha$  ингибирует ранние клетки-предшественники гемопоэза.

В процессе гемопоэза цитокины выступают в качестве факторов выживания и роста дифференцирующихся клеток-предшественников и их потомков, но не являются дифференцировочными факторами. Один и тот же цитокин может действовать на разных уровнях и в разных рядах дифференцировки. В миелоидном ряду проявляется правило, согласно которому влияние цитокинов (например, ИЛ-3, GM-CSF), действующих на ранних этапах развития клеток, сохраняется на поздних этапах развития, когда к «ранним» цитокинам присоединяются более специализированные факторы (такие, как G-CSF, M-CSF). В лимфоидном ряду первоначальное преобладание эффекта SCF постепенно замещается универсальным действием ИЛ-7, а на поздних этапах доминирующими наряду с ИЛ-7 становятся линейно-специфические факторы. На рис. 4-3 цитокины, контролирующие рост и выживание гемопоэтических клеток, показаны около стрелок, указывающих направление дифференцировки клеток-предшественников. Подробнее о функциях ИЛ-15, BAFF и Flt3L см. в табл. 4-2.

**Группа 2. Первичные провоспалительные цитокины** (цитокины врождённого иммунитета) — ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-6. Они чрезвычайно плейотропны и действуют на клетки близлежащих тканей. Их продуцируют главным образом макрофаги и ДК покровных структур в очаге внедрения патогена. ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  действуют преимущественно

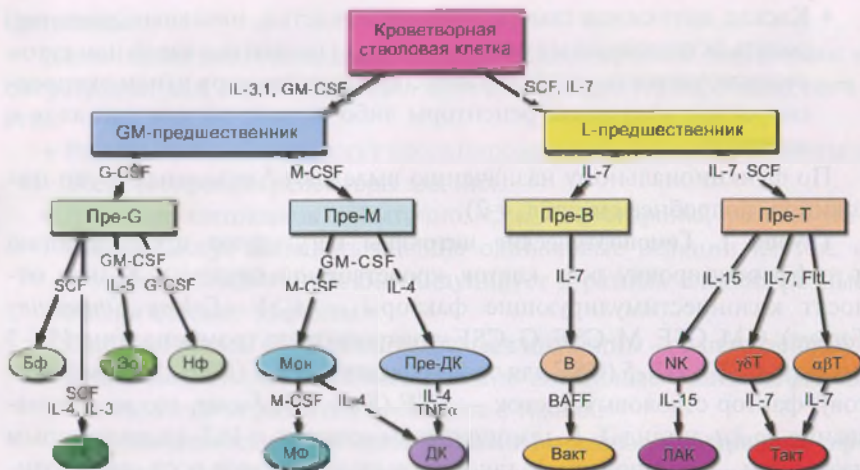


Рис. 4-3. Цитокиновый контроль гемопоэза. Обозначения: Бф — базофил; Эо — эозинофил; Нф — нейтрофил; Мон — моноцит; МФ — макрофаг; ТК — тучная клетка; ЛАК — лимфокин-активированный киллер; Вакт, Такт — активированные формы В- и Т-клеток соответственно; GM-предшественник — предшественник нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и ДК; пре-G — предшественник нейтрофильных гранулоцитов; пре-M — предшественник моноцитов/макрофагов; L-предшественник — предшественник лимфоцитов; Flt3L — *Fms-like tyrosinekinase*

локально (если нет септического заражения крови), а ИЛ-6 индуцирует биосинтез белков острой фазы в печени.

**Группа 3. Иммунорегуляторные цитокины** регулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и НК-клеток в периферических лимфоидных органах и тканях. В первую очередь их продуцируют активированные профессиональные АПК (макрофаги и ДК) и сами лимфоциты. К этой группе относят ИЛ-2 (митоген для лимфоцитов), ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФН $\gamma$ .

**Группа 4. Цитокины — медиаторы воспаления** являются продуктами активированных Т-лимфоцитов и вызывают активацию лейкоцитов «общевоспалительного назначения»: ИФН $\gamma$  (активатор макрофагов и НК-клеток), ИЛ-5 (стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, а также индуцирует и активирует эозинофилы); лимфотоксины (активаторы нейтрофилов), в частности лимфотоксин- $\alpha$  (ФНО $\beta$ , по новой номенклатуре LT $\alpha$ ), обеспечивающий образование воспалительных гранулем *in vivo*.

**Группа 5. Противовоспалительные (иммуносупрессорные) цитокины.** К ним относят ИЛ-10 (продуцируемый макрофагами и ингибирующий макрофаги) и ТФРβ (продуцируемый активированными CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и ингибирующий дальнейшую пролиферацию лимфоцитов). Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 — цитокины, ингибирующие макрофаги, а также в некоторых процессах выступающие в качестве противовоспалительных.

В табл. 4-2 приведена краткая характеристика некоторых цитокинов.

### Хемокины

Среди цитокинов особое значение для иммуногенеза и модуляции воспаления имеют хемокины — небольшие (66–76 аминокислотных остатков) секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Кроме того, большинство хемокинов поддерживает ангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани — регенерацию. В настоящее время известно не менее 50 хемокинов, в том числе многие факторы хемотаксиса моноцитов и ИЛ-8. Считают, что при определённых условиях любая клетка организма продуцирует те или иные хемокины. Эти молекулы способны связываться не только со своими лигандами на мембране клетки-мишени, но и с молекулами межклеточного матрикса, создавая в нём градиент концентрации по мере приближения к клетке-продуценту хемокина.

Эти хемоаттрактанты имеют структурное сходство, в том числе в расположении остатков цистеина, образующих дисульфидные мостики. На основании расположения первых двух цистеиновых остатков выделяют 4 семейства хемокинов: CC, CXC, C и CX<sub>2</sub>C.

В табл. 4-3 приведена краткая характеристика некоторых известных на сегодняшний день хемокинов.

Таблица 4-2. Функции цитокинов

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки, В-лимфоциты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов	Клетки сосудистой системы, гипоталамуса, печени	Вызывает воспалительные сосудистые реакции, повышение температуры тела, индукцию секреции белков острой фазы
ИЛ-2	Т-лимфоциты	Лимфоциты	Стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. может вызывать индуцированную активацией смерть клеток (AICD)
ИЛ-3	Т-лимфоциты, кератиноциты, НК-клетки, моноциты, тучные клетки, эндотелиальные клетки	Макрофаги, мегакариоциты, эозинофилы, тучные клетки, СКК	Множественный колониестимулирующий фактор. Направляет дифференцировку СКК в сторону миелоидного ряда, стимулирует пролиферацию всех клеток миелоидного ряда
ИЛ-4	Th2-лимфоциты, тучные клетки	В- и CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	Стимуляция пролиферации тимоцитов и их дифференцировки в Th2-лимфоциты, стимуляция экспрессии МНС-II в В-лимфоцитах и переключение класса иммуноглобулинов на IgG1 и IgE
ИЛ-5	Th2-лимфоциты, тучные клетки	Эозинофилы, В-лимфоциты (у мышей)	Дифференцировка и активация эозинофилов, стимуляция пролиферации В-лимфоцитов и переключение класса иммуноглобулинов на IgA

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-6	Макрофаги, эндотелиальные клетки и многие другие типы нормальных и опухолевых клеток	Гепатоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки, CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, моноциты	Индукция секреции белков острой фазы, дифференцировка и выживание В-клеток, активация Т-лимфоцитов и дифференцировка их в Th17-клетки
ИЛ-7	Строма тимуса и костного мозга, эпителиальные клетки кишечника	Предшественники В-лимфоцитов, Т-лимфоциты, мегакариоциты, НК-клетки, моноциты	Направляет дифференцировку СКК в сторону лимфоидного ряда, стимулирует пролиферацию про-В-, пре-В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, инициирует процесс VDJ-рекомбинации TCR, стимулирует выработку воспалительных цитокинов моноцитами
ИЛ-8 (хемокин CXCL8)	Моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки	Нейтрофилы, наивные Т-лимфоциты	Вызывает мобилизацию, активацию и дегрануляцию нейтрофилов, а также ангиогенез и хемотаксис лимфоцитов
ИЛ-9	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th9)	Тимоциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки	Стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз тимоцитов, стимулирует переключение классов антител на IgG1 и IgE. участвует в развитии аллергического воспаления
ИЛ-10	CD4 <sup>+</sup> Т- и В-лимфоциты, цитотоксические Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки AIDS-лимфомы ( <i>AIDS – Acquired ImmunoDeficiency Syndrome</i> )	Th1, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки	Стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и экспрессию ими МНС-II, стимулирует пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, снижает экспрессию МНС-II и продукцию цитокинов макрофагами, моноцитами и дендритными клетками, ингибирует секрецию Th1-цитокинов



Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-11	Строма костного мозга	В-лимфоциты, гепатоциты, мегакариоциты, адипоциты	Индукцирует секрецию белков острой фазы, стимулирует пролиферацию клеток-предшественников мегакариоцитов и эритроцитов, ингибирует дифференциацию адипоцитов
ИЛ-12	В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки	NK-клетки, CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (Th1 и Th2)	Вызывает дифференцировку Th1-клеток, ингибирует развитие Th2-лимфоцитов, стимулирует секрецию цитокинов Th1-лимфоцитами (ФНОβ и ИФНγ) и NK-клетками (ФНОα), усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и ЦТЛ, участвует в аутоиммунном воспалении
ИЛ-13	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты (у мышей Th2-лимфоциты), тучные клетки	Макрофаги, В-лимфоциты, эпителиальные клетки кишечника	Подавляет активность макрофагов и секрецию ими провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывает пролиферацию и дифференцировку активированных В-лимфоцитов, стимулирует переключение классов антител на IgG1 и IgE, стимулирует сокращение гладких мышц кишечника и выработку слизи эпителиальными клетками, что способствует удалению гельминтов, выступает в роли медиатора аллергического воспаления
ИЛ-14	Т-лимфоциты, клетки некоторых В-лимфоцитарных опухолей	В-лимфоциты	Контролирует рост и пролиферацию как нормальных, так и опухолевых В-лимфоцитов

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-15	Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки	Т-лимфоциты	Важен для противоопухолевого иммунитета, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, вместе с ИЛ-2 регулирует баланс и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, активирует НК-клетки
ИЛ-16	CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, эозинофилы	Хемоаттрактант и активатор для клеток, экспрессирующих CD4 <sup>+</sup> : Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, эозинофилов; ингибирует репликацию вируса иммунодефицита человека, участвует в развитии хронического воспаления
ИЛ-17	Т-лимфоциты (Th17)	Эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты	Стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов эпителиальными и эндотелиальными клетками, фибробластами; стимулирует ангиогенез; участвует в развитии аутоиммунного и аллергического воспаления
ИЛ-18	Макрофаги, дендритные клетки, эпителиальные клетки	Th1, НК-клетки, В-лимфоциты	Воспалительный цитокин, вызывающий активацию клеточного иммунного ответа, стимулирует секрецию ИФН $\gamma$ Т-лимфоцитами и НК-клетками, усиливает продукцию IgG2a В-лимфоцитами, стимулирует ангиогенез
ИЛ-19	Активированные моноциты	Кератиноциты, Т-лимфоциты	Гомолог ИЛ-10, вызывает сдвиг баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th2, активирует кератиноциты

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-20	Активированные кератиноциты, моноциты	Кератиноциты	Гомолог ИЛ-10, аутокринный фактор кератиноцитов, вызывающий их пролиферацию и дифференцировку; участвует в развитии воспалительных процессов в коже
ИЛ-21	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	НК-клетки, ЦТЛ, В-лимфоциты	Стимулирует пролиферацию стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов, вызывает активацию В-лимфоцитов, стимулирует секрецию ИФН $\gamma$ НК-клетками, участвует в развитии аутоиммунного воспаления
ИЛ-22	Т-лимфоциты, тучные клетки	Печень, Th2-лимфоциты	Воспалительный цитокин, индуцирующий секрецию белков острой фазы; ингибирует секрецию ИЛ-4 Th2-лимфоцитами
ИЛ-23	Активированные дендритные клетки	Т-лимфоциты памяти	Стимулирует секрецию ИФН $\gamma$ Т-лимфоцитами, вместе с ТФР $\beta$ и ИЛ-6 инициирует дифференцировку Th17-клеток
ИЛ-24	Моноциты, макрофаги, Th2-лимфоциты	Эндотелиальные клетки	Гомолог ИЛ-10, обладает противоопухолевой активностью за счёт подавления ангиогенеза и индукции апоптоза в опухолях
ИЛ-25	Th2-лимфоциты, тучные клетки	Th2-лимфоциты	Индукцирует секрецию цитокинов Th2-лимфоцитами — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, что, в свою очередь, приводит к активации эозинофилов

Цитокины	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-26	Т-лимфоциты	Эндотелиальные клетки	Усиливает секрецию ИЛ-8 и ИЛ-10 эндотелиальными клетками
ИЛ-27	Активированные АПК	CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты	Пролиферация наивных CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов, стимуляция образования ИФН $\gamma$ , синергизм с ИЛ-12
ИЛ-28, 28b (ИФН- $\lambda$ 2, ИФН- $\lambda$ 3)	Моноциты, макрофаги	—	Интерферон типа III с противовирусной активностью
ИЛ-29 (ИФН- $\lambda$ 1)	Моноциты, макрофаги	—	Интерферон типа III с противовирусной активностью
ИЛ-31	Th2-лимфоциты	Моноциты, эпителиальные клетки, кератиноциты	Провоспалительный цитокин, индуцирующий секрецию других провоспалительных цитокинов в коже
ИЛ-32	Т-лимфоциты в состоянии апоптоза, эпителиальные клетки, НК-клетки	Макрофаги, моноциты, НК-клетки	Индукцирует экспрессию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами
ИЛ-33	Эндотелиальные клетки	Th2-лимфоциты	Стимулирует Th2-лимфоциты к продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13
ИЛ-34	Экспрессируется в селезенке, коже, мозге	Макрофаги, моноциты	Стимулирует пролиферацию и выживание моноцитов и макрофагов посредством взаимодействия с рецептором для CSF-1

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИЛ-35	Treg (Foxp3 <sup>+</sup> )	Treg, Th17-клетки	Противовоспалительный цитокин, стимулирующий наработку Treg-лимфоцитов и подавляющий дифференцировку Th17-клеток
ИЛ-36α (IL-1F6)	Моноциты, Т- и В-лимфоциты	Кератиноциты и макрофаги	Член семейства ИЛ-1. Активирует внутриклеточные процессы, опосредованные через NF-κB и MAPK
ИЛ-36β (IL-1F8)	Моноциты и В-лимфоциты	Кератиноциты и макрофаги	Член семейства ИЛ-1. Активирует внутриклеточные процессы, опосредованные через NF-κB и MAPK
ИЛ-36γ (IL-1F9)	Кератиноциты, клетки Лангерганса, париетальные и зимогенные клетки желудка	Кератиноциты	Член семейства ИЛ-1. Активирует внутриклеточные процессы, опосредованные через NF-κB и MAPK
ИЛ-36RN (IL-1F5)	Кератиноциты, клетки Лангерганса, париетальные и зимогенные клетки желудка	Кератиноциты	Член семейства ИЛ-1. Специфически ингибирует активационные эффекты, вызванные ИЛ-36α или ИЛ-36γ
ИФНα	Макрофаги, дендритные клетки	NK-клетки	Интерферон типа I с противовирусным эффектом; усиливает экспрессию MHC-I, активирует NK-клетки
ИФНβ	Фибробласты	NK-клетки	Интерферон типа I с противовирусным эффектом; усиливает экспрессию MHC-I, активирует NK-клетки

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
ИФН $\gamma$	Th1-, NK-, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, В-лимфоциты	Моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, Th2-лимфоциты	Интерферон типа II с противовирусным и противоопухолевым эффектом; активирует макрофаги, стимулирует АПК, усиливая экспрессию МНС-I и МНС-II; стимулирует переключение классов антител на IgG2a, подавляет активность Th2-лимфоцитов, подавляет ангиогенез
GM-CSF	Фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, клетки миелолейкозов	СКК, клетки миелоидного ряда, эндотелиальные клетки	Стимулирует пролиферацию предшественников гранулоцитов и моноцитов. Служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, вызывает созревание дендритных клеток, индуцирует экспрессию CD11a и CD11c
G-CSF	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки миелолейкозов	СКК, гранулоциты, клетки плаценты	Стимулирует пролиферацию предшественников гранулоцитов
M-CSF	Моноциты, гранулоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки	СКК, моноциты, гранулоциты, клетки плаценты	Стимулирует пролиферацию предшественников моноцитов, активирует моноциты и макрофаги и вызывает секрецию ими провоспалительных цитокинов
SCF (лиганд c-Kit)	Фибробласты и клетки стромы костного мозга	Стволовые клетки костного мозга	Стимулируют пролиферацию СКК, выступает в роли хемоаттрактанта для клеток, экспрессирующих c-Kit

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
FLT3L (лиганд FLT3)	Фибробласты и клетки стромы костного мозга	Стволовые клетки костного мозга	Дифференцировка и выживание про-В-лимфоцитов в присутствии ИЛ-7, в комбинации с SCF и ИЛ-3 поддерживает размножение в культуре СКК
ФНО $\alpha$ (TNF)*	В основном макрофаги, а также моноциты, NK-, Th1-клетки	Сосудистая система, печень, нейтрофилы и многие другие типы клеток	Вызывает кахексию и воспалительные сосудистые реакции, индуцирует секрецию белков острой фазы, активирует нейтрофилы, вызывает апоптоз многих типов клеток, обладает прямым противоопухолевым действием
ФНО $\beta$ (LT $\alpha$ )*	Th1-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты	Многие типы клеток	Активность сходна с ФНО $\alpha$ , сильное противоопухолевое действие
ТФР $\beta$	Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, многие опухолевые клетки	Многие типы клеток	Подавляет активацию иммунной системы, пролиферацию и эффекторные функции Т-лимфоцитов, ингибирует макрофаги и В-лимфоциты, вызывает переключение класса иммуноглобулинов на IgA; подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, кератиноцитов, фибробластов, гепатоцитов; усиливает продукцию внеклеточного матрикса и снижает выработку протеаз, предотвращает рубцевание
LIF	Эпителий тимуса и строма костного мозга	Макрофаги, моноциты	Вызывает дифференцировку лейкозных клеток в макрофаги, индуцирует секрецию белков острой фазы гепатоцитами

Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
MIF	T-лимфоциты, многие опухолевые клетки	Макрофаги, многие другие клетки	Один из важных цитокинов, модулирующих взаимодействие T-лимфоцитов и макрофагов при развитии гиперчувствительности замедленного типа и клеточного иммунного ответа; вызывает активацию макрофагов и секрецию ими провоспалительных цитокинов; служит нейроэндокринным модулятором и антагонистом глюкокортикоидов; опосредует развитие хронических воспалительных процессов; предотвращает апоптоз опухолевых клеток
BAFF (растворимая форма CD257)	T-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, активированные B-лимфоциты, клетки В-клеточных лейкозов	B-лимфоциты	Фактор активации и дифференцировки B-лимфоцитов, продуцируется аутокринно и стимулирует пролиферацию активированных B-лимфоцитов, клеток хронического лимфолейкоза и множественной миеломы
APRIL	Моноциты и нейтрофилы костного мозга, макрофаги, дендритные клетки и T-лимфоциты	B-лимфоциты	Важен для дифференцировки B-лимфоцитов. Необходим для выживания долгоживущих плазматических клеток в костном мозгу



Цитокин	Клетки-продуценты	Мишени	Эффекты
Онкостатин М	T-лимфоциты, макрофаги, моноциты	Эндотелиальные клетки, моноциты, фибробласты	Цитокин, обладающий про- и противовоспалительным действием, подавляет пролиферацию многих опухолевых клеток; в то же время служит фактором роста для клеток саркомы Капоши, активирует эндотелиальные клетки, стимулируя экспрессию ими селектинов и ИЛ-6, индуцирует секрецию белков острой фазы гепатоцитами, усиливает пролиферацию фибробластов
Остеопонтин	Th1-клетки, остеобласты, многие опухолевые клетки	CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты, эндотелиальные клетки	Участвует в процессах формирования костной ткани, стимулирует секрецию ИЛ-12 и ИФН $\gamma$ в CD4 <sup>+</sup> T-лимфоцитах, вызывает поляризацию иммунного ответа в Th1-сторону, стимулирует ангиогенез, а также миграцию и адгезию многих типов клеток соединительной ткани

\* По новой номенклатуре.

Таблица 4-3. Некоторые хемокины

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
<b>Семейство С</b>			
Лимфотактин (XCL1)	Т-лимфоциты (CD8 <sup>+</sup> >CD4 <sup>+</sup> )	XCRI/тимоциты, NK-клетки	Миграция и дифференцировка лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
SCM-1 (XCL2)	Активированные Т-лимфоциты	XCRI/тимоциты, NK-клетки	Хемотаксис лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
<b>Семейство CXС (ELR<sup>+</sup>)</b>			
GRO $\alpha$ (CXCL1)	Макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные клетки	CXCR2/нейтрофилы	Активация нейтрофилов
GRO $\beta$ (CXCL2)	Моноциты и макрофаги	CXCR2/гранулоциты	Хемотаксис для нейтрофилов и базофилов
GRO $\gamma$ (CXCL3)	Эндотелиальные клетки	CXCR2/моноциты	Миграция и адгезия моноцитов
PF-4 (CXCL4)	Активированные тромбоциты	CXCR3В/нейтрофилы, фибробласты	Активация нейтрофилов, хемотаксис фибробластов; вызывает коагуляцию
ENA-78 (CXCL5)	Эпителиальные клетки, эозинофилы	CXCR2/нейтрофилы	Активация и хемотаксис нейтрофилов, ангиогенез
GCP-2 (CXCL6)	Фибробласты, эндотелиальные клетки	CXCR2/нейтрофилы	Хемотаксис нейтрофилов, ангиогенез; оказывает прямое антибактериальное действие
NAP-2 (CXCL7)	Активированные тромбоциты и моноциты	CXCR2/нейтрофилы, синовиальные клетки	Стимулирует ангиогенез и секрецию плазминогенного активатора синовиальными клетками, активацию и дегрануляцию нейтрофилов

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
ИЛ-8 (CXCL8)	Моноциты, макрофаги, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки	CXCR1, CXCR2/нейтрофилы, наивные Т-лимфоциты	Мобилизация, активация, дегрануляция нейтрофилов, ангиогенез, хемотаксис лимфоцитов
<b>Семейство CXС (ELR<sup>-</sup>)</b>			
MIG (CXCL9)	Эпителиальные клетки, индуцируется ИФН $\gamma$	CXCR3/активированные Т-лимфоциты	Прямое антибактериальное действие, хемотаксис Т-лимфоцитов
IP-10 (CXCL10)	Кератиноциты, моноциты, Т-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки	CXCR3/активированные Th1-лимфоциты, NK-клетки, моноциты	Хемотаксис Т-лимфоцитов и моноцитов, подавление ангиогенеза
I-TAC (CXCL11)	Индукцируется ИФН $\beta$ и ИФН $\gamma$ в моноцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках и астроцитах	CXCR3/активированные Т-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы	Хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и активированных Т-лимфоцитов, а также высвобождение в последних внутриклеточного Ca <sup>2+</sup>
SDF-1 $\alpha/\beta$ (CXCL12)	Клетки стромы кроветворных органов	CXCR4/предшественники гемопоэза (CD34 <sup>+</sup> ), Т-лимфоциты, моноциты	Миграция и хоминг клеток-предшественников; конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CXCR4
BLC (CXCL13)	Дендритные клетки, Т-лимфоциты	CXCR5/B-лимфоциты	Миграция и хоминг В-лимфоцитов в лимфоидные фолликулы
Bolektine (CXCL14)	Клетки молочной железы и почек	Неизвестен/Моноциты и макрофаги	Высокоспецифичный аттрактант для моноцитов
Lungktine (CXCL15)	Эпителий лёгких мыши. У человека пока не найден.	Неизвестен/Нейтрофилы	Специфически рекрутирует нейтрофилы для миграции в лёгкие в случае воспаления

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
CXCL16	Дендритные клетки и макрофаги	CXCR6/T-лимфоциты, NKT	Хемотаксис T-лимфоцитов памяти; конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CXCR6
CXCL17	Эпителий лёгких, желудка и молочной железы	Неизвестен/Моноциты, дендритные клетки	Рекрутирование моноцитов и незрелых дендритных клеток в ткани, регулирует васкуляризацию, оказывает прямое антибактериальное действие
<b>Семейство CC</b>			
I-309 (CCL1)	Активированные T-лимфоциты	CCR8/нейтрофилы, моноциты, NK-клетки, дендритные клетки, незрелые B-лимфоциты	Хемотаксис; конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CCR8
MCP-1 (CCL2)	Моноциты, эндотелиальные клетки	CCR2/моноциты, T-клетки памяти, дендритные клетки	Хемотаксис моноцитов, T-клеток памяти и дендритных клеток в очаг воспаления или инфекции, конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CCR2
MIP-1 $\alpha$ (CCL3)	Моноциты, макрофаги, T-лимфоциты, тучные клетки, фибробласты	CCR1, CCR5/моноциты. CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты, NK-клетки, эозинофилы, дендритные клетки	Активирует продуценты ИФН $\gamma$ , конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CCR5
MIP-1 $\beta$ (CCL4)	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки	CCR5/моноциты, CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты, NK-клетки, дендритные клетки	Индуктирует миграцию моноцитов/макрофагов, активирует CD4 <sup>+</sup> клетки, конкурирует с ВИЧ-1 за связывание с CCR5

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
RANTES (CCL5)	T-лимфоциты, эндотелиальные клетки, тромбоциты	CCR1, CCR3, CCR5/моноциты, T-лимфоциты, NK-клетки, базофилы, эозинофилы, дендритные клетки	Активация T-лимфоцитов, дегрануляция базофилов, поддержание хронического воспаления
MCP-3 (CCL7)	Эндотелиальные, эпителиальные клетки, многие опухоли	CCR1, CCR2, CCR3/моноциты, T-лимфоциты, NK-клетки, базофилы, эозинофилы	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов; оказывает прямое антибактериальное действие
MCP-2 (CCL8)	Эндотелиальные, эпителиальные клетки, многие опухоли	CCR1, CCR2B, CCR5/моноциты, T-лимфоциты, NK-клетки, базофилы, эозинофилы	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов; оказывает прямое антибактериальное действие
Эотаксин (CCL11)	T-лимфоциты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, моноциты	CCR3/эозинофилы, моноциты, T-лимфоциты, базофилы	Поддержание воспаления, аллергические ответы
MCP-5 (CCL12)	Макрофаги, тучные клетки мыши, у человека не найден	CCR2/моноциты, T-лимфоциты, базофилы, эозинофилы и NK-клетки	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов
MCP-4 (CCL13)	Эндотелиальные, эпителиальные клетки	CCR1, CCR2, CCR3/эозинофилы, моноциты, T-лимфоциты, базофилы, моноциты	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов; оказывает прямое антибактериальное действие
HCC-1 (CCL14)	Постоянно экспрессирован во многих тканях	CCR1/моноциты	Активация моноцитов, стимуляция пролиферации CD34 <sup>+</sup> предшественников миелопоэза

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
MIP-1δ (CCL15)	T- и B-лимфоциты, NK-клетки, дендритные клетки, моноциты	CCR1, CCR3/моноциты, T-лимфоциты, остеокласты	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов
HCC-4 (CCL16)	Индуктируется ИЛ-10 в активированных моноцитах; экспрессируется в основном в печени, а также в тимусе и селезенке	CCR1/моноциты, T-лимфоциты	Хемотаксис моноцитов, T-лимфоцитов
TARC (CCL17)	Постоянно экспрессируется в тимусе, дендритные клетки, активированные макрофаги	CCR4, CCR8/T-лимфоциты	Хемотаксис T-лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
DC-CK1 (CCL18)	Альвеолярные макрофаги, дендритные клетки зародышевых центров и T-зависимых зон	Неизвестен/наивные T-лимфоциты, дендритные клетки	Вовлечение наивных лимфоцитов в иммунный ответ, хемотаксис T-лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
MIP-3β (CCL19)	В большом количестве экспрессируется в тимусе и лимфатических узлах	CCR7/T- и B-лимфоциты, дендритные клетки	Регулирует миграцию лимфоцитов в тимус и во вторичные лимфоидные органы; оказывает прямое антибактериальное действие
MIP-3α (CCL20)	Экспрессируется в печени; лимфоциты периферической крови, фибробласты, эпителиальные клетки	CCR6/T-лимфоциты памяти, дендритные клетки	Хемотаксис T-клеток памяти и дендритных клеток в лимфоидные образования слизистых оболочек; оказывает прямое антибактериальное действие

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
6Ck1e (CCL21)	Экспрессирован в основном в лимфатических узлах, селезенке и аппендиксе	CCR7/Т-лимфоциты	Регулирует хемотаксис в лимфатические узлы и адгезию Т-лимфоцитов к высокому эндотелию вен; оказывает прямое антибактериальное действие
MDC (CCL22)	Дендритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги	CCR4/Т-лимфоциты	Хемотаксис Т-лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
MPIF (CCL23)	Моноциты	CCR1/Т-лимфоциты	Хемотаксис покоящихся Т-лимфоцитов, подавление пролиферации предшественников миелопоэза
Эотаксин-2 (CCL24)	Эпителиальные и эндотелиальные клетки	CCR3/Т-лимфоциты, базофилы и эозинофилы	Хемотаксис, дегрануляция базофилов, подавление пролиферации СКК
ТЕСК (CCL25)	Дендритные клетки тимуса	CCR9/timoциты, дендритные клетки, макрофаги	Хемотаксис тимоцитов, дендритных клеток, макрофагов и IgA-продуцирующих В-лимфоцитов; оказывает прямое антибактериальное действие
Эотаксин-3 (CCL26)	Эндотелиальные клетки	CCR3/базофилы и эозинофилы	Хемотаксис эозинофилов и базофилов, активация эозинофилов
СТАСК (CCL27)	Кератиноциты	CCR10/Т-лимфоциты памяти	Миграция Т-лимфоцитов памяти в кожу
МЕС (CCL28)	Эпителиальные клетки	CCR10/Т-лимфоциты	Миграция лимфоцитов в слизистые оболочки; оказывает прямое антибактериальное и антигрибковое действие

Хемокин	Клетки-продуценты	Рецепторы/мишени	Эффекты
<b>Семейство CXXXC (CX3C)</b>			
Фракталкин (CX3CL1)	Моноциты, эндотелиальные клетки, клетки микроглии	CX <sub>3</sub> CR1/Моноциты, Т-лимфоциты, NK-клетки	Адгезия лейкоцитов к эндотелию, поддержание воспаления в мозге

**Примечания**

BLC (*B Lymphocyte Chemoattractant*) — хемоаттрактант В-лимфоцитов.

STACK (*Cutaneous T-cell-Attracting ChemoKine*) — хемокин, привлекающий Т-лимфоциты кожи.

DC-CK1 (*Dendritic Cell-specific chemokine*) — хемокин, специфичный для дендритных клеток.

ELR — триплет глутамат-лейцин-аргинин, который присутствует (+) или отсутствует (-) перед первым инвариантным остатком цистеина.

ENA-78 (*Epithelial-cell-derived Neutrophil Attractant*) — аттрактант нейтрофилов, получаемый из эпителиальных клеток.

GCP-2 (*Granulocyte Chemotactic Protein*) — белок хемотаксиса гранулоцитов.

GRO ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) (*Growth-Related Oncogene*) — онкоген, относящийся к росту.

HCC (*Haemofiltrate CC chemokine*) — CC хемокин из гемофильтрата.

IP-10 (*Interferon- $\gamma$  inducible Protein*) — ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок.

I-TAC (*interferon-Inducible T-cell Alpha Chemoattractant*) — индуцируемый интерфероном Т-клеточный  $\alpha$ -хемоаттрактант.

MCP (*Monocyte Chemoattractant Protein*) — хемоаттрактантный белок для моноцитов.

MDC (*Macrophage-Derived Chemokine*) — хемокин, получаемый из макрофагов.

MEC (*Mammary-Enriched Chemokine*) — хемокин, обогащенный в молочной железе.

MIG (*Monokine induced by Interferon  $\gamma$* ) — монокин, индуцированный интерфероном  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ).

MIP ( $1\alpha$ ;  $1\beta$ ;  $3\alpha$ ;  $3\beta$ ) (*Macrophage Inflammatory Protein*) — макрофагальный воспалительный белок.

MPIF (*Myeloid Progenitor Inhibitory Factor*) — фактор, ингибирующий миелоидные предшественники.

NAP-2 (*Neutrophil-Activating Peptide*) — нейтрофилактивирующий пептид.

PF4 (*Platelet Factor*) — тромбоцитарный фактор.

RANTES (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*) — экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации.

SDF ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) (*Stromal cell-Derived Factor*) — фактор, получаемый из клеток стромы.

TARC (*Thymus and Activation Regulated Chemokine*) — хемокин, регулируемый тимусом и активацией.

TECK (*Thymus-Expressed ChemoKine*) — хемокин, экспрессированный в тимусе.



## Рецепторы для цитокинов и хемокинов

Выделяют несколько семейств рецепторов для цитокинов (рис. 4-4).

- Семейство рецепторов гемопозитических цитокинов представлено гетеродимерными молекулами и включает рецепторы для ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-15; рецептор для GM-CSF; рецептор для эритропоэтина; рецептор для гормона роста. Рецептор для ИЛ-2 существует в трёх формах, различающихся по составу субъединиц, а также по аффинности к ИЛ-2. Тример ИЛ-2R $\beta\gamma$  обладает наибольшей аффинностью, димер ИЛ-2R $\beta\gamma$  — промежуточной и мономер ИЛ-2R $\alpha$  — наименьшей (рис. 4-5).
- Семейство рецепторов интерферонов — гомодимерные трансмембранные молекулы. Помимо собственно рецепторов для интерферонов в семейство входит рецептор для ИЛ-10.
- Семейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR — *Tumor Necrosis Factor Receptor*) включает молекулы, состоящие из одной трансмембранной полипептидной цепи: TNFR-I и TNFR-II, CD40, Fas (CD95), CD30, CD27, рецептор для фактора роста нервов (NGFR).

Путь проведения сигналов от рецепторов цитокинов (рис. 4-6) — самый короткий из известных, что соответствует физиологическим особенностям эффектов цитокинов (очень быстрые, но непродолжительные).

- Как правило, связывание цитокина с рецептором приводит к его ди- или тримеризации. Это вызывает конформационные из-

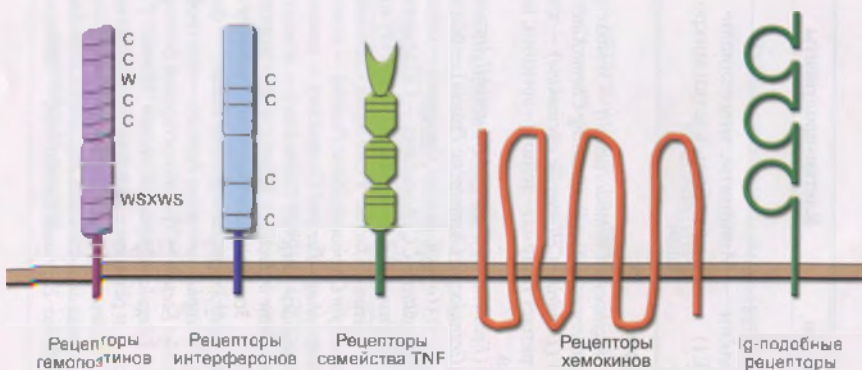
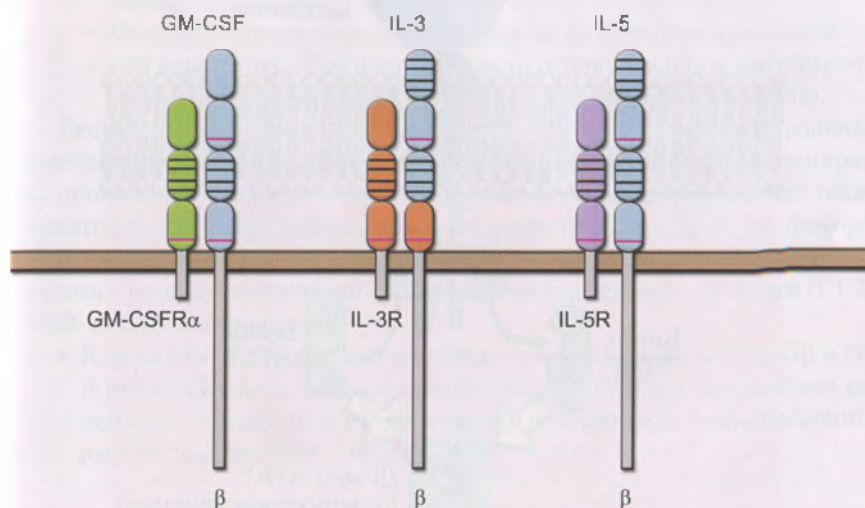


Рис. 4-4. Основные типы цитокиновых рецепторов. Обозначения аминокислотных остатков: С — цистеин, W — триптофан, S — серин, X — любой остаток

Рецепторы для IL-3, IL-5, GM-CSF имеют общую  $\beta$ -цепь (CD131)



Рецепторы для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 имеют общую  $\gamma$ -цепь (CD132)

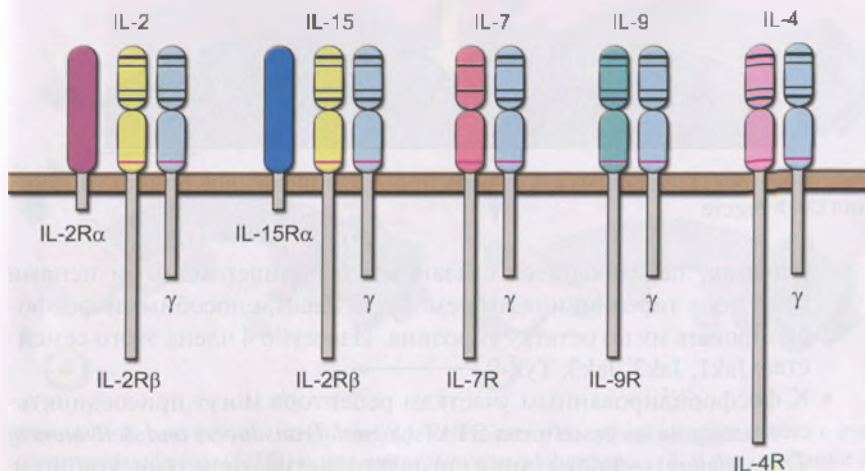


Рис. 4-5. Общие полипептидные цепи цитокиновых рецепторов

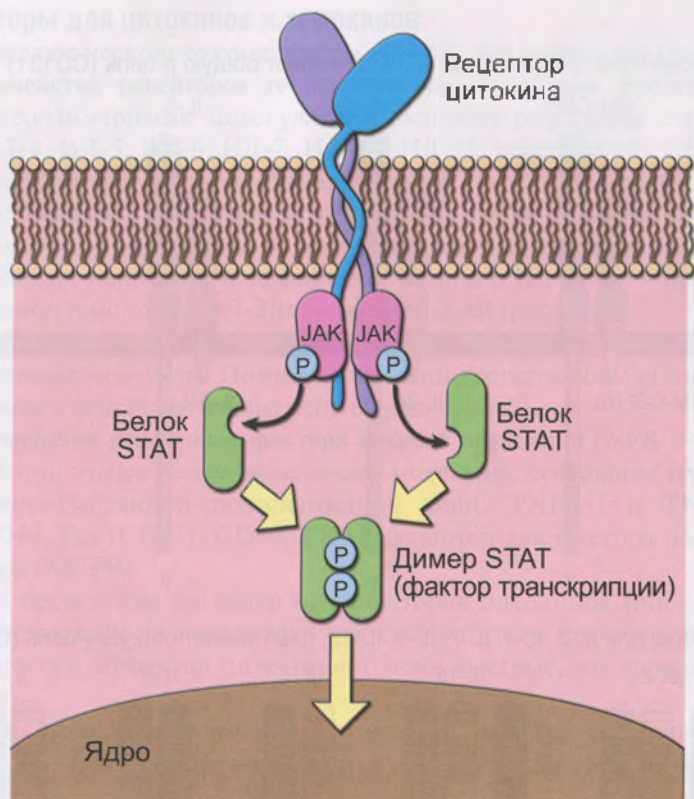


Рис. 4-6. Проведение сигналов от рецепторов для цитокинов (схема). Пояснения см. в тексте

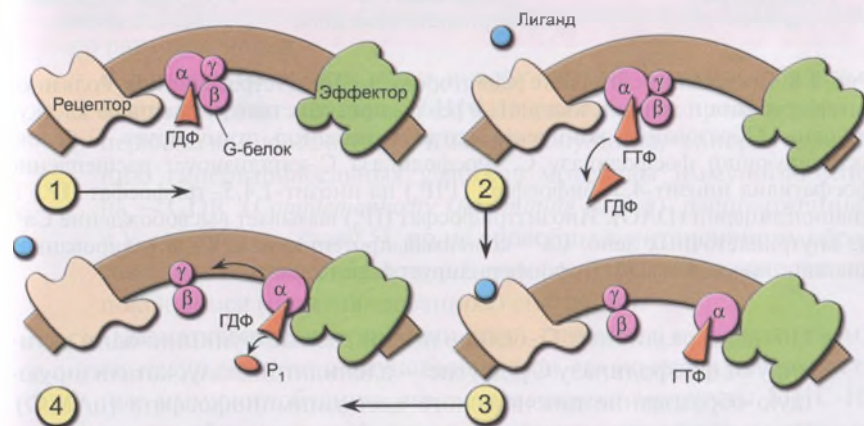
менения, передающиеся связанным с полипептидными цепями рецептора тирозинкиназам семейства **Janus**, способными фосфорилировать их по остатку тирозина. Известно 4 члена этого семейства: *Jak1*, *Jak2*, *Jak3*, *Тук-2*.

- К фосфорилированным участкам рецептора могут присоединяться молекулы из семейства **STAT** (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) — проводники сигналов и активаторы транскрипции. Описано 7 молекул STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6.

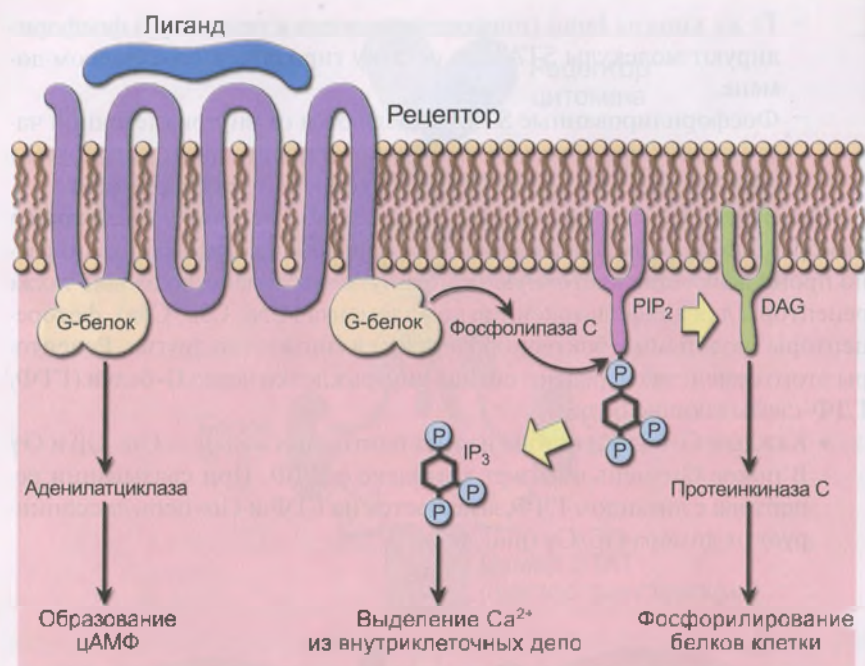
- Те же киназы Janus (присоединившиеся к рецептору) фосфорилируют молекулы STAT по остатку тирозина в N-концевом домене.
- Фосфорилированные STAT отделяются от внутриклеточной части рецептора, образуют гомо- или гетеродимеры и мигрируют в ядро, где связываются с ДНК и активируют транскрипцию.

**Рецепторы для хемокинов** принадлежат к семейству интегральных мембранных белков, содержащих семь спиральных доменов, семикратно пронизывающих клеточную мембрану; в это семейство входят также рецепторы для анафилатоксинов комплемента (C5a, C3a, C4a), фоторецепторы (родопсин и бактериородопсин) и множество других. Рецепторы этого семейства передают сигнал внутрь клетки через **G-белки (ГТФ/ГДФ-связывающие белки)**.

- Каждый G-белок состоит из трёх пептидных цепей —  $G\alpha$ ,  $G\beta$  и  $G\gamma$ . В покое  $G\alpha$ -цепь образует комплекс с ГДФ. При связывании рецептора с лигандом ГДФ замещается на ГТФ и  $G\alpha$ -цепь диссоциирует от димера  $G\beta/\gamma$  (рис. 4-7).



**Рис. 4-7. Белок G:** 1 — выключенное состояние:  $\alpha$ -субъединица связана с гуанозиндифосфатом (ГДФ) и не контактирует с эффектором; 2 — при взаимодействии лиганда с рецептором ГДФ замещается на ГТФ, G-белок активируется; 3 — G-белок диссоциирует, несущая ГТФ  $\alpha$ -субъединица перемещается в мембране, связывается с эффектором и активирует его; 4 —  $\alpha$ -субъединица превращает ГТФ в ГДФ, инактивируется и объединяется с другими субъединицами G-белка



**Рис. 4-8.** Проведение сигналов с рецепторов семейства тетраспанинов. Роль инозиттрифосфата и диацилглицерина в реализации действия лигандов на клетку-мишень. Образование комплекса лиганда–рецептор стимулирует G-белок, активирующий фосфолипазу C. Фосфолипаза C катализирует расщепление фосфатидил инозит-4,5-бифосфата (PIP<sub>2</sub>) на инозит-1,4,5-трифосфат (IP<sub>3</sub>) и диацилглицерин (DAG). Инозиттрифосфат (IP<sub>3</sub>) вызывает высвобождение Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных депо. Ca<sup>2+</sup>-зависимая протеинкиназа C, активированная диацилглицерином (DAG), фосфорилирует белки клетки

- Gα-цепи различных G-белков имеют разные функции: одни активируют фосфолипазу Cγ, другие — аденилатциклазу, катализирующую образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это приводит к разнообразным физиологическим эффектам, реализуемым посредством изменения режима функционирования ионных каналов, активации или блокирования разных биохимических реакций (рис. 4-8).
- Кроме того, Gα-цепь обладает ГТФазной активностью, что позволяет ей вновь объединиться с другими субъединицами G-белка и прекратить проведение сигнала.

## ИММУННАЯ ПАМЯТЬ

Феномен иммунной памяти проявляется в том, что в случае успешной реализации иммунного ответа на патоген при его повторных попаданиях в организм санация осуществляется существенно быстрее и эффективнее, а патоген не успевает вызвать патологический инфекционный процесс. Это состояние известно как **протективный иммунитет**, т.е. иммунитет, защищающий от заболевания.

В основе феномена иммунной памяти лежит следующий факт: часть лимфоцитов (единицы процентов) антигенспецифичного клона, вовлечённого в первый иммунный ответ, «замораживается» и циркулирует в организме в течение неопределённого времени (для разных антигенов время очень различается — вплоть до продолжительности жизни всего организма).

В настоящее время неизвестно, какие именно молекулы и взаимодействия и на каком точно этапе иммуногенеза определяют формирование популяции лимфоцитов памяти. В то же время установлены различия лимфоцитов памяти от других субпопуляций тех же лимфоцитов.

- **В-лимфоциты.** В-лимфоциты памяти отличаются от плазматических клеток (терминальной стадии дифференцировки В-лимфоцитов) по ряду признаков.
  - **В-лимфоциты памяти** несут поверхностные иммуноглобулины, экспрессируют молекулы МНС-II; способны к пролиферации, переключению изотипов иммуноглобулинов, гипермутированию гипервариабельных участков молекулы иммуноглобулина — CDR (*Complementarity Determining Region*), расположенных в V-домене (см. главу 5), но не способны к интенсивному образованию иммуноглобулинов. В-лимфоциты памяти находятся в покое (неактивированном) состоянии.
  - **Плазматические клетки**, напротив, способны к интенсивному синтезу/секреции иммуноглобулинов, но не несут поверхностные иммуноглобулины, не экспрессируют молекулы МНС-II; не способны к пролиферации, переключению между изотипами иммуноглобулинов, гипермутированию CDR V-доменов иммуноглобулинов.
- **Т-лимфоциты памяти** отличаются от зрелых Т-клеток и по частоте встречаемости антигенспецифичных клонов в лимфоидной ткани, и по экспрессии ряда мембранных молекул [LFA-3 (CD58); CD2; LFA-1 (CD11a/CD18); CD44; CD45RO] более чем в 10–100 раз. В отличие от наивных лимфоцитов, Т-клетки памяти испытывают

существенно меньшую потребность в медиаторах воспаления и в костимулирующих сигналах для запуска иммунного ответа на специфический антиген и могут отвечать при минимальных симптомах воспаления или даже при их отсутствии. В то же время naive T-клетки, в отличие от T-лимфоцитов памяти, экспрессируют на поверхности CD45RA и большие количества молекул L-селектина, обеспечивающие хоминг T-лимфоцитов в лимфатические узлы.

## Вакцины

Целью вакцинации является индукция образования клеток памяти, специфичных к возбудителю. Это достигается посредством активации врожденного иммунитета и клонов В- и/или Т-клеточного звена адаптивного иммунитета. Основные проблемы вакцинации состоят в обеспечении безвредности вакцинного препарата при сохранении его иммуногенности. Тенденция заменить природные препараты антигенов (убитые, ослабленные патогены, экстракты активных субстанций) синтетическими препаратами или кодирующими их генами наталкивается на проблемы, связанные с недостаточной силой иммунного сигнала. Разновидности вакцин представлены на рис. 4-9.

Тип вакцины	Характеристика	Примеры
Живые ослабленные	Вирулентность снижена культивированием или пассированием в неадекватных условиях. Эффективны, но сохраняют опасность реверсии	Вакцины против оспы, краснухи, кори, полиомиелита (Сабина), герпеса, БЦЖ
Убитые	Патогены для вакцин убивают различными способами (формалином и т.д.) Меньше эффективны, чем живые	Вакцины против бешенства, тифа, холеры, полиомиелита (Солка), коклюша
Антитоксические	Токсид (инактивированный токсин) в сочетании с адъювантом	Вакцины против дифтерии, столбняка
Синтетические	Синтетический эпитоп конъюгируется с иммуногенным носителем или адъювантом	Вакцины против сальмонеллеза, йерсиниоза, ящура, гриппа
Рекомбинантные	Осуществлены на использовании методов молекулярной генетики. Выделенный ген протективного антигена вводят в безопасный вектор. Гены вирулентности удаляют с сохранением протективных генов и т.д.	Вакцины против гриппа, герпеса, везикулярного стоматита и т.д.
ДНК-вакцины	Плазмиды, содержащая ген протективного антигена, вводится в мышцу, где экспрессируется	Вакцины против гепатита В
Идиотипические	Вместо антигена используют антиидиотипические антитела, воспроизводящие конфигурацию эпитопа	Экспериментальные вакцины
Конъюгированные	Белки инфекционного агента (полученные разными методами) конъюгируются с иммуностимулятором контролируемой структуры	Вакцины против гриппа

Рис. 4-9. Разновидности вакцин

# АНТИГЕНЫ. АНТИТЕЛА. В-ЛИМФОЦИТЫ

## АНТИГЕН

**Антиген** — любая молекула (соединения разной химической природы: пептиды, углеводы, полифосфаты, стероиды), которая потенциально может быть распознана иммунной системой организма как чужеродная («не своя»). Таким образом, антиген — молекула, несущая признаки генетически чужеродной информации. В качестве синонима применяют также термин «иммуноген», подразумевая, что иммуноген (антиген) способен вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование антител и сенсибилизацию — приобретение организмом чувствительности к антигену) присуща не всей молекуле антигена, а только особой её части, которую называют антигенной детерминантой, или эпитопом. У большинства белковых антигенов такую детерминанту образует последовательность из 4—8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных антигенов — 3—6 гексозных остатков. Число детерминант у одного вещества может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее 5, у дифтерийного токсина — минимум 80, у тиреоглобулина — более 40. Различают экзогенные (поступающие в организм извне) и эндогенные антигены (аутоантигены — продукты собственных клеток организма), а также антигены, вызывающие аллергические реакции, — **аллергены**. О разновидностях антигенов см. ниже (Т-зависимые и Т-независимые антигены, суперантигены).

## АНТИТЕЛА

**Антитело** — особый растворимый белок с определённой биохимической структурой — **иммуноглобулин**, который присутствует в сыворотке крови и других биологических жидкостях и предназначен для связывания антигена. В энциклопедическом словаре медицинских терминов



указано следующее определение: антитела («анти» + «тела») — глобулины сыворотки крови человека и животных, образующиеся в ответ на попадание в организм различных антигенов (принадлежащих бактериям, вирусам, белковым токсинам и др.) и специфически взаимодействующие с этими антигенами.

- **Антитела связывают антиген.** Существенным и уникальным свойством антител, отличающим их даже от TCR, служит их способность связывать антиген непосредственно в том виде, в каком он проникает в организм (в нативной конформации). При этом времени на предварительную метаболическую обработку антигена не требуется, поэтому антитела — очень важный фактор безотлагательной защиты организма (например, от сильных ядов, при укусах змей, скорпионов, пчёл и др.).
- **Антитела конкретной специфичности синтезируются исключительно В-лимфоцитами одного клона.** При дифференцировке каждый В-лимфоцит и его дочерние клетки (клон В-лимфоцитов) приобретают способность синтезировать единственный вариант антител с уникальной структурой антигенсвязывающего центра молекулы, т.е. имеет место **клональность биосинтеза иммуноглобулинов.**
- **Множество антител.** В то же время вся совокупность В-лимфоцитов организма способна синтезировать огромное разнообразие антител — около  $10^6$ – $10^9$ . Однако точно установить, сколько разных антигенов потенциально способно связать одно антитело, принципиально невозможно.
- **Имуноглобулины.** Антитела — белки, имеющие глобулярную вторичную структуру, поэтому молекулы этого типа и названы иммуноглобулинами. Антитела принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов (рис. 5-1), куда входят также белки МНС, некоторые молекулы адгезии [LFA-2 (CD2), ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и др. (см. табл. 4-1)], TCR, отдельные рецепторы цитокинов [для ИЛ-1 типов I и II, ИЛ-6, M-CSF, c-kit (CD117)], рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов (Fc $\alpha$ R, Fc $\gamma$ R1, Fc $\gamma$ R2), мембранные молекулы CD3, CD4, CD8, CD80 и др.

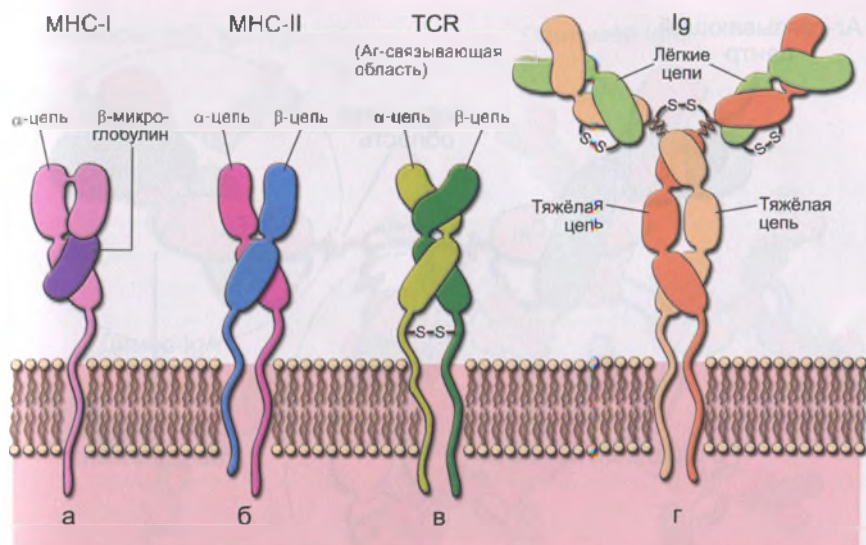
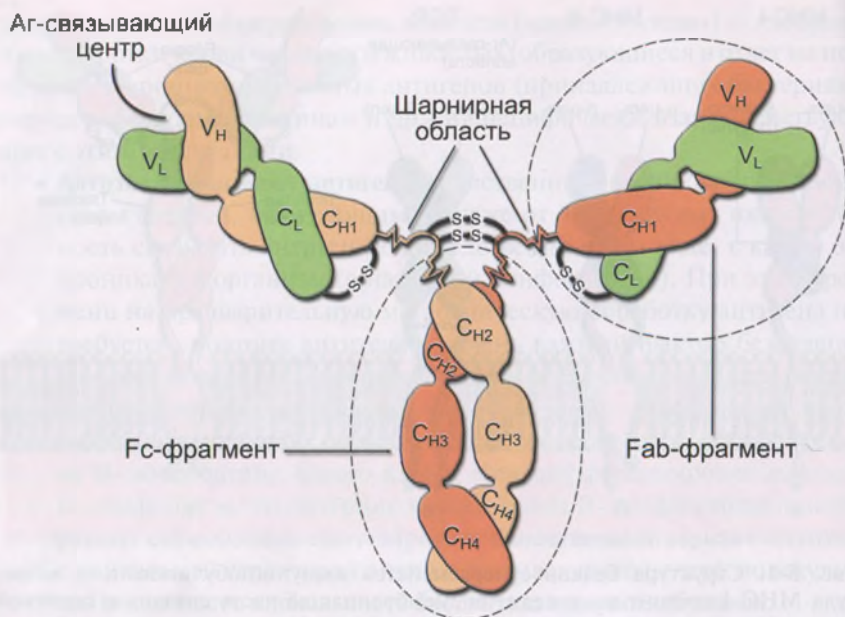


Рис. 5-1. Структура белков суперсемейства иммуноглобулинов: а — молекула МНС-I состоит из  $\alpha$ -цепи, внеклеточная её часть связана с короткой цепью  $\beta$ 2-микроглобулина; б — молекула МНС-II состоит из двух субъединиц: более длинной  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи. Часть каждой цепи выступает над поверхностью клеточной мембраны, цепь содержит трансмембранный участок и небольшой фрагмент в цитоплазме; в — антигенсвязывающая область молекулы ТСR состоит из двух цепей:  $\alpha$  и  $\beta$ . Каждая цепь представлена двумя внеклеточными иммуноглобулинподобными доменами (варибельным на NH-конце и константным), стабилизированными при помощи S-S-связей, и цитоплазматическим стабильным COOH-концом. SH-группа, присутствующая в цитоплазматическом фрагменте  $\alpha$ -цепи, может взаимодействовать с мембранными или цитоплазматическими белками; г — мономер молекулы IgM, встроенный в плазматическую мембрану В-лимфоцитов, это рецептор для антигена. Разнообразие специфичностей ТСR и иммуноглобулинов обеспечивается возможностью сайтспецифичной рекомбинации множества различных генных сегментов, кодирующих отдельные фрагменты молекулы

## ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулины [международная аббревиатура — Ig (*Immunoglobulin*)] — класс структурно связанных белков, содержащих 2 вида парных полипептидных цепей: лёгкие (L, от англ. *Light* — лёгкий), с низкой молекулярной массой, и тяжёлые (H, от англ. *Heavy* — тяжёлый), с высокой молекулярной массой. Все 4 цепи соединены вместе дисульфидными



**Рис. 5-2.** Молекула иммуноглобулина. Обозначения: L — лёгкие цепи; H — тяжёлые цепи; V — переменная область; C — константная область. N-концевые области L- и H-цепей (V-область) образуют 2 антигенсвязывающих центра — (Fab)<sub>2</sub>-фрагмент. Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором на мембране различных типов клеток (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки)

связями. Принципиальная схема строения молекулы иммуноглобулина (мономер) приведена на рис. 5-2.

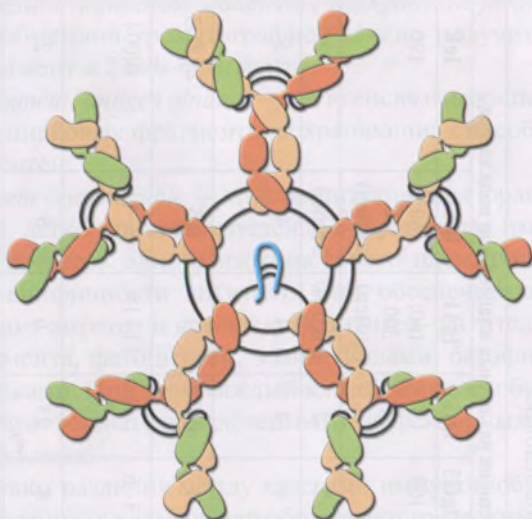
### Классы иммуноглобулинов

На основании структурных и антигенных признаков H-цепей иммуноглобулины подразделяют (в порядке относительного содержания в сыворотке крови) на 5 классов: IgG (80%), IgA (15%), IgM (10%), IgD (менее 0,1%), IgE (менее 0,01%). Заглавная латинская буква справа от «Ig» обозначает класс иммуноглобулина — M, G, A, E или D. Молекулы IgG, IgD и IgE — мономеры, IgM — пентамер; молекулы IgA в сыворотке крови — мономеры, а в экскретируемых жидкостях (слезная, слюна, секреты слизистых оболочек) — димеры (рис. 5-3).

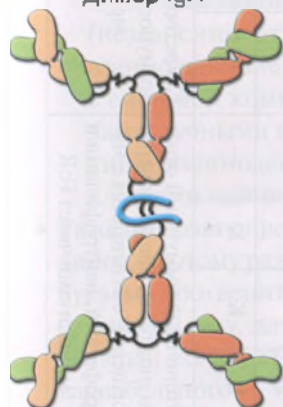
Мономеры: IgG, IgD, IgE



Пентамер IgM



Димер IgA



J-цепь

Дисульфидные  
связи

Рис. 5-3. Мономеры и полимеры иммуноглобулинов. J-цепь (от англ. *joining* — связывающая) связывает остатки цистеина на С-концах тяжёлых цепей IgM и IgA

- **Подклассы.** У человека иммуноглобулины классов G (IgG) и A (IgA) имеют несколько подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgA1, IgA2.
- **Изотипы.** Классы и подклассы иммуноглобулинов иначе называют изотипами (приставка «изо» означает то, что у всех представителей данного вида они одинаковы).
- **Аллотипы.** Индивидуальные аллельные варианты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа называются аллотипами.
- **Идиотипы.** Идиотипические детерминанты находятся в активных центрах (антигенсвязывающих участках) антител, т.е. соединены с V-доменами, и служат маркерами индивидуальных антител.

Данные о классах и подклассах иммуноглобулинов суммированы в табл. 5-1.

Таблица 5-1. Свойства различных изоформ иммуноглобулинов человека

Свойство	Характеристики иммуноглобулинов различных классов или подклассов								
	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
Молекулярная масса, кДа	950 (пентамер)	185	150	150	160	150	160; 300 (димер)	160; 350 (димер)	190
Валентность	5 или 10	2	2	2	2	2	2 или 4	2 или 4	2
Число С-доменов в тяжёлой цепи	5	4	4	4	4	4	4	4	5
Содержание в сыворотке, мг/мл	1,5	0,03	9	3	1	0,5	3	0,5	0,0003
Доля от общего содержания Ig в сыворотке, %	10	0,2	45-53	11-15	3-6	1-4	11-14	1-4	0,004
Срок полужизни, сут	5	3	23	23	8	23	6	6	2
Скорость синтеза, мг/кг в сутки	7,9	0,4	33	33	33	33	19	3,3	0,0016
Активация компонента	К	—	К	К	К	—	А	—	—
Функции	Мембранный рецептор, первичный иммунный ответ	Мембранный рецептор зрелых лимфоцитов	Вторичный иммунный ответ на патогены; проходят через плаценту, связываются с макрофагами, нейтрофилами и моноцитами через FcR			Секреторный тип иммуноглобулинов		Защита от паразитов, участие в аллергических реакциях, связывание с FcR на тучных клетках и базофилах	

## Примечания

К — классический путь.

А — альтернативный путь.

## Структура иммуноглобулинов

- **Фрагменты молекулы иммуноглобулина** (см. рис. 5-2). Путём протеолитического расщепления папаином молекулы иммуноглобулина с последующей ионообменной хроматографией можно получить 3 фрагмента: 1 Fc-фрагмент и 2 Fab-фрагмента.
  - **Fab-фрагменты** (*Fragment, antigen binding* — антигенсвязывающие фрагменты) — 2 одинаковых фрагмента, сохраняющих способность связывать антиген.
  - **Fc-фрагмент** (*Fragment crystallizable* — кристаллизующийся фрагмент) — непарный, легко кристаллизуется. Fc-фрагменты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа строго идентичны (независимо от специфичности антител). Они обеспечивают взаимодействие самих антител и комплексов антиген–антитело с системой комплемента, фагоцитами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками. При этом каждый класс иммуноглобулинов взаимодействует только с определёнными эффекторными клетками или молекулами.
- **Тяжёлые цепи** определяют различия между классами иммуноглобулинов, поэтому разные типы тяжёлых цепей обозначают греческими буквами соответственно латинской аббревиатуре класса: для IgM —  $\mu$ , для IgG —  $\gamma$ , для IgA —  $\alpha$ , для IgE —  $\epsilon$ , для IgD —  $\delta$ . Каждая из H-цепей молекул IgG, IgD и IgA состоит из 4 доменов (см. рис. 5-2): переменного — VH и константных (CH1, CH2, CH3). H-цепи молекул IgM и IgE содержат дополнительный домен — CH4.
- **Лёгкие цепи** примыкают к N-концу тяжёлых цепей. Каждая L-цепь состоит из двух доменов — VL и CL. Известно 2 типа лёгких цепей иммуноглобулинов —  $\kappa$  и  $\lambda$ . Функциональные различия между иммуноглобулинами с лёгкими  $\kappa$ - или  $\lambda$ -цепями не выявлены.
- **Домены**. Вторичная структура полипептидных цепей представлена доменами (см. рис. 5-1), каждый из которых включает около 110 аминокислотных остатков.
  - **V-домены** обеих цепей имеют сильно варьирующий аминокислотный состав (отсюда и их обозначение — *Variable*), что позволяет им связывать разные антигены.
    - ◇ **Гипервариабельные участки**. Внутри V-доменов выделяют несколько гипервариабельных участков: CDR1, CDR2, CDR3 (CDR — от *Complementarity Determining Region*), т.е. области молекулы иммуноглобулина, определяющие её комплементарность антигену.

- ◇ **Каркасные области.** Промежутки между гипервариабельными участками обозначают как FWR (*FrameWork Regions*), т.е. каркасные области: FWR1, FWR2, FWR3 и FWR4. Помимо чисто «скелетной» для них характерны и другие функции, не связанные с распознаванием антигенов: FWR-участки V-области молекул иммуноглобулинов могут обладать ферментативной (протеазной и нуклеазной) активностью, связывать ионы металлов и суперантигены.
- **C-домены.** Остальные домены имеют строго инвариантный для каждого изотипа иммуноглобулинов аминокислотный состав и называются C-доменами (от *Constant*).
- ◇ В C-доменах и в FWR-участках V-доменов содержатся одинаковые аминокислотные последовательности, что рассматривают как молекулярное свидетельство их генетической общности.
- ◇ Гомологичные последовательности аминокислот присутствуют (помимо иммуноглобулинов) и в молекулах других белков, объединяемых с иммуноглобулинами в одно молекулярное суперсемейство иммуноглобулинов (см. выше и рис. 5-1).

Большое число возможных комбинаций L- и H-цепей создаёт многообразие антител каждого индивидуума.

- **Формы иммуноглобулинов.** Молекулы иммуноглобулинов одной и той же специфичности присутствуют в организме в трёх формах: растворимой, трансмембранной и связанной.
  - **Растворимая.** В крови и других биологических жидкостях — секретируемый клеткой иммуноглобулин.
  - **Трансмембранная.** На мембране В-лимфоцита в составе антиген-распознающего рецептора — BCR (*B-Cell Receptor*). Трансмембранные формы всех классов иммуноглобулинов (включая IgM и IgA) — мономеры.
  - **Связанная.** Иммуноглобулины, за Fc-конец связанные с Fc-рецепторами клеток (макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами и тучными). Все антитела, кроме IgE, могут фиксироваться рецепторами FcR клеток только в комплексе с антигеном.

## Связывание антигена

Гипервариабельные участки V-области антитела (как и TCR) непосредственно и комплементарно связывают антиген с помощью ионных,

ван-дер-ваальсовых, водородных и гидрофобных взаимодействий (сил, связей).

- **Эпитоп** (антигенная детерминанта — см. выше) — участок молекулы антигена, непосредственно участвующий в образовании ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых и гидрофобных связей с активным центром Fab-фрагмента.
- **Сродство** между антигеном и антителом количественно характеризуют понятиями «аффинность» и «авидность».
- **Аффинность.** Силу химической связи одного антигенного эпитопа с одним из активных центров молекулы иммуноглобулина называют аффинностью связи антитела с антигеном. Аффинность количественно принято оценивать по константе диссоциации (в моль<sup>-1</sup>) одного антигенного эпитопа с одним активным центром. Так как у цельных молекул мономерных иммуноглобулинов присутствует по 2 потенциально равнозначных симметрично расположенных активных центра для связывания антигена, у димерного IgA — 4, а у пентамерного IgM — 10 (10 для гаптенных, а для большинства антигенов всего лишь 5), скорость диссоциации целой молекулы иммуноглобулина со всеми связанными эпитопами меньше, чем скорость диссоциации одного из активных центров.
- **Авидность.** Силу связи целой молекулы антитела со всеми антигенными эпитопами, которые ей удалось связать, называют авидностью связи антитела с антигеном.

## ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

**Зародышевые гены иммуноглобулинов.** У здорового человека В-лимфоциты в течение жизни создают несколько миллионов вариантов антител, связывающих разные антигены (потенциально  $10^{16}$  антигенов). Никакой геном физически не несёт столько различных структурных генов. Количество наследуемого от родителей генетического материала (ДНК), определяющего биосинтез антител, не так уж и велико — немногим более 120 структурных генов. Это наследуемое множество генов — зародышевые гены иммуноглобулинов (зародышевая конфигурация генов).

### Гены переменных доменов

Во всех соматических клетках, включая СКК, гены иммуноглобулинов находятся именно в зародышевой конфигурации, где гены



V-участков представлены в виде отдельных сегментов, расположенных друг относительно друга на значительном расстоянии и сгруппированных в несколько кластеров: собственно V (вариабельный), J (связующий), а у тяжёлых цепей также D (от англ. *Diversity* — разнообразие). Формирование разнообразия генов для миллионов вариантов V-участков молекул иммуноглобулинов продолжается в течение всей жизни. Оно происходит в процессе дифференцировки В-лимфоцитов и является запрограммированно случайным. В его основе лежат сразу несколько механизмов, свойственных только генам антигенсвязывающих молекул (иммуноглобулинов, TCR): рекомбинация зародышевых сегментов, неточность связей между V-, D- и J-сегментами, соматический гипермутационез, комбинаторика тяжёлых и лёгких цепей в случае В-лимфоцитов или разных цепей TCR. Характеристика V-генов антигенраспознающих структур человека представлена на рис. 5-4.

Сегмент V-гена и другие характеристики	Гены иммуноглобулинов			Гены T-клеточного рецептора			
	Гены L-цепей		Гены H-цепей	Гены TCR $\alpha\beta$		Гены TCR $\gamma\delta$	
	V $\kappa$	V $\lambda$	V $\mu$	V $\alpha$	V $\beta$	V $\gamma$	V $\delta$
Вариабельный (V)	40 (18)	71 (30)	129 (45)	54 (45)	65 (41)	15 (6)	3
Формирующий разнообразие (D)	—	—	12	—	2	—	3
Соединительный (J)	5	4	6 (9)	61	13	5	4
Локализация (номер хромосомы)	2p	22q	14q	14q	7q	7p	14q (внутри V $\delta$ -гена)
Размер участка (тыс. пар оснований)	Около 100	98	957	1000	620	160	60

**Рис. 5-4.** Характеристика V-генов антигенраспознающих структур человека. Представлены основные характеристики семи известных типов вариабельных генов, определяющих формирование антигенраспознающих структур лимфоцитов. В строке «Вариабельный (V)» указано число зародышевых V-генов соответствующих типов; в скобках отмечено число функционирующих генов (остальные — псевдогены). В соответствующих строках выделено число сегментов D (где они есть) и J, участвующих в формировании зрелого V-гена. Указан размер участка на соответствующих хромосомах, занимаемый сегментами, из которых в процессе реаранжировки формируется зрелый V-ген

- **Соматическая рекомбинация.** На самом раннем этапе дифференцировки лимфоцитов начинается сложный генетический процесс объединения сегментов ДНК, кодирующих разные части антигенсвязывающих молекул — V- и С-домены. В непрерывную последовательность ДНК соединяются по одному сегменту из V-, D- и J-областей, при этом в каждом отдельном В-лимфоците возникает уникальная комбинация VDJ для тяжёлой цепи и VJ — для лёгкой. ДНК из промежутков, содержащих незадействованные зародышевые гены, выбрасывается из генома в виде кольцевых структур.
- **Число возможных комбинаций** можно подсчитать. Для κ-цепи из 35 V-сегментов и 5 J-сегментов может получиться  $35 \times 5 = 175$  вариантов V-области; для λ-цепи —  $32 \times 4 = 128$  вариантов; всего для лёгких цепей 303 варианта; для тяжёлой цепи  $45V \times 23D \times 6J = 6210$  вариантов антигенсвязывающих областей. В целой молекуле иммуноглобулина разные лёгкие и тяжёлые цепи объединяются в тетрамер также случайным образом (по крайней мере, теоретически). Число случайных сочетаний из 303 и 6210 — около  $1,9 \times 10^6$ .
- **Рекомбиназы.** Рекомбинацию ДНК генов иммуноглобулинов катализируют специальные ферменты — рекомбиназы RAG-1 и RAG-2 (*Recombinase Activation Gene* — активирующий рекомбинацию ген). Они же катализируют рекомбинацию ДНК генов TCR в Т-лимфоцитах, т.е. рекомбиназы — уникальные ферменты лимфоцитов. Однако в В-лимфоцитах эти ферменты не «трогают» гены TCR, а в Т-лимфоцитах «обходят» гены иммуноглобулинов. Следовательно, до начала процесса перестройки ДНК в клетке уже существуют регуляторные белки, различные у Т- и В-лимфоцитов.

Рекомбинационный комплекс представлен на рис. 5-5.

Сигналом к перестройке V-генов антигенраспознающих рецепторов В- и Т-клеток служит экспрессия генов рекомбинационного комплекса, обеспечивающего основные события на уровне перестраиваемых V-генов и прилегающих генетических сегментов. Комплекс включает ферменты, катализирующие одно- и двунитевые разрывы ДНК, их сшивание, нематричную достройку свободных концов нитей ДНК, а также белки, способствующие сближению пространственно разъединённых фрагментов ДНК. Включение экспрессии генов рекомбинационного комплекса обусловлено действием дифференцировочных факторов.

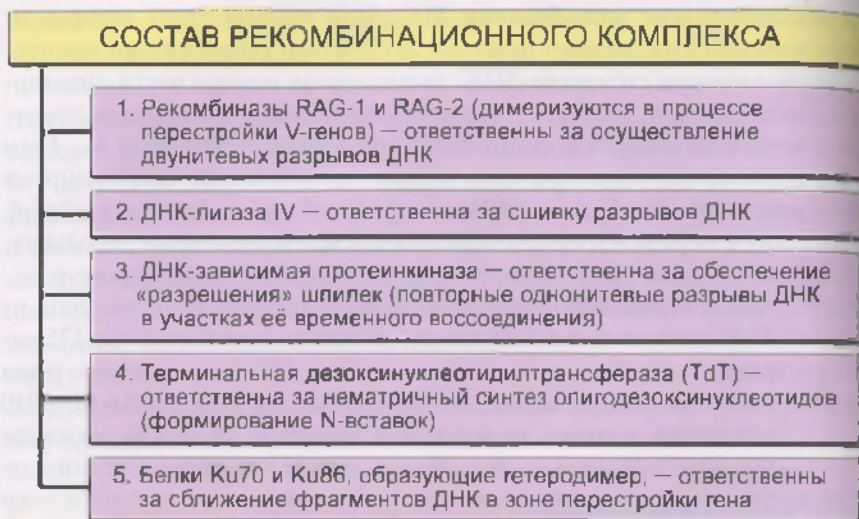


Рис. 5-5. Рекомбинационный комплекс

Процесс реаранжировки начинается с экспрессии рекомбиназ RAG-1 и RAG-2. Рекомбиназы присоединяются рядом с сегментами, которым предстоит войти в состав зрелого V-гена. Затем они димеризуются, что приводит к формированию петли. После этого происходят разрывы двунитевой ДНК между сайтом связывания фермента и соответствующим сегментом. Свободные концы нитей сшиваются при участии ДНК-лигазы IV с образованием шпильки. Затем под влиянием эндонуклеазы Artemis происходит повторный разрыв нити ДНК в шпильке и попарное воссоединение (лигирование) нитей двуспиральной ДНК как в сегментах, которые войдут в состав зрелого V-гена (информационная последовательность), так и в удаляемом участке (сигнальная последовательность). Это становится возможным благодаря «подтягиванию» друг к другу ранее разъединённых участков ДНК, которое происходит с участием димера Ku70/Ku86 (Ku86 также называют Ku80). Этот процесс («разрешение» шпилек) происходит с участием ДНК-зависимой протеинкиназы DNA-PKcs. В результате формируется зрелый V-ген и сигнальное кольцо (рис. 5-6, 5-7).

Реаранжировка V-генов антигенраспознающих структур сопровождается сближением генетических сегментов. Этот процесс обеспечивается определённой организацией пространства между V-генами и

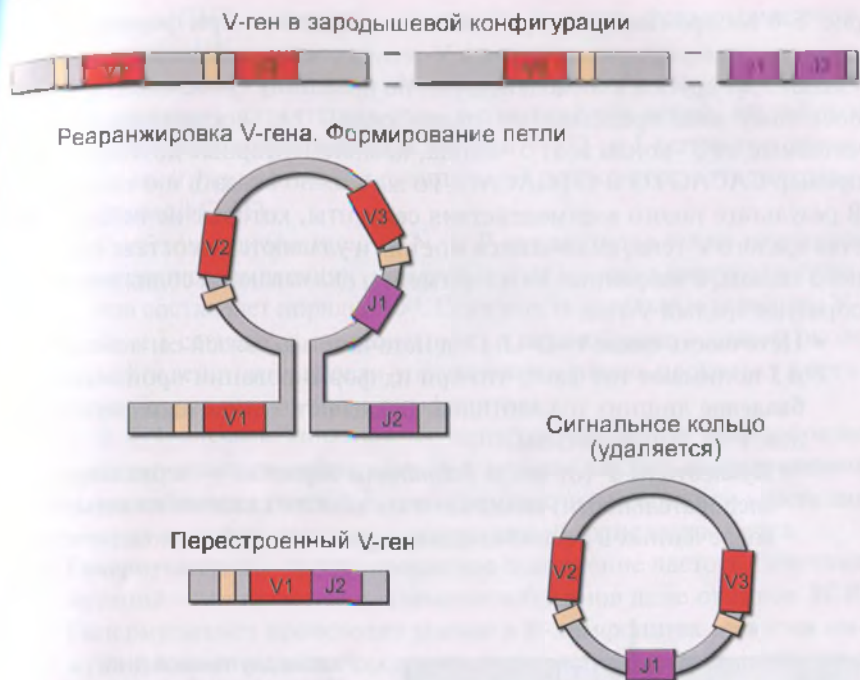


Рис. 5-6. Роль рекомбиназ RAG-1 и RAG-2 в начальных событиях перестройки V-генов

генетическими сегментами (J, D). Справа (с 3'-конца) ко всем V-генам примыкают три участка ДНК со строго детерминированной последовательностью: гептамер (состава 5'CACAGTG3'), спейсер, состоящий из 23 пар оснований, и нонамер (состава 5'ACAAAAACC3'). К J-сегменту слева (с 5'-конца) примыкает гептамер, далее (влево) следует спейсер, содержащий 12 пар оснований, и нонамер. В случае генов, кодирующих H- и λ-цепи, к гептамеру при V-гене примыкает спейсер, содержащий 23 пары оснований, а к гептамеру соединительных сегментов (J в случае λ-цепи, D в случае H-цепи) — спейсер, содержащий 12 пар оснований. Для гена κ-цепи характерно противоположное расположение 23- и 12-членных спейсеров, отражающих последовательности сегментов: для κ-цепи — 7-12-9 — 9-23-7, для λ-цепи — 7-23-9 — 9-12-7. В случае генов H-цепи ситуация усложняется наличием трёх генов/сегментов, подлежащих соединению (V-D-J). В этом случае цифровое правило принимает вид: 7-23-9 — 9-12-7 — 7-12-9 — 9-23-7. На

рис. 5-6 воспроизведена перестройка гена  $\lambda$ -цепи. При формировании петли гептамеры, прилегающие к V-гену и соединительным сегментам, узнают друг друга и взаимодействуют по принципу комплементарности, поскольку они представляют палиндромы, т.е. последовательности, читаемые от 3'-конца и от 5'-конца, комплементарные друг другу, например CACAGTG и GTGACAC. То же можно сказать и о нонамерах. В результате такого взаимодействия сегменты, которые не войдут в состав зрелого V-гена, включаются в петлю и удаляются в составе сигнального кольца, а избранные V- и J-сегменты оказываются сближенными и образуют зрелый V-ген.

- **Неточность связи V-D-J.** Под неточностью связей сегментов V, D и J понимают тот факт, что при их формировании происходит добавление лишних нуклеотидов. Выделяют 2 типа таких нуклеотидов: P- и N-нуклеотиды.
  - **Нуклеотиды P** (от англ. *Palindromic sequences* — зеркальные последовательности) возникают на концах каждого из сегментов, вовлечённых в рекомбинацию, при вырезании одноцепочечных



Рис. 5-7. Образование P- и N-вставок при реаранжировке V-гена

петель ДНК (шпилек) и «достройке хвостов» ферментами репарации ДНК.

- **Нуклеотиды N** (от англ. *Nontemplate-encoded* — нематрично кодируемые), характерны только для тяжёлых цепей, случайным образом пристраиваются к концам V-, D- и J-сегментов специальным ферментом — терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой (TdT).
- С учётом присоединения N- и P-нуклеотидов число вариантов антигенсвязывающих областей целых молекул иммуноглобулинов составляет порядка  $10^{11}$ . Если учесть аллельные варианты V-, D- и J-сегментов, то теоретически разнообразие составит около  $10^{16}$  (в действительности это значение меньше, поскольку в организме нет такого числа лимфоцитов).
- В 2/3 случаев «платой» за попытки увеличить разнообразие антигенсвязывающих областей антител служит **непродуктивная рекомбинация генов**, т.е. сдвиг рамки считывания или генерация стоп-кодона, делающие невозможной трансляцию белка.
- **Гипермутация** — запланированное повышение частоты точечных мутаций — отличает гены иммуноглобулинов даже от генов TCR. Гипермутация происходит только в В-лимфоцитах во время иммуногенеза (т.е. после состоявшегося распознавания антигена и начавшегося иммунного ответа) в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов периферических лимфоидных органов и тканей (лимфатических узлов, селезёнки, диффузных скоплений). Частота точечных мутаций в V-генах иммуноглобулинов достигает 1-го нуклеотида из 1000 на 1 митоз (т.е. каждый второй В-лимфоцит клона в зародышевом центре приобретает точечную мутацию в V-гене иммуноглобулинов), тогда как для всей остальной ДНК она на 9 порядков ниже.

## Гены константных доменов

Структурные гены константных доменов полипептидных цепей иммуноглобулинов расположены в тех же хромосомах, что и V-, D- и J-гены, к 3'-концу от J-сегментов.

- **Лёгкая цепь** (рис. 5-8). Для лёгких к-цепей существует один C-ген — C<sub>κ</sub>, а для λ-цепей (на рисунке не показаны) — 4 или 5 (в зависимости от гаплотипа) — C<sub>λ1,2,3,6,7</sub>. «Стыковка» нуклеотидного кода для V- и C-доменов лёгких цепей происходит на уровне не ДНК, а РНК — по механизму сплайсинга первичного транскрипта РНК.

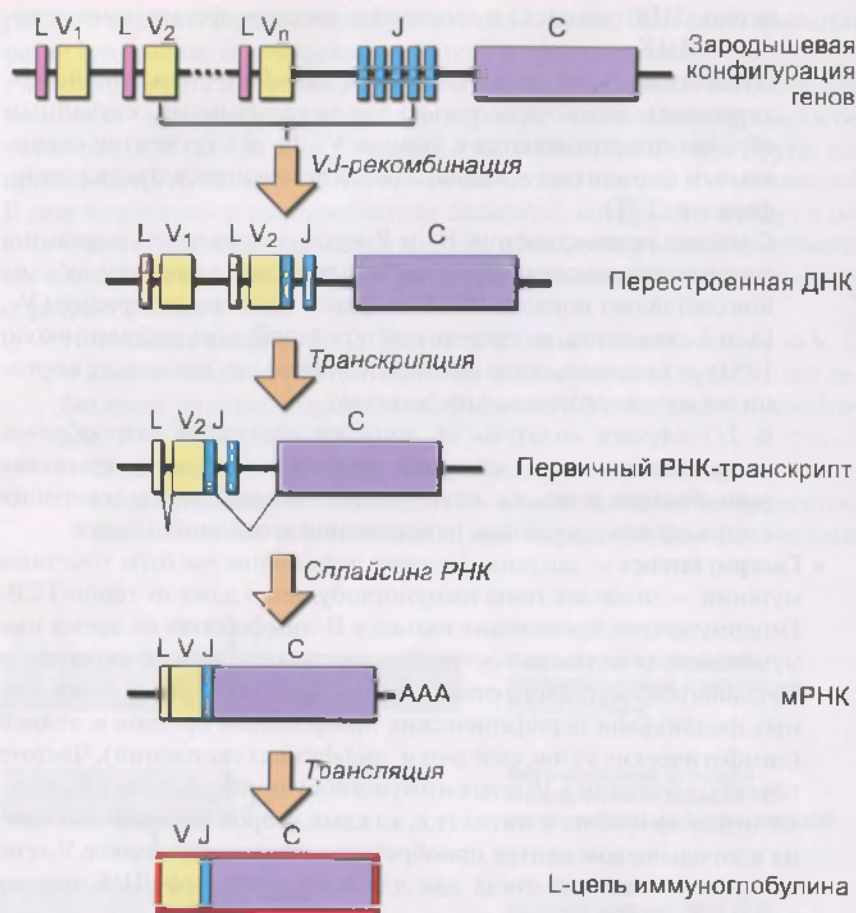


Рис. 5-8. Структура генов и синтез белка κ-лёгкой (L) цепи иммуноглобулинов человека

- **Тяжёлая цепь** (рис. 5-9) каждого изотипа иммуноглобулинов также кодируется отдельным C-геном. У человека такие гены расположены в следующем порядке, считая от J-сегмента к 3'-концу: Cμ, Cδ, Cγ3, Cγ1, ψCε (псевдоген ε-цепи), Cα1, Cγ2, Cγ4, Cε, Cα2.

Завершившие лимфопозз В-лимфоциты, независимо от специфичности их BCR, экспрессируют иммуноглобулины только классов IgM и IgD. При этом мРНК транскрибируется в виде непрерывного первич-

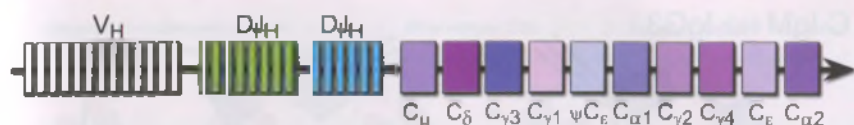


Рис. 5-9. Структура генов тяжёлой (H) цепи иммуноглобулинов человека

ного транскрипта с перестроенных генов VDJ и C $\mu$ /C $\delta$ . ДНК C-генов других изотипов остаётся нетронутой. В результате альтернативного сплайсинга первичного транскрипта образуются мРНК отдельно для тяжёлых цепей IgM и IgD, которые и транслируются в белок. Этим процессом заканчивается полноценный лимфопоэз В-клеток.

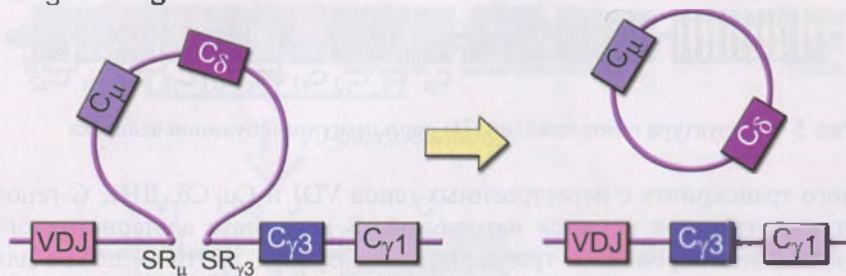
### Переключение изотипов иммуноглобулинов

В процессе развития иммунного ответа, т.е. после распознавания антигена и под действием определённых цитокинов и молекул клеточной мембраны Т-лимфоцитов, может происходить переключение синтеза иммуноглобулинов на другие изотипы — IgG, IgE, IgA (рис. 5-10).

- Переключение изотипа тяжёлой цепи тоже идёт по механизму рекомбинации ДНК: к ранее перестроенной комбинации VDJ присоединяется один из C-генов тяжёлой цепи (либо C $\gamma$ 1, либо C $\gamma$ 2, либо C $\gamma$ 3, либо C $\gamma$ 4, либо C $\epsilon$ , либо C $\alpha$ 1, либо C $\alpha$ 2). При этом происходит разрыв ДНК по областям переключения — SR (*Switch Region*), расположенным в интронах перед каждым C-геном (за исключением C $\delta$ ).
- ДНК C-генов, предшествующих задействованному (расположенных на 5'-конце от него), элиминируется в виде кольцевых структур, поэтому дальнейшее переключение изотипа возможно только по направлению к 3'-концу.
- Установлено, что гипермутация и переключение изотипов иммуноглобулинов катализируются ферментом AID (*Activation Induced Cytidine Deaminase* — цитидиндезаминаза, индуцируемая активацией). Этот фермент специфически атакует экспрессированные гены иммуноглобулинов и отщепляет аминокислотные группы от цитидиновых оснований, которыми богата ДНК этих генов. В результате этого цитозины преобразуются в урацилы, которые распознаются и вырезаются ферментами репарации ДНК. Последующая цепочка каталитических реакций с участием более чем десяти различных белков (эндонуклеаз, фосфатаз, полимераз, гистонов и т.п.) приво-



## С IgM на IgG3



## С IgM на IgA

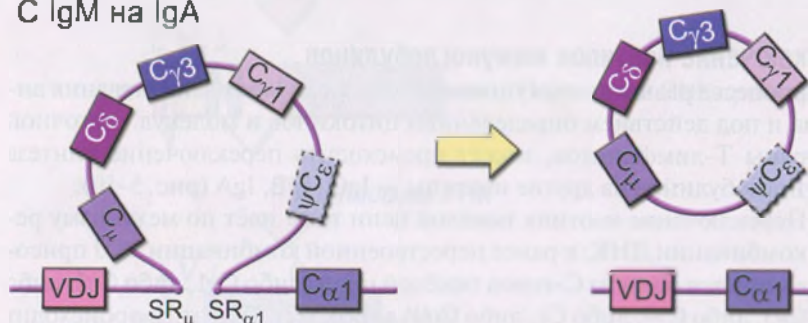


Рис. 5-10. Рекомбинация ДНК при переключении изотипов иммуноглобулинов В-лимфоцитов

дит к появлению мутаций (в случае гипермутации) или двуцепочечных разрывов ДНК по областям переключения изотипов.

## В-ЛИМФОЦИТЫ

### В-клеточный рецептор (BCR)

Молекула иммуноглобулина способна связывать антиген как в растворе, так и в иммобилизованном на клетке состоянии, однако для формирования полноценного антигенраспознающего рецептора (BCR) необходимы ещё 2 полипептида, называемые  $Ig\alpha$  (CD79a) и  $Ig\beta$  (CD79b). Все 6 полипептидных цепей BCR представлены на рис. 5-11.

**Внеклеточный домен.**  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$  имеют по одному внеклеточному домену, которым они прочно, но нековалентно связаны с тяжёлыми цепями иммуноглобулинового компонента BCR.

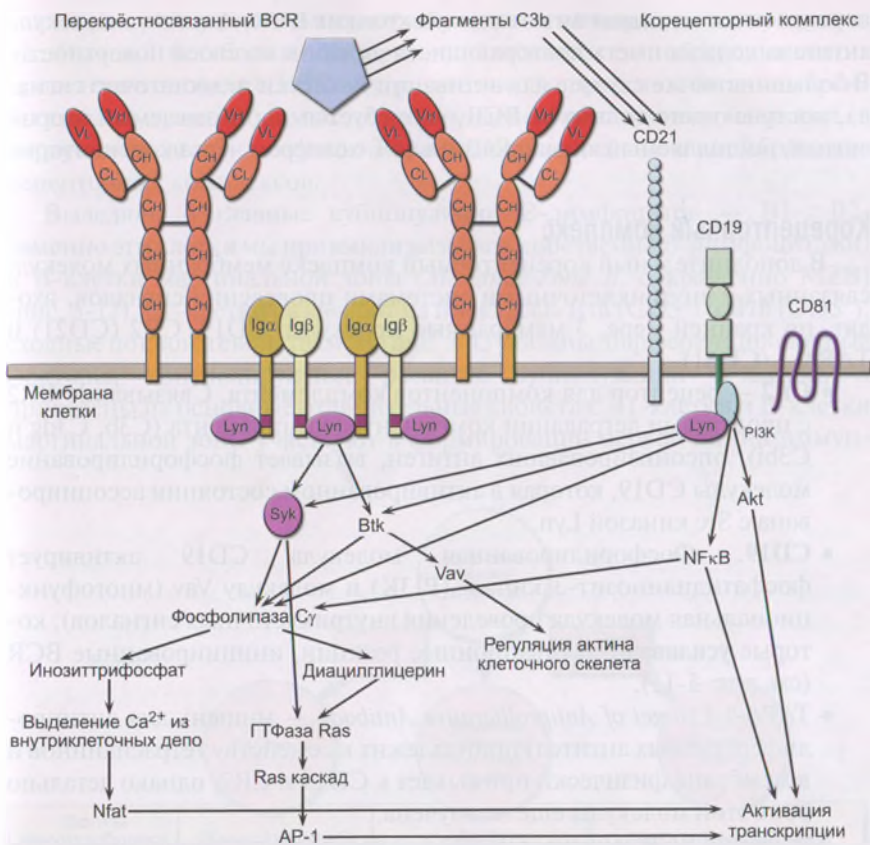


Рис. 5-11. Схема строения В-клеточного рецептора и связанных с ним молекул

**Цитоплазматические активирующие последовательности.** В цитоплазматических участках Igα и Igβ присутствуют характерные последовательности аминокислотных остатков, называемые иммунорецепторными тирозинсодержащими активирующими последовательностями (ITAM — *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*); такие же последовательности присутствуют в проводящих сигнал компонентах антигенраспознающего рецептора Т-клеток.

**Активация В-лимфоцита.** Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцита может запускаться непосредственно связыванием антигена с BCR. Однако для эффективной активации только через BCR необходима

перекрестная «сшивка» антигеном нескольких BCR. Для этого молекула антигена должна иметь повторяющиеся эпитопы на своей поверхности. В большинстве же случаев для активации В-клетки недостаточно сигнала, поступающего только от BCR, — требуется так называемый второй сигнал, поставляемый активированным Т-хелпером через корецепторы.

### Корецепторный комплекс

В дополнительный корецепторный комплекс мембранных молекул, связанных с внутриклеточными системами проведения сигналов, входят, по крайней мере, 3 мембранные молекулы: CD19, CR2 (CD21) и ТАРА-1 (CD81).

- **CR2** — рецептор для компонентов комплемента. Связывание CR2 с продуктами деградации компонентов комплемента (C3b, C3dg и C3bi), опсонизировавших антиген, вызывает фосфорилирование молекулы CD19, которая в активированном состоянии ассоциирована с Src киназой Lyn.
- **CD19**. Фосфорилированная молекула CD19 активирует фосфатидилинозит-3-киназу (PI3K) и молекулу Vav (многофункциональная молекула проведения внутриклеточных сигналов), которые усиливают активационные реакции, инициированные BCR (см. рис. 5-11).
- **ТАРА-1** (*Target of Antiproliferative Antibody* — мишень для антипролиферативных антител) принадлежит к семейству тетраспанинов и в мембране физически примыкает к CD19 и CR2, однако детально роль этой молекулы еще не изучена.

Активация BCR запускает целый ряд каскадов, потенцирование которых зависит от получения дополнительных сигналов с рецепторов цитокинов, TLR и др. Первым шагом является активация тирозин-киназ Lyn, Fyn и Blk (принадлежат к семейству Src-киназ, Fyn и Blk на рисунке не показаны, поскольку они дублируют функции Lyn), а также тирозинкиназ Syk и Btk.

Дальнейшие события проведения сигнала с BCR показаны на рис. 5-11. Сигнальные каскады, идущие от антигенраспознающих рецепторов, более подробно описаны в главе 6 на примере TCR.

### Дифференцировка В-лимфоцитов

Дифференцировка В-лимфоцитов из общей лимфоидной клетки-предшественника (потомка СКК) включает несколько этапов и процес-

сов: перестройку генов иммуноглобулинов и интеграцию их продуктов в клеточный метаболизм; экспрессию генов молекул, обеспечивающих проведение сигнала с BCR внутрь клетки; экспрессию генов мембранных молекул, необходимых для взаимодействия с другими клетками (в первую очередь с Т-лимфоцитами и ФДК); экспрессию на мембране рецепторных комплексов.

Выделяют 3 главные субпопуляции В-лимфоцитов — В1-, В2- (именно эти клетки мы привыкли называть собственно В-лимфоцитами) и В-клетки маргинальной зоны (*Marginal Zone B*, сокращенно MZB) (рис. 5-12). В1-клетки разделяют на подклассы В1а (CD5<sup>+</sup>) и В1б (CD5<sup>-</sup>), сходные по своим свойствам. На рис. 5-13 указаны дифференцировочные факторы, контролирующие развитие субпопуляций В-клеток, и приведены их основные отличительные свойства. В1-клетки и В-клетки маргинальной зоны участвуют в формировании первой линии иммун-

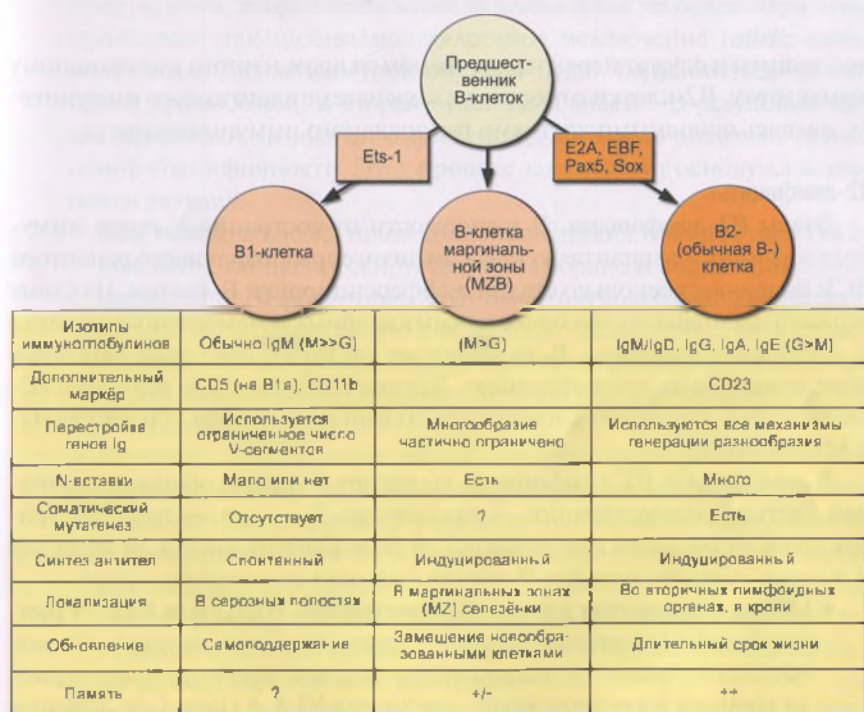


Рис. 5-12. Субпопуляции В-лимфоцитов

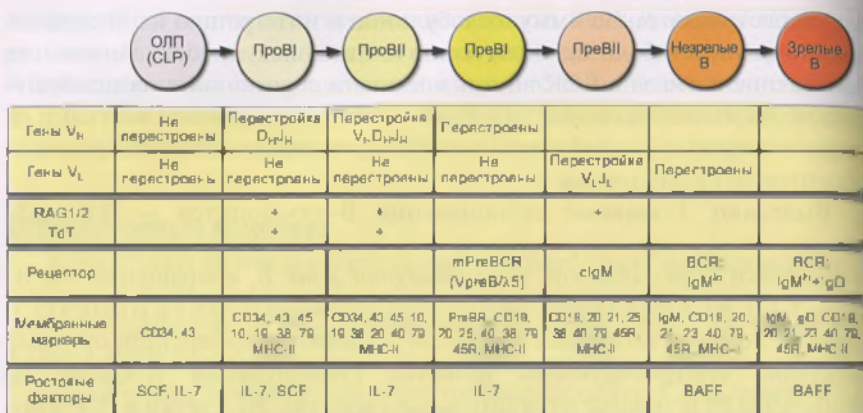


Рис. 5-13. Развитие В-лимфоцита. Обозначения:  $D_HJ_H$ ,  $V_HD_HJ_H$  — стадии перестройки  $VH$ -гена BCR;  $V_LJ_L$  — перестройка  $VL$ -гена BCR

ной защиты и служат переходным звеном от врождённого к адаптивному иммунитету. В2-клетки относятся к подсистеме адаптивного иммунитета, являясь основными клетками гуморального иммунного ответа.

## В2-лимфоциты

**Этапы В2-лимфопоэза.** В зависимости от состояния V-генов иммуноглобулинов и варианта экспрессии антигенраспознающего рецептора BCR выделяют несколько стадий дифференцировки В-клеток. На схеме отражены изменения наиболее важных ядерных и мембранных молекул в процессе созревания В-лимфоцитов, а также ростовые факторы, определяющие их пролиферацию. Данные получены при изучении В2-лимфоцитов, однако в основных чертах они справедливы также для В1- и MZB-клеток.

В лимфопоэзе В2-лимфоцитов выделяют 6 этапов: общая лимфоидная клетка-предшественник → ранняя про-В-клетка → поздняя про-В-клетка → большая пре-В-клетка → малая пре-В-клетка → незрелая В-клетка → зрелая наивная В-клетка (выходит из костного мозга).

- **Общая лимфоидная клетка-предшественник (ОЛП или CLP — common lymphoid progenitor).** Экспрессирует несколько молекул адгезии, обеспечивающих её удержание в течение необходимого периода времени в костном мозге, среди них VLA-4 (*Very Late Activation Antigen-4* — очень поздний активационный антиген 4), лигандом

которого на клетках стромы служит VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule* — молекула адгезии к стенке сосуда).

- **Ранняя про-В-клетка (ПроVI, см. рис. 5-13).** Происходит D-J-рекомбинация в генах тяжёлых цепей, на обеих гомологичных хромосомах. В этой стадии, помимо молекул адгезии, экспрессируется рецептор c-Kit (CD117) для первого фактора роста — мембранной молекулы клеток стромы SCF (*Stem Cell Factor*) — фактора стволовых клеток. Это взаимодействие обеспечивает прохождение предшественниками В-лимфоцитов, ещё не поделёнными на клоны по антигенраспознающим рецепторам, необходимого числа митозов.
- **Поздняя про-В-клетка (ПроVII, см. рис. 5-13).** Происходит V-DJ-рекомбинация генов иммуноглобулинов. Сначала этот процесс затрагивает одну из гомологичных хромосом. Если она окажется непродуктивной, то рекомбинация повторяется на второй гомологичной хромосоме. Если перестройка на первой хромосоме продуктивна, вторая хромосома использована не будет. При этом происходит так называемое аллельное исключение (*allelic exclusion*), когда белок иммуноглобулина будет кодироваться только одной хромосомой, а вторая будет «молчащей». В результате индивидуальный лимфоцит сможет продуцировать антитела только одной специфичности. Этот процесс закладывает основу клональности антител.
  - Как только в клетке происходит трансляция полипептида тяжёлой цепи, он экспрессируется на мембране в составе так называемого пре-В-рецептора. Этот рецептор содержит суррогатную лёгкую цепь (идентичную для всех клеток на этой стадии созревания),  $\mu$ -цепь, Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ . Экспрессия этого рецептора транзиторна, но абсолютно необходима для правильной дифференцировки В-лимфоцитов.
  - Поздняя про-В-клетка также экспрессирует рецепторы для цитокинов ИЛ-7 и SDF-1, секретируемых клетками стромы и вызывающих пролиферацию и накопление «полуклонов» В-лимфоцитов (про-В- и больших пре-В-клеток) с уже известной специфичностью по тяжёлой цепи, но ещё неизвестной — по лёгкой. Это тоже увеличивает разнообразие молекул иммуноглобулинов: с одной и той же тяжёлой цепью будет сочетаться больше разных вариантов лёгких цепей.
- **Пре-В-клетка.** Выделяют две популяции пре-В клеток: ПреVI (или большая пре-В) и ПреVII (или малая пре-В). На этой стадии про-

исходит V-J-перестройка генов иммуноглобулинов лёгких цепей (сначала одной из цепей —  $\kappa$  или  $\lambda$ ) на одной из гомологичных хромосом. Если продуктивная перестройка с первой попытки не получается, предпринимаются следующие. Клетки, в которых не произошло ни одной продуктивной перестройки в генах тяжёлых и лёгких цепей, погибают по механизму апоптоза — явления, весьма распространённого среди лимфоцитов (подробнее в главе 9).

- **Незрелый В-лимфоцит.** Уже экспрессируется дефинитивный BCR, содержащий L-цепь,  $\mu$ -цепь, а также  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$ .

**Развитие толерантности.** На стадии незрелых В-лимфоцитов начинается также развитие толерантности к собственным тканям организма. Для этого предусмотрено 3 механизма: делеция аутореактивных клонов, ареактивность (анергия) и «редактирование» рецептора по антигенной специфичности. Первые два механизма продолжают действовать и по выходе лимфоцита из костного мозга, т.е. при контакте со значительными количествами аутоантигенов.

- **Негативная селекция и делеция клонов.** Связывание мембранного антигена незрелой В-клеткой (экспрессирует  $IgM$ -BCR, но ещё отсутствует  $IgD$ -BCR) служит сигналом для её апоптоза. Таким образом, удаляются В-лимфоциты, несущие антигенраспознающие рецепторы, способные связывать белки собственных тканей.
- **Ареактивность.** Связывание незрелым В-лимфоцитом растворимого антигена не приводит к апоптозу, но лимфоцит приходит в состояние анергии, т.е. проведение сигнала от BCR блокируется и лимфоцит не активируется.
- **«Редактирование» рецепторов** происходит в небольшой части незрелых В-клеток, в которых ещё активны рекомбиназы RAG-1 и RAG-2. В этих клетках связывание  $IgM$  (в составе BCR на поверхности незрелого В-лимфоцита) с антигеном служит сигналом для запуска повторного процесса рекомбинации VDJ/VJ: образующаяся при этом новая комбинация может не быть аутореактивной.

**Маркёр завершения В-лимфопоэза** (образования зрелого наивного В-лимфоцита, готового к выходу из костного мозга в периферическую лимфоидную ткань) — одновременная экспрессия (коэкспрессия) на мембране двух типов BCR —  $IgM$  и  $IgD$  (причём  $IgD$  больше, чем  $IgM$ ).

**Имуногенез.** После распознавания антигена и вступления в иммунный ответ В-лимфоцит проходит в фолликулах периферических лимфоидных органов и тканей ещё 2 стадии додифференцировки, называемые иммуногенезом.

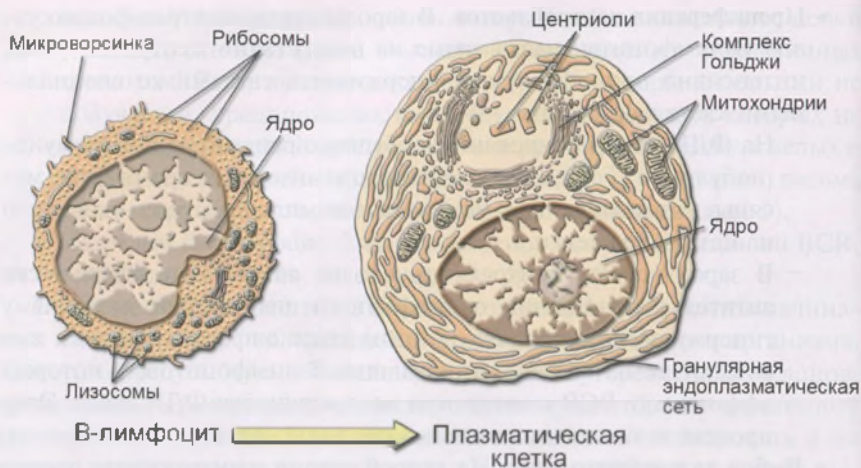
- **Пролиферация центробластов.** В зародышевых центрах фолликулов В-лимфоциты, называемые на этой стадии центробластами, интенсивно пролиферируют, удерживаясь связями со специальными клетками стромы — ФДК.
  - На ФДК экспрессированы необычные рецепторы для иммуноглобулинов (FcR), способные длительное время (дни, месяцы, возможно, годы) удерживать комплекс антиген–антитело на мембране клетки.
  - В зародышевых центрах происходит **возрастание аффинности антител** в отношении специфичного антигена по механизму гипермутационеза, так как на этом этапе дифференцировки выживают те из вновь мигрировавших В-лимфоцитов, у которых аффинность BCR к антигенам на поверхности ФДК выше. Этот процесс также называют положительной селекцией.
- **Выбор дальнейшего пути.** На второй стадии иммуногенеза происходит выбор: В-лимфоцит становится либо В-лимфоцитом памяти (дифференцированный резерв на случай повторной встречи с тем же антигеном), либо плазматической клеткой (через промежуточную стадию плазмобласта) — секретирующую большие количества антител заданной специфичности (рис. 5-14).

## В1-лимфоциты

Последующая информация будет касаться В1-лимфоцитов мышей. Совершенно очевидно, что у человека присутствуют клетки с функциональными характеристиками В1-лимфоцитов, но четкое разграничение этой популяции на основании поверхностных маркёров пока не сделано.

- В1-лимфоциты подразделяют на 2 субпопуляции: В1а (CD5<sup>+</sup>) и В1b (CD5<sup>-</sup>).
- Предшественники В1а-лимфоцитов ещё в эмбриональном периоде мигрируют из эмбриональных кроветворных тканей (фетальной печени, оментума) в брюшную и плевральную полости, где существуют как самоподдерживающаяся популяция, хотя небольшое восполнение из костного мозга всё же присутствует. В1b-лимфоциты тоже происходят из фетальных предшественников, однако их пул у взрослых может существенно пополняться за счёт костного мозга. Помимо полостей, В1-лимфоциты также присутствуют в небольших количествах в селезёнке и лимфатических узлах.
- **Предназначение В1-лимфоцитов** — быстрый ответ на проникающие в организм широко распространённые патогены (преимуще-





**Рис. 5-14.** В-лимфоцит и плазматическая клетка. Активированные В-лимфоциты, т.е. распознавшие антигенную детерминанту и получившие активационный сигнал, пролиферируют и заканчивают дифференцировку. Совокупность окончательно дифференцированных потомков В-лимфоцита составляет клон плазматических клеток, синтезирующих антитела (иммуноглобулины) именно к этой и только к этой антигенной детерминанте. Обратите внимание, что в цитоплазме плазматической клетки представлен сильно развитый белоксинтезирующий аппарат — гранулярная эндоплазматическая сеть. На мембране плазматических клеток уже нет ни иммуноглобулинов, ни МНС-II. В этих клетках прекращается переключение классов иммуноглобулинов и гипермутация, а дальнейший синтез антител уже не зависит от контакта с антигеном и взаимодействия с Т-лимфоцитами

ственно бактерии). Почти все антитела В1-клеток принадлежат к IgM-изотипу и распознают наиболее распространённые соединения клеточных стенок бактерий. Преобладающая часть нормального IgM сыворотки крови здорового человека синтезируется именно В1-лимфоцитами.

- Предполагают, что основная функция В1а-клеток — секреция естественных антител. Ещё до встречи с каким бы то ни было внешним антигеном в крови и биологических жидкостях организма уже присутствуют так называемые естественные (конститутивные) иммуноглобулины. У взрослых большинство из них относится к IgM, но есть также IgA и IgG. Эти антитела полиспецифичны и способны перекрестно связывать множество антигенов, включая аутоантиге-

ны. У мышей секреция естественных антител в основном происходит в селезёнке.

- Естественные антитела (их чаще называют «нормальные иммуноглобулины») выполняют ряд весьма важных для здоровья организма функций: «первая линия обороны» против патогенов; удаление из организма погибших клеток и продуктов катаболизма; презентация антигенов Т-лимфоцитам; поддержание гомеостаза аутоиммунной реактивности (участвуют в поддержании толерантности к аутоантигенам, например, гистонам); противовоспалительное действие (нейтрализация суперантигенов, индукция синтеза противовоспалительных цитокинов, аттенуация комплементзависимого повреждения тканей и др.).
- Считается, что В1b-лимфоциты участвуют в продукции антител к Т-независимым антигенам, а также обеспечивают длительную иммунную память к некоторым микроорганизмам.

### **В-клетки маргинальной зоны**

В-клетки маргинальной зоны (МЗВ) развиваются из костномозговых предшественников и находятся в маргинальных синусах селезёнки. Их основной задачей является ответ на Т-независимые антигены, находящиеся в крови. Поскольку для ответа на такие антигены не требуется сложной кооперации нескольких типов клеток, он развивается в кратчайшие сроки. МЗВ-клетки отличаются от В1a-лимфоцитов по «происхождению», но функционально очень похожи. Обе эти популяции преимущественно экспрессируют антитела класса IgM, специфичные к полисахаридам и фосфолипидам (например, фосфорилхолин), расположенным на поверхности бактерий. Они также способны очень быстро дифференцироваться в плазматические клетки. Еще одной сходной чертой является почти полное отсутствие гипермутационеза в генах, кодирующих экспрессируемые этими клетками иммуноглобулины.

### **Тимуснезависимые антигены**

Некоторые антигены способны вызывать иммунный ответ с участием В-лимфоцитов, но без помощи Т-лимфоцитов. Этот тип иммунного ответа характеризуется рядом особенностей: вырабатываются антитела только IgM-изотипа (обычно переключения изотипов нет, однако у мышей выявляют IgG3, специфичные к таким антигенам). При ответе на Т-независимые антигены иммунная память обычно не развивается, кроме того, не происходит «созревания» аффинности. Однако у подобного

ответа есть и преимущество: он развивается уже в первые двое суток после проникновения антигена и начинает защищать организм на ранних сроках инфекции, пока тимусзависимый ответ ещё не сформировался.

Антигены такого типа называют тимуснезависимыми и подразделяют на два класса.

- **Тимуснезависимые антигены 1-го типа (ТН-1)** в достаточно высоких концентрациях способны индуцировать поликлональную активацию В-лимфоцитов (зрелых и незрелых) и продукцию поликлональных иммуноглобулинов класса IgM. Эти вещества ещё называют В-клеточными митогенами. Бактериальный ЛПС — классический пример ТН-1-антигена. ЛПС связывается с BCR и в то же время активирует TLR4, запуская одновременно 2 сигнала, которые достаточны для поликлональной активации В-лимфоцитов.
- **Тимуснезависимые антигены 2-го типа (ТН-2)** представлены достаточно длинными молекулами с повторяющимися структурами (полисахариды бактериальных стенок, фиколл). Эти антигены мультивалентны и могут вызывать перекрёстную сшивку иммуноглобулиновых рецепторов. ТН-2, в отличие от ТН-1, способны активировать только зрелые В-лимфоциты — преимущественно В1. В незрелых В-клетках повторяющиеся антигенные эпитопы индуцируют анегию или апоптоз.

Взаимодействие Т-независимых антигенов с В-лимфоцитами проиллюстрировано на рис. 5-15.

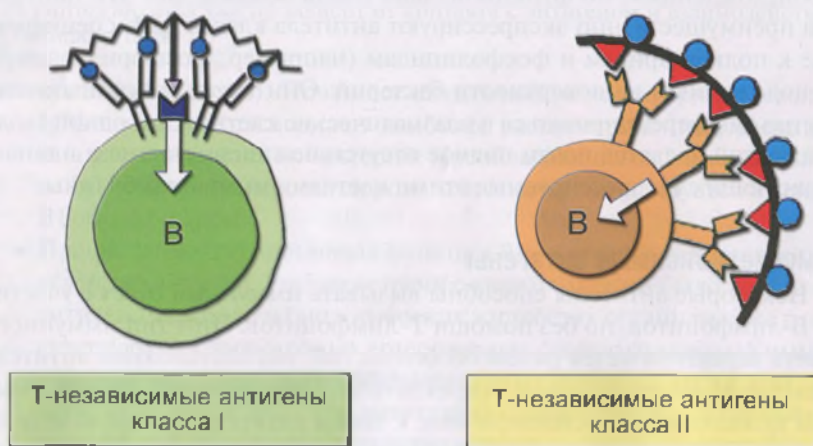


Рис. 5-15. Разновидности Т-независимых антигенов

# Т-ЛИМФОЦИТЫ

Основная задача Т-лимфоцитов — распознавание чужеродных или изменённых собственных антигенов в составе комплекса с молекулами МНС. Если на поверхности своих клеток будут представлены чужеродные или изменённые свои молекулы, Т-лимфоцит запускает их уничтожение.

- В отличие от В-лимфоцитов, Т-лимфоциты не продуцируют растворимых форм антигенраспознающих молекул. Более того, большинство Т-лимфоцитов не способны распознавать и связывать растворимые антигены.
- Для того чтобы Т-лимфоцит «обратил на антиген своё внимание», другие клетки должны каким-то образом «пропустить» антиген через себя и выставить его на своей мембране в комплексе с МНС-I или МНС-II. Это и есть феномен презентации антигена Т-лимфоциту. Распознавание такого комплекса Т-лимфоцитом — двойное распознавание, или МНС-рестрикция Т-лимфоцитов.

## АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИЙ РЕЦЕПТОР Т-ЛИМФОЦИТОВ

Антигенраспознающие рецепторы Т-клеток — TCR состоят из цепей, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов (см. рис. 5-1). Выступающий над поверхностью клетки антигенраспознающий участок TCR — гетеродимер, т.е. состоит из двух разных полипептидных цепей. Известны два варианта TCR, обозначаемые как  $\alpha\beta$ TCR и  $\gamma\delta$ TCR. Эти варианты различаются составом полипептидных цепей антигенраспознающего участка. Каждый Т-лимфоцит экспрессирует только 1 вариант рецептора.  $\alpha\beta$ Т-клетки были открыты раньше и изучены подробнее, чем  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты. В связи с этим строение антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов удобнее описывать на примере  $\alpha\beta$ TCR. Трансмембранно расположенный комплекс TCR состоит из 8 полипептидных

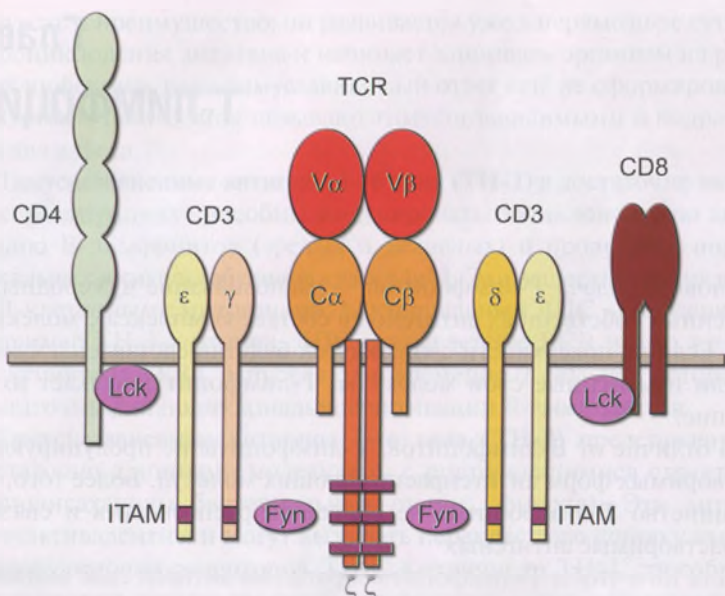


Рис. 6-1. Схема Т-клеточного рецептора и связанных с ним молекул

цепей (гетеродимера  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей собственно TCR, двух вспомогательных цепей  $\zeta$ , а также по одному гетеродимеру  $\epsilon/\delta$ - и  $\epsilon/\gamma$ -цепей молекулы CD3) (рис. 6-1).

- **Трансмембранные цепи  $\alpha$  и  $\beta$  TCR.** Это 2 примерно одинаковые по размеру полипептидные цепи —  $\alpha$  (молекулярная масса 40–60 кДа, кислый гликопротеин) и  $\beta$  (молекулярная масса 40–50 кДа, нейтральный или основной гликопротеин). Каждая из этих цепей содержит по 2 гликозилированных домена во внеклеточной части рецептора, гидрофобную (положительно заряженную за счёт остатков лизина и аргинина) трансмембранную часть и короткий (из 5–12 остатков аминокислот) цитоплазматический участок. Внеклеточные части обеих цепей соединены одной дисульфидной связью.
- **V-область.** Наружные внеклеточные (дистальные) домены обеих цепей имеют вариабельный аминокислотный состав. Они гомологичны V-области молекул иммуноглобулинов и составляют V-область TCR. Именно V-области  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей вступают в связь с комплексом MHC–пептид.

- **С-область.** Проксимальные домены обеих цепей гомологичны константным областям иммуноглобулинов; это С-области TCR.
- Короткий цитоплазматический участок (как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -цепи) не может самостоятельно обеспечить проведение сигнала внутрь клетки. Для этого служат 6 дополнительных полипептидных цепей:  $\gamma$ ,  $\delta$ , 2 $\epsilon$  и  $\zeta$ .
- **Комплекс CD3.** Цепи  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  между собой образуют гетеродимеры  $\gamma\delta$  и  $\delta\epsilon$  (вместе их называют комплекс CD3). Этот комплекс необходим для экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, их стабилизации и проведения сигнала внутрь клетки. Этот комплекс состоит из внеклеточной, трансмембранной (отрицательно заряженной и потому электростатически связанной с трансмембранными участками  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей) и цитоплазматической частей. Важно не путать цепи CD3-комплекса с  $\gamma\delta$ -цепями димера TCR.
- **$\zeta$ -Цепи** соединены между собой дисульфидным мостиком. Большая часть этих цепей расположена в цитоплазме.  $\zeta$ -Цепи осуществляют проведение сигнала внутрь клетки.
- **ITAM-последовательности.** Цитоплазматические участки полипептидных цепей  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  и  $\zeta$  содержат 10 последовательностей ITAM (1 последовательность в каждой  $\gamma$ -,  $\epsilon$ - и  $\delta$ -цепях и 3 — в каждой  $\zeta$ -цепи), взаимодействующих с Fyn — тирозинкиназой цитозоля, активация которой инициирует начало биохимических реакций по проведению сигнала (см. рис. 6-1).

В связывании антигена участвуют ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы и гидрофобные силы; конформация рецептора при этом существенно изменяется. Теоретически каждый TCR способен связывать порядка  $10^5$  разных антигенов, причём не только родственных по строению (перекрёстно реагирующих), но и не гомологичных по структуре. Однако в реальности полиспецифичность TCR ограничивается распознаванием всего лишь нескольких структурно схожих антигенных пептидов. Структурной основой этого феномена является особенность одновременного распознавания TCR комплекса «MHC-пептид».

### Корецепторные молекулы CD4 и CD8

Помимо самого TCR каждый зрелый Т-лимфоцит экспрессирует одну из так называемых корецепторных молекул — CD4 или CD8, которые также взаимодействуют с молекулами MHC на АПК или клетках-мишенях. Каждая из них имеет цитоплазматический участок, связанный

с тирозинкиназой Lck, и, вероятно, вносит свой вклад в проведение сигнала внутрь клетки при распознавании антигена.

- **CD4** связывается с инвариантной частью ( $\beta 2$ -доменом) молекулы МНС-II (принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, см. рис. 5-1, б). CD4 имеет молекулярную массу 55 кДа и 4 домена во внеклеточной части. При активации Т-лимфоцита одну молекулу TCR «обслуживают» 2 молекулы CD4: вероятно, происходит димеризация молекул CD4.
- **CD8** связывается с инвариантной частью ( $\alpha 3$ -доменом) молекулы МНС-I (принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, см. рис. 5-1, а). CD8 — гетеродимер цепей  $\alpha$  и  $\beta$ , соединённых дисульфидной связью. В некоторых случаях обнаруживают гомодимер из двух  $\alpha$ -цепей, который также может взаимодействовать с МНС-I. Во внеклеточной части каждая из цепей имеет по одному иммуноглобулиноподобному домену.

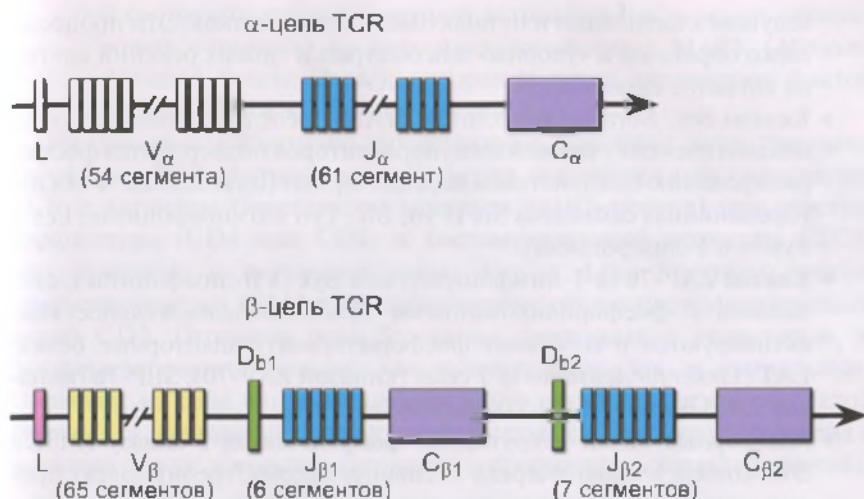
### Гены Т-клеточного рецептора

Гены  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей (рис. 6-2, также см. рис. 5-4) гомологичны генам иммуноглобулинов и претерпевают при дифференцировке Т-лимфоцитов рекомбинацию ДНК, что теоретически обеспечивает генерацию порядка  $10^{16}$ – $10^{18}$  вариантов антигенсвязывающих рецепторов (реально это разнообразие ограничено числом лимфоцитов в организме до  $10^9$ ).

- Гены  $\alpha$ -цепи имеют ~54 V-сегмента, 61 J- и 1 C-сегмент.
- Гены  $\beta$ -цепи содержат ~65 V-сегментов, 2 D-сегмента, 13 J-сегментов и 2 C-сегмента.
- Гены  $\delta$ -цепи. Между V- и J-сегментами  $\alpha$ -цепи расположены гены D-(3), J-(4) и C-(1) сегментов  $\delta$ -цепи  $\gamma\delta$ TCR. V-сегменты  $\delta$ -цепи «вкраплены» среди V-сегментов  $\alpha$ -цепи.
- Гены  $\gamma$ -цепи  $\gamma\delta$ TCR имеют 2 C-сегмента, 3 J-сегмента перед первым C-сегментом и 2 J-сегмента перед вторым C-сегментом, 15 V-сегментов.

### Перестройка генов

- Рекомбинация ДНК происходит при объединении V-, D- и J-сегментов и катализируется тем же комплексом рекомбиназ, что и при дифференцировке В-лимфоцитов.
- После перестройки VJ в генах  $\alpha$ -цепи и VDJ в генах  $\beta$ -цепи, а также после присоединения некодируемых N- и P-нуклеотидов с ДНК



**Рис. 6-2.** Гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов человека

транскрибируется РНК. Объединение с С-сегментом и удаление лишних (неиспользуемых) J-сегментов происходит при сплайсинге первичного транскрипта.

- Гены  $\alpha$ -цепи могут перестраиваться неоднократно при уже правильно перестроенных и экспрессированных генах  $\beta$ -цепи. Именно поэтому есть некоторая вероятность того, что одна клетка может нести более одного варианта TCR.
- Соматическому гипермутатезу гены TCR не подвергаются.

## ПРОВЕДЕНИЕ СИГНАЛА С АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ

TCR и BCR имеют ряд общих закономерностей регистрации и проведения в клетку активационных сигналов (см. рис. 5-11).

- **Кластеризация рецепторов.** Для активации лимфоцита необходима кластеризация антигенраспознающих рецепторов и корецепторов, т.е. «сшивка» нескольких рецепторов одним антигеном.
- **Тирозинкиназы.** В проведении сигнала играют значительную роль процессы фосфорилирования/дефосфорилирования белков по остатку тирозина под действием тирозинкиназ и тирозинфосфатаз,



ведущие к активации или инактивации этих белков. Эти процессы легко обратимы и «удобны» для быстрых и гибких реакций клетки на внешние сигналы.

- **Киназы Src.** Богатые тирозином ИТАМ-последовательности цитоплазматических участков иммунорецепторов подвергаются фосфорилированию под действием нерецепторных (цитоплазматических) тирозинкиназ семейства Src (Fyn, Blk, Lyn в В-лимфоцитах, Lck и Fyn — в Т-лимфоцитах).
- **Киназы ZAP-70** (в Т-лимфоцитах) или **Syk** (в В-лимфоцитах), связываясь с фосфорилированными ИТАМ-последовательностями, активируются и начинают фосфорилировать адапторные белки: LAT (*Linker for Activation of T cells*) (киназой ZAP-70), SLP-76 (киназой ZAP-70) или SLP-65 (киназой Syk).
- Адапторные белки рекрутируют **фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)**. Эта киназа в свою очередь активирует серин/треониновую протеинкиназу Akt, вызывая усиление белкового биосинтеза, что способствует ускоренному росту клеток.
- **Фосфолипаза C $\gamma$**  (см. рис. 4-8). Киназы семейства Tec (Blk — в В-лимфоцитах, Itk — в Т-лимфоцитах) связывают адапторные белки и активируют фосфолипазу C $\gamma$  (PLC $\gamma$ ).
  - PLC $\gamma$  расщепляет фосфатидилинозитдифосфат (PIP $_2$ ) клеточной мембраны на инозит-1,4,5-трифосфат (IP $_3$ ) и диацилглицерин (DAG).
  - DAG остаётся в мембране и активирует протеинкиназу C (PKC) — серин/треониновую киназу, которая активирует эволюционно «древний» фактор транскрипции NF $\kappa$ B.
  - IP $_3$  связывается со своим рецептором в эндоплазматическом ретикулуме и высвобождает ионы кальция из депо в цитозоль.
  - Свободный кальций активирует кальцийсвязывающие белки — кальмодулин, регулирующий активность ряда других белков, и кальциневрин, дефосфорилирующий и тем самым активирующий ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*).
- **Ras** и другие малые G-белки в неактивном состоянии связаны с ГДФ, но адапторные белки заменяют последний на ГТФ, чем переводят Ras в активное состояние.
  - Ras обладает собственной ГТФазной активностью и быстро отщепляет третий фосфат, чем возвращает себя в неактивное состояние (самоинактивируется).

- В состоянии кратковременной активации Ras успевает активировать очередной каскад киназ, называемых MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), которые в итоге активируют фактор транскрипции AP-1 в ядре клетки.

На рис. 6-3 схематично представлены основные пути передачи сигналов с TCR. Активационный сигнал включается при связывании TCR с лигандом (комплексом молекула MHC–пептид) при участии корецептора (CD4 или CD8) и костимулирующей молекулы CD28. Это приводит к активации киназ Fyn и Lck. Красным цветом отмечены участки ITAM в цитоплазматических частях полипептидных цепей CD3. Отражена роль Src-киназ, связанных с рецептором, в фосфорилировании белков: как рецепторных, так и сигнальных. Обращает на себя внимание чрезвычайно широкий спектр эффектов киназы Lck, связанной с корецепторами; роль киназы Fyn установлена с меньшей определённой (отражено в прерывистом характере линий).

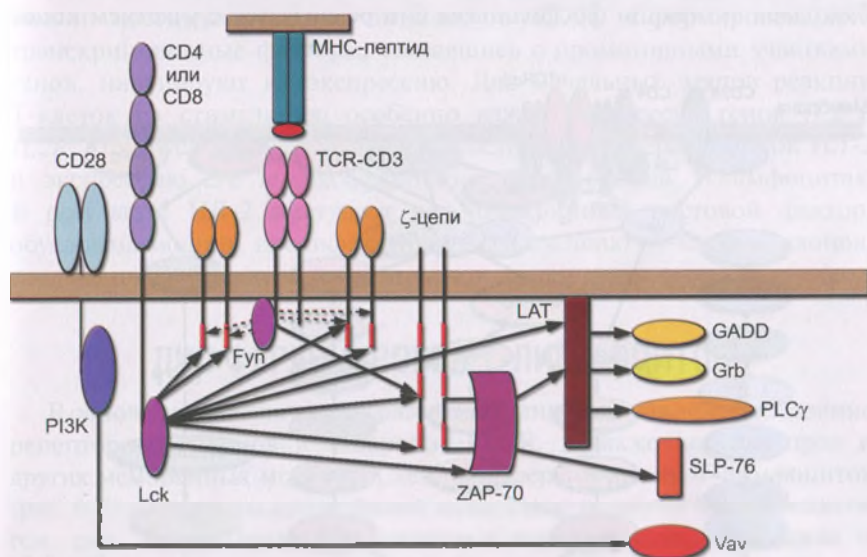


Рис. 6-3. Источники и направление пусковых активационных сигналов при стимуляции Т-лимфоцитов. Обозначения: ZAP-70 (*ζ-associated protein kinase*, мол. масса 70 кДа) — протеинкиназа p70, связанная с ζ-цепью; PLCγ (*Phospholipase Cγ*) — фосфолипаза C, изоформа γ; PI3K (*Phosphatidylinositol 3-kinase*) — фосфатидилинозитол 3-киназа; Lck, Fyn — тирозинкиназы; LAT, Grb, SLP, GADD, Vav — адапторные белки

Ключевую роль в посредничестве между рецепторными киназами и адапторными молекулами и ферментами играет тирозинкиназа ZAP-70. Она активирует (через фосфорилирование) адапторные молекулы SLP-76 и LAT, а последняя передаёт активационный сигнал другим адапторным белкам GADD, GRB и активирует  $\gamma$ -изоформу фосфолипазы C (PLC $\gamma$ ). До этого этапа в передачу сигнала вовлекаются исключительно факторы, связанные с клеточной мембраной. Важный вклад во включение сигнальных путей вносит костимулирующая молекула CD28, реализующая своё действие через связанную с ней липидную киназу PI3K (*Phosphatidyl Inositol 3-kinase*). Основной мишенью киназы PI3K служит фактор Vav, связанный с цитоскелетом.

В результате формирования сигнала и передачи его от рецептора Т-клетки к ядру образуются 3 транскрипционных фактора — NFAT, AP-1 и NF- $\kappa$ B, индуцирующие экспрессию генов, контролирующих процесс активации Т-лимфоцитов (рис. 6-4). К образованию NFAT приводит сигнальный путь, не зависящий от костимуляции, который включается благодаря активации фосфолипазы C и реализуется с участием ионов

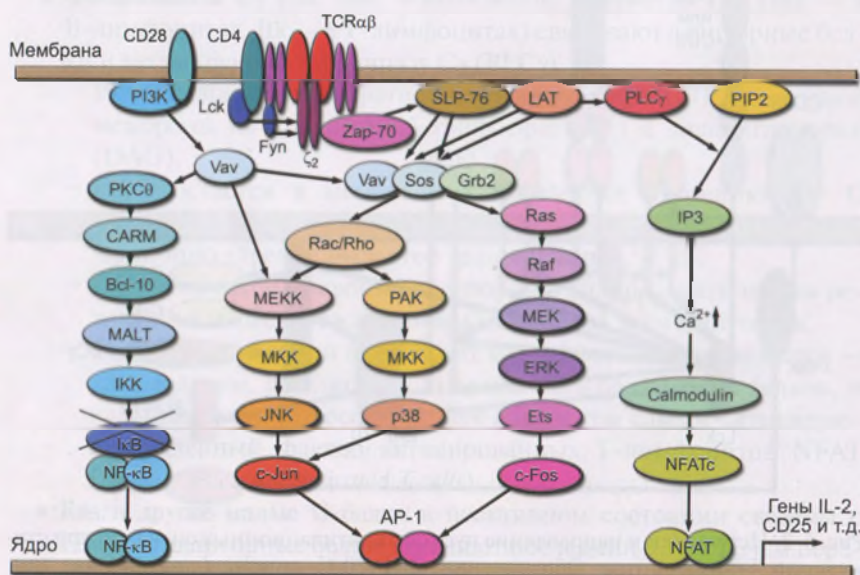


Рис. 6-4. Схема сигнальных путей при активации Т-клеток. NFAT (*Nuclear factor of activated T cells*), AP-1 (*Activation protein-1*), NF- $\kappa$ B (*Nuclear factor of  $\kappa$ -gene of B cells*) — факторы транскрипции

$\text{Ca}^{2+}$ . Этот путь вызывает активацию кальциневрина, который, обладая активностью фосфатазы, дефосфорилирует цитозольный фактор NFAT-P. Благодаря этому NFAT-P приобретает способность мигрировать в ядро и связываться с промоторами активационных генов. Фактор AP-1 формируется как гетеродимер из белков c-Fos и c-Jun, образование которых индуцируется благодаря активации соответствующих генов под влиянием факторов, образующихся в результате реализации трёх компонентов MAP-каскада. Эти пути включаются при участии коротких ГТФ-связывающих белков Ras и Rac. Значительный вклад в реализацию MAP-каскада вносят сигналы, зависящие от костимуляции через молекулу CD28. Третий транскрипционный фактор, NF- $\kappa$ B, известен как основной транскрипционный фактор клеток врождённого иммунитета. Он активируется в результате расщепления блокирующей субъединицы I $\kappa$ B киназой IKK, которая в Т-клетках активируется в ходе передачи сигнала, зависящего от изоформы  $\theta$  протеинкиназы С (PKC $\theta$ ). Основной вклад во включение этого сигнального пути вносят костимулирующие сигналы от CD28. Сформировавшиеся транскрипционные факторы, связавшись с промоторными участками генов, индуцируют их экспрессию. Для начальных этапов реакции Т-клеток на стимуляцию особенно важна экспрессия генов *IL2* и *IL2R*, что обуславливает выработку ростового фактора Т-клеток ИЛ-2 и экспрессию его высокоаффинного рецептора на Т-лимфоцитах. В результате ИЛ-2 выступает как аутокринный ростовой фактор, обуславливающий пролиферативную экспансию Т-клеток клонов, вовлечённых в реакцию на антиген.

## ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ЛИМФОЦИТОВ

В основе выделения этапов развития Т-лимфоцитов лежит состояние рецепторных V-генов и экспрессии TCR, а также корецепторов и других мембранных молекул. Схема дифференцировки Т-лимфоцитов (рис. 6-5) аналогична приведённой выше схеме развития В-лимфоцитов (см. рис. 5-13). Приведены ключевые характеристики фенотипа и ростовых факторов развивающихся Т-клеток. Принятые обозначения стадий развития Т-клеток определяются экспрессией корецепторов: DN (от *Double-Negative*,  $\text{CD4}^- \text{CD8}^-$ ) — двойные отрицательные, DP (от *Double-Positive*,  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^+$ ) — двойные положительные, SP (от *Single-Positive*,  $\text{CD4}^+ \text{CD8}^-$  и  $\text{CD4}^- \text{CD8}^+$ ) — одинарно положительные. Деление DN-тимоцитов на стадии DN1, DN2, DN3 и DN4 основывается на характере

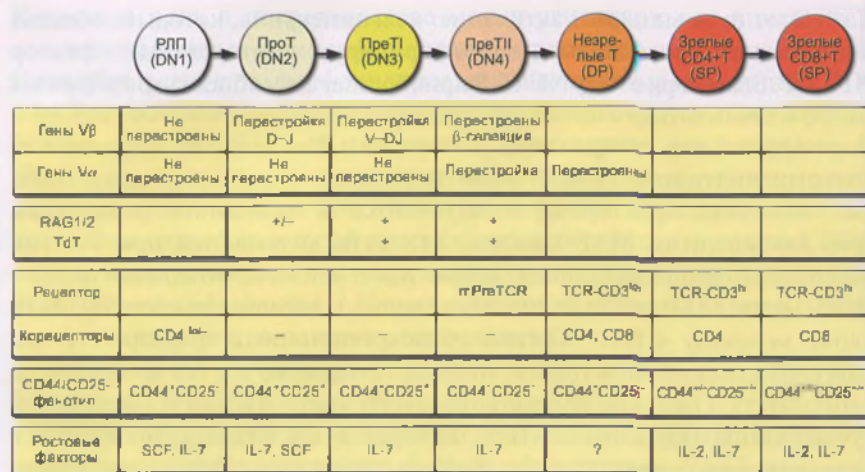


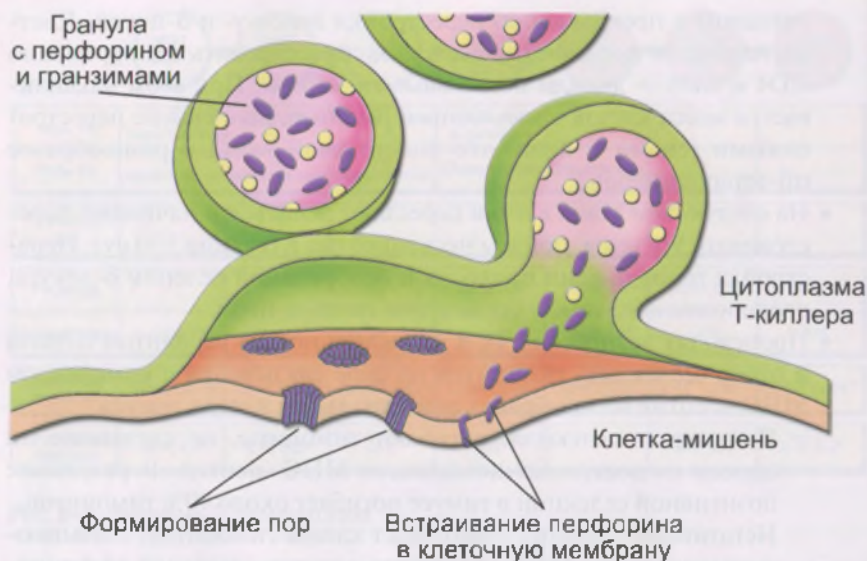
Рис. 6-5. Развитие Т-лимфоцитов

экспрессии молекул CD44 и CD25. Другие условные обозначения: SCF (от *Stem Cell Factor*) — фактор стволовых клеток, lo (*low*; метка индекса) — низкий уровень экспрессии. Стадии реаранжировки: D–J — предварительный этап, соединение сегментов D и J (только в генах  $\beta$ - и  $\delta$ -цепей TCR, см. рис. 6-2), V–DJ — завершающий этап, соединение зародышевого V-гена с объединённым сегментом DJ.

- Тимоциты дифференцируются из общей клетки-предшественника, которая ещё вне тимуса экспрессирует такие мембранные маркёры, как CD7, CD2, CD34 и цитоплазматическую форму CD3.
- Коммитированные к дифференцировке в Т-лимфоциты клетки-предшественники мигрируют из костного мозга в субкапсулярную зону коры тимуса, где примерно в течение одной недели медленно пролиферируют. На тимоцитах появляются новые мембранные молекулы CD44 и CD25.
- Затем клетки перемещаются вглубь коры тимуса, молекулы CD44 и CD25 исчезают с их мембраны. В этой стадии начинается перестройка генов  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей TCR. Если гены  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей успевают продуктивно, т.е. без сдвига рамки считывания, перестроиться раньше, чем гены  $\beta$ -цепи, то лимфоцит дифференцируется далее как  $\gamma\delta$ T. В противном случае происходит экспрессия  $\beta$ -цепи на мембране в комплексе с  $\alpha$  (инвариантной суррогатной цепью, заменяющей на этом этапе настоящую  $\alpha$ -цепь) и CD3. Это служит

сигналом к прекращению перестройки генов  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей. Клетки начинают пролиферировать и экспрессировать одновременно CD4 и CD8 — дважды позитивные тимоциты. При этом накапливается масса клеток с уже готовой  $\beta$ -цепью, но с ещё не перестроенными генами  $\alpha$ -цепи, что вносит свой вклад в разнообразие  $\alpha\beta$ -гетеродимеров.

- На следующем этапе клетки перестают делиться и начинают перестраивать V $\alpha$ -гены, причём несколько раз в течение 3–4 сут. Перестройка генов  $\alpha$ -цепи приводит к необратимой делеции  $\delta$ -локуса, расположенного между сегментами генов  $\alpha$ -цепи.
- Происходят экспрессия TCR с каждым новым вариантом  $\alpha$ -цепи и отбор (селекция) тимоцитов по силе связывания с комплексом МНС–пептид на мембранах эпителиальных клеток тимуса.
  - Позитивная селекция: погибают тимоциты, не связавшие ни одного из доступных комплексов МНС–пептид. В результате позитивной селекции в тимусе погибает около 90% тимоцитов.
  - Негативная селекция уничтожает клоны тимоцитов, связывающих комплексы МНС–пептид со слишком высокой аффинностью. Негативная селекция элиминирует от 10 до 70% клеток, прошедших позитивную селекцию.
  - Тимоциты, связавшие какой-либо из комплексов МНС–пептид с правильной, т.е. средней по силе, аффинностью, получают сигнал к выживанию и продолжают дифференцировку.
- На короткое время с мембраны тимоцитов исчезают обе корецепторные молекулы, а затем экспрессируется одна из них: тимоциты, распознавшие пептид в комплексе с МНС-I, экспрессируют корецептор CD8, а с МНС-II — корецептор CD4. Соответственно на периферию выходят (в соотношении около 2:1) Т-лимфоциты двух типов: CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, функции которых в предстоящих иммунных ответах различны.
  - CD8<sup>+</sup> Т-клетки играют роль цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) — они распознают и непосредственно убивают клетки, модифицированные вирусом, опухолевые и другие «изменённые» клетки (рис. 6-6).
  - CD4<sup>+</sup> Т-клетки. Функциональная специализация CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов более разнообразна. Значительная часть CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в процессе развития иммунного ответа становится Т-хелперами (помощниками), взаимодействующими с В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и другими клетками при



**Рис. 6-6.** Механизм воздействия цитотоксического Т-лимфоцита на клетку-мишень. В Т-киллере в ответ на увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  гранулы с перфорином (фиолетовые овалы) и гранзимами (жёлтые кружочки) сливаются с клеточной мембраной. Освободившийся перфорин встраивается в мембрану клетки-мишени с последующим образованием пор, проницаемых для гранзимов, воды и ионов. В результате клетка-мишень лизируется

прямом контакте или через растворимые факторы (цитокины). В определённых случаях из них могут развиваться  $\text{CD4}^+$  ЦТЛ: в частности, такие Т-лимфоциты обнаружены в значительных количествах в коже больных с синдромом Лайелла.

### Субпопуляции Т-хелперов

С конца 80-х годов XX века было принято выделять 2 субпопуляции Т-хелперов (в зависимости от того, какой набор цитокинов они продуцируют) — Th1 и Th2. В последние годы спектр субпопуляций  $\text{CD4}^+$  Т-клеток продолжает расширяться. Обнаружены такие субпопуляции, как: Th17, Т-регуляторы, Tr1, Th3, Tfh и др.

Основные субпопуляции  $\text{CD4}^+$  Т-клеток:

- **Th0** —  $\text{CD4}^+$  Т-лимфоциты на ранних стадиях развития иммунного ответа, они продуцируют только ИЛ-2 (митоген для всех лимфоцитов).

- **Th1** — дифференцированная субпопуляция  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, специализирующаяся на продукции ИФН $\gamma$ , ФНО $\beta$  и ИЛ-2. Эта субпопуляция осуществляет регуляцию многих реакций клеточного иммунитета, включая гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и активацию ЦТЛ. Кроме того, Th1 стимулируют продукцию В-лимфоцитами опсонизирующих антител класса IgG, запускающих каскад активации комплемента. Развитие избыточного воспаления с последующим повреждением тканей напрямую связано с активностью Th1-субпопуляции.
- **Th2** — дифференцированная субпопуляция  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, специализирующаяся на выработке ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13. Эта субпопуляция участвует в активации В-лимфоцитов и способствует секреции ими больших количеств антител разных классов, особенно IgE. Кроме того, Th2-субпопуляция участвует в активации эозинофилов и развитии аллергических реакций.
- **Th17** — субпопуляция  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, специализирующаяся на образовании ИЛ-17. Эти клетки осуществляют противогрибковую и антимикробную защиту эпителиальных и слизистых барьеров, а также играют ключевую роль в патологии аутоиммунных заболеваний.
- **Т-регуляторы** —  $CD4^+$  Т-лимфоциты, подавляющие активность других клеток иммунной системы посредством секреции иммуносупрессорных цитокинов — ИЛ-10 (ингибитора активности макрофагов и Th1-клеток) и ТФР $\beta$  — ингибитора пролиферации лимфоцитов. Ингибиторный эффект может также достигаться при непосредственном межклеточном взаимодействии, поскольку на мембране некоторых Т-регуляторов экспрессированы индукторы апоптоза активированных и «отработавших» лимфоцитов — FasL (Fas-лиганд). Существует несколько популяций  $CD4^+$  регуляторных Т-лимфоцитов: естественные (Treg), созревающие в тимусе ( $CD4^+CD25^+$ , экспрессируют фактор транскрипции Foxp3), и индуцированные — локализованные преимущественно в слизистых оболочках пищеварительного тракта и переключившиеся на образование ТФР $\beta$  (Th3) или ИЛ-10 (Tr1). Нормальное функционирование Т-регуляторов необходимо для поддержания гомеостаза иммунной системы и предотвращения развития аутоиммунных заболеваний.
- **Дополнительные хелперные популяции.** В последнее время появляется описание всё новых популяций  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, клас-



сифицированных по типу преимущественно продуцируемого ими цитокина. Так, как оказалось, одной из важнейших популяций являются Tfh (от англ. *follicular helper* — фолликулярный хелпер). Эта популяция CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов преимущественно расположена в лимфоидных фолликулах и осуществляет хелперную функцию для В-лимфоцитов посредством продукции ИЛ-21, вызывая их созревание и терминальную дифференцировку в плазматические клетки. Кроме ИЛ-21 Tfh могут также продуцировать ИЛ-6 и ИЛ-10, необходимые для дифференцировки В-лимфоцитов. Нарушение функций этой популяции приводит к развитию аутоиммунных заболеваний или иммунодефицитов. Другой «новоявленной» популяцией являются Th9 — продуценты ИЛ-9. По-видимому, это Th2, переключившиеся на секрецию ИЛ-9, способного вызывать пролиферацию Т-хелперных клеток при отсутствии антигенной стимуляции, а также усиливать секрецию В-лимфоцитами IgM, IgG и IgE.

Основные субпопуляции Т-хелперов представлены на рис. 6-7.

На рисунке суммированы современные представления об адаптивных субпопуляциях CD4<sup>+</sup> Т-клеток, т.е. субпопуляциях, формирующих-

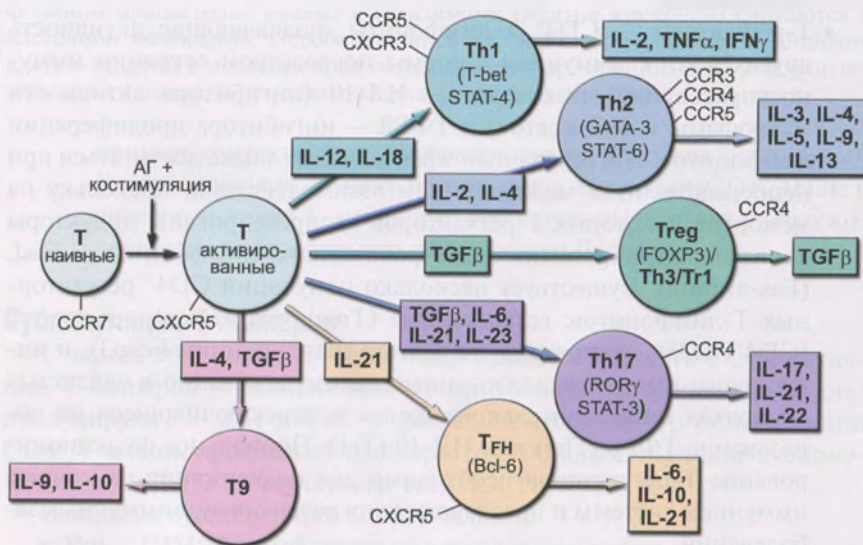


Рис. 6-7. Адаптивные субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток (цитокины, дифференцировочные факторы, хемокиновые рецепторы)

ся при иммунном ответе, а не в ходе естественного развития клеток. Для всех разновидностей Т-хелперов указаны цитокины-индукторы (на стрелках, ведущих к кружкам, символизирующим клетки), транскрипционные факторы (внутри кружков), хемокиновые рецепторы, направляющие миграцию (около линий, отходящих от «поверхности клетки»), и продуцируемые цитокины (в прямоугольниках, на которые направлены стрелки, отходящие от кружков).

Расширение семейства адаптивных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-клеток потребовало решения вопроса о природе клеток, с которыми взаимодействуют эти субпопуляции (кому они оказывают «помощь» в соответствии со своей функцией хелперов). Эти представления отражены на рис. 6-8. Здесь же представлен уточнённый взгляд на функции этих субпопуляций (участие в защите от определённых групп патогенов), а также о патологических последствиях несбалансированного усиления активности этих клеток.

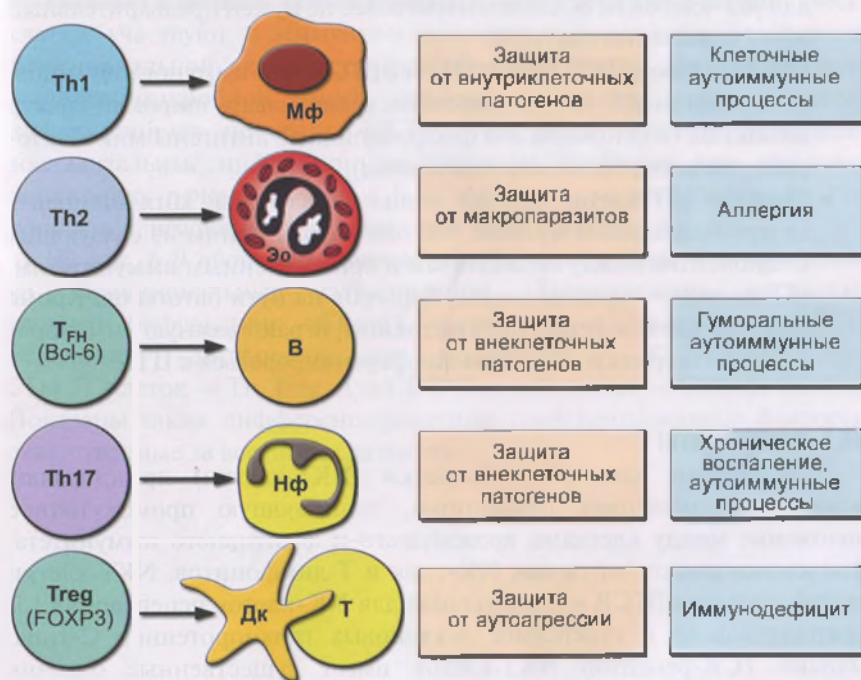


Рис. 6-8. Адаптивные субпопуляции Т-клеток (клетки-партнёры, физиологические и патологические эффекты)

### $\gamma\delta$ T-лимфоциты

Подавляющее большинство (99%) T-лимфоцитов, проходящих лимфопоз в тимусе, составляют  $\alpha\beta$ T-клетки; менее 1% —  $\gamma\delta$ T-клетки. Последние в большинстве дифференцируются вне тимуса, в первую очередь в слизистых оболочках пищеварительного тракта. В коже, лёгких, пищеварительном и репродуктивном трактах они являются доминирующей субпопуляцией внутриэпителиальных лимфоцитов. Среди всех T-лимфоцитов организма  $\gamma\delta$ T-клетки составляют от 10 до 50%. В эмбриогенезе  $\gamma\delta$ T-клетки появляются раньше  $\alpha\beta$ T-клеток.

- $\gamma\delta$ T-клетки не экспрессируют CD4. Молекула CD8 экспрессирована на части  $\gamma\delta$ T-клеток, но не в виде  $\alpha\beta$ -гетеродимера, как на CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$ T-клетках, а в виде гомодимера из двух  $\alpha$ -цепей.
- **Антигенраспознающие свойства:**  $\gamma\delta$ TCR в большей степени напоминают иммуноглобулины, чем  $\alpha\beta$ TCR, т.е. способны связывать нативные антигены независимо от классических молекул МНС — для  $\gamma\delta$ T-клеток не обязателен или вовсе не нужен предварительный процессинг антигена АПК.
- **Разнообразие  $\gamma\delta$ TCR** меньше, чем  $\alpha\beta$ TCR или иммуноглобулинов, хотя в целом  $\gamma\delta$ T-клетки способны распознавать широкий спектр антигенов (в основном это фосфолипидные антигены микобактерий, углеводы, белки теплового шока).
- **Функции  $\gamma\delta$ T-клеток** ещё до конца не изучены, хотя становится преобладающим мнение, что они служат одним из связующих компонентов между врождённым и приобретённым иммунитетом.  $\gamma\delta$ T-клетки — один из первых барьеров на пути патогенов. Кроме того, эти клетки, секретируя цитокины, играют важную иммунорегуляторную роль и способны дифференцироваться в ЦТЛ.

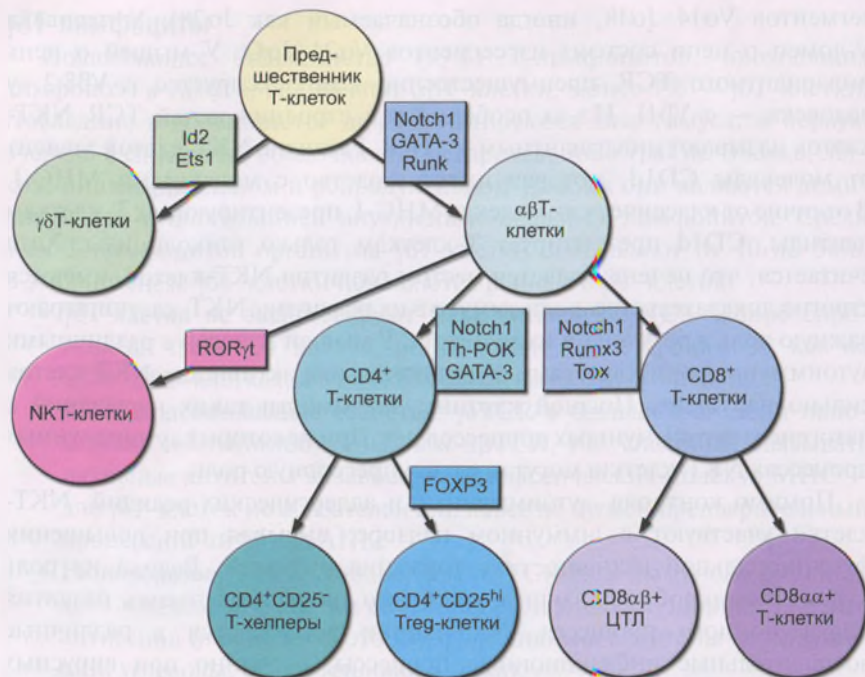
### НКТ-лимфоциты

Естественные киллерные T-клетки (НКТ-клетки) представляют особую субпопуляцию лимфоцитов, занимающую промежуточное положение между клетками врождённого и адаптивного иммунитета. Эти клетки имеют черты как НК-, так и T-лимфоцитов. НКТ-клетки экспрессируют  $\alpha\beta$ TCR и характерный для НК-клеток рецептор NK1.1, принадлежащий к суперсемье лектиновых гликопротеинов C-типа. Однако TCR-рецептор НКТ-клеток имеет существенные отличия от TCR-рецептора обычных клеток. У мышей большинство НКТ-клеток экспрессирует инвариантный V-домен  $\alpha$ -цепи, состоящий из

сегментов  $V\alpha 14$ – $J\alpha 18$ , иногда обозначаемый как  $J\alpha 281$ . У человека V-домен  $\alpha$ -цепи состоит из сегментов  $V\alpha 24$ – $J\alpha Q$ . У мышей  $\alpha$ -цепь инвариантного TCR преимущественно комплексируется с  $V\beta 8.2$ , у человека — с  $V\beta 11$ . Из-за особенностей строения цепей TCR NKT-клеток называют инвариантным — iTCR. Развитие NKT-клеток зависит от молекулы CD1d, которая имеет сходство с молекулами MHC-I. В отличие от классических молекул MHC-I, презентующих T-клеткам пептиды, CD1d презентует T-клеткам только гликолипиды. Хотя считается, что печень является местом развития NKT-клеток, имеются строгие доказательства роли тимуса в их развитии. NKT-клетки играют важную роль в регуляции иммунитета. У мышей и людей с различными аутоиммунными процессами функциональная активность NKT-клеток сильно нарушена. Полной картины значимости таких нарушений в патогенезе аутоиммунных процессов нет. При некоторых аутоиммунных процессах NKT-клетки могут играть супрессорную роль.

Помимо контроля аутоиммунных и аллергических реакций, NKT-клетки участвуют в иммунном надзоре, вызывая при повышении функциональной активности отторжение опухолей. Велика их роль в противомикробной защите, особенно на ранних этапах развития инфекционного процесса. NKT-клетки вовлекаются в различные воспалительные инфекционные процессы, особенно при вирусных поражениях печени. В целом NKT-клетки — многофункциональная популяция лимфоцитов, несущая ещё много научных загадок.

На рис. 6-9 обобщены данные о дифференцировке Т-лимфоцитов на функциональные субпопуляции. Представлены несколько уровней бифуркации:  $\gamma\delta$ T/ $\alpha\beta$ T, далее для  $\alpha\beta$ T-клеток — NKT/остальные Т-лимфоциты, для последних —  $CD4^+$ / $CD8^+$ , для  $CD4^+$  Т-клеток — Th/Treg, для  $CD8^+$  Т-лимфоцитов —  $CD8\alpha\beta$ / $CD8\alpha\alpha$ . Показаны также дифференцировочные транскрипционные факторы, ответственные за все линии развития.



**Рис. 6-9.** Естественные субпопуляции Т-лимфоцитов и их дифференцировочные факторы

# АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Лейкоцитарные антигены человека (HLA — *Human Leukocyte Antigens*) — гликопротеины, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости — МНС (*Major Histocompatibility Complex*). Они определяют биологическую индивидуальность каждого человека. В иммунной системе эти гликопротеины выполняют важнейшую функцию: они участвуют в презентации АПК пептидных антигенов Т-лимфоцитам.

## ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

HLA-молекулы, кодируемые генами МНС, подразделяют на гликопротеины МНС класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C), представленные на поверхности всех соматических клеток за исключением клеток ворсинчатого трофобласта и эритроцитов, и МНС класса II (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR), экспрессированные преимущественно на мембране АПК (ДК, активированных макрофагов и В-лимфоцитов), а также на некоторых Т-хелперах.

Соматические клетки в нормальных условиях молекулы МНС-II не экспрессируют. Т-лимфоциты с помощью антигенраспознающих рецепторов способны распознавать антигены только в комплексе с молекулами МНС-I или МНС-II на поверхности клеток своего организма — феномен двойного распознавания. Таким образом, природная функция белков МНС — презентация пептидных антигенов Т-лимфоцитам.

Первоначально главный комплекс гистосовместимости (МНС) был открыт в опытах по пересадке органов как некий значительный по размеру комплекс генов, от которых больше, чем от других генов, зависит скорость отторжения трансплантата.

**Законы трансплантации, описанные в 1912 г. Георгом Шёне в книге «Гетеропластическая и гомопластическая трансплантация»:**

- аллогенные и ксеногенные трансплантаты всегда отторгаются;

- аутологичные (донор и реципиент — один и тот же организм) и сингенные (антигены МНС донора и реципиента одинаковы) трансплантаты приживаются;
- гибриды I-го поколения —  $F_1 (P_1 \times P_2)$  — не отторгают трансплантаты обеих родительских линий ( $P_1, P_2$ ), однако каждая из родительских линий отторгает трансплантат от гибрида (это свидетельствует о кодоминантности в гибридах экспрессии генов, кодирующих продукты, служащие мишенью при отторжении). Кодоминантность означает, что экспрессируются аллели на двух гомологичных хромосомах, т.е. от каждого из родителей:



где  $A$  и  $B$  — аллели, перешедшие к гибриду  $F_1$  от родителей ( $P_1$  и  $P_2$  соответственно).

- При обратном скрещивании ( $F_1 \times P_1$  или  $F_1 \times P_2$ ) 50% потомства быстро отторгают трансплантат от второй родительской линии (при трансплантации кожного лоскута быстрое отторжение наступает на 8-е сутки). Из этого по законам менделевской генетики следует, что быстрое отторжение контролирует один локус. Его-то и назвали главным комплексом гистосовместимости. А генетическая формула выглядит так:



### Гены главного комплекса гистосовместимости

Комплекс МНС весьма значителен по размеру. Он включает около 2000 аллельных вариантов генов. Расположение в геноме локусов комплекса МНС человека схематично изображено на рис. 7-1.

- **МНС-I.** Гены групп *HLA-A, HLA-B, HLA-C* и другие кодируют молекулы МНС класса I.
- **МНС-II.** Гены групп *HLA-DP, HLA-DQ* и *HLA-DR* кодируют молекулы МНС класса II.
- **МНС-III.** Термин «МНС-III» обозначает область между МНС-I и МНС-II, где картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента ( $C4a$  и  $C4b, C2$ , фактор  $B$ ), цитокины (ФНО $\alpha$  и лимфотоксин), 21-гидроксилазу (фермент, участвующий в биосинтезе стероидных гормонов) и др.
- **Неклассические гены** не принадлежат ни к одному из классов МНС. Описано 6 таких генов в области расположения генов МНС-I (*E, F, G, H, J, X*) и 6 — в области МНС-II (*DM, DO, CLIP, TAP, LMP, LNA*).

### Трансмембранные молекулы главного комплекса гистосовместимости

- Молекула МНС-I (см. рис. 5-1, а) состоит из двух полипептидных цепей —  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ 2-микроглобулина.
  - $\alpha$ -Цепь состоит примерно из 325 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу около 45 кДа и содержит 3 внеклеточных домена ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3), трансмембранный участок и цитоплазматический участок из 55 аминокислотных остатков. Домены  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2 формируют углубление в виде желоба или «корзины» размером 0,25x0,1x0,11 нм для связывания антигенных пептидов длиной 9–11 аминокислот, презентруемых для распознавания Т-лимфоцитам.
  - С внеклеточными  $\alpha$ -доменами нековалентно ассоциирована лёгкая полипептидная цепь с молекулярной массой 11,5 кДа, называемая  $\beta$ 2-микроглобулином, которая кодируется геном, расположенным вне комплекса МНС, на хромосоме 15.
- Молекулы МНС-II (см. рис. 5-1, б) — гетеродимеры из двух трансмембранных гликопротеинов:  $\alpha$ -цепи (молекулярная масса 34 кДа) и  $\beta$ -цепи (молекулярная масса 29 кДа). Внеклеточная часть каждой

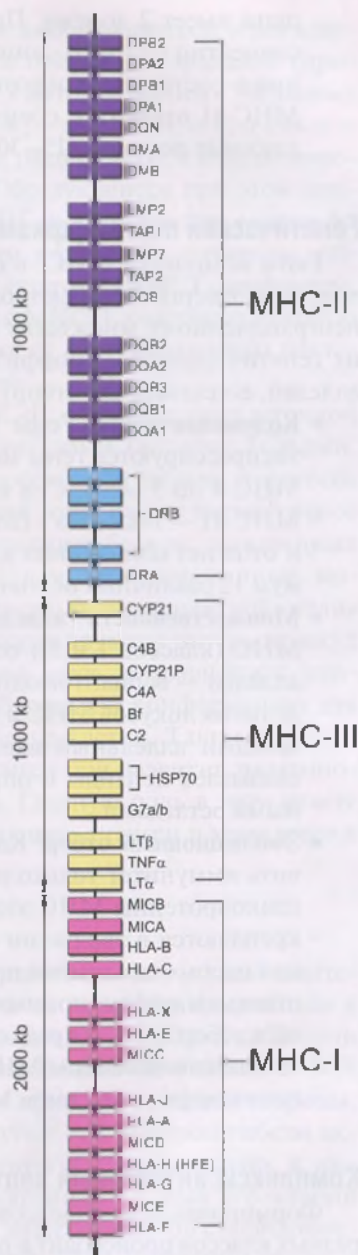


Рис. 7-1. Расположение генов МНС в хромосоме 6 человека



цепи имеет 2 домена. Пептидсвязывающую бороздку формируют совместно  $\alpha 1$ - и  $\beta 1$ -домены. В отличие от аналогичного углубления в составе гликопротеинов МНС-I, пептидсвязывающая щель МНС-II открыта с обеих сторон, что позволяет связывать более длинные пептиды (15–30 аминокислот).

### Генетический полиморфизм

Гены комплекса МНС, в отличие от генов TCR и иммуноглобулинов, не подвергаются рекомбинации. Механизм их приспособления к неограниченному множеству потенциальных антигенов заключается в их генетическом полиморфизме (кодминантность, множественность аллелей, естественный отбор).

- **Кодминантность.** Гены МНС кодминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (*A, B, C*) в каждой из гомологичных хромосом, генов МНС-II — также по 3 (*DP, DQ, DR*). Следовательно, если у матери и отца нет одинаковых аллелей, каждый человек имеет как минимум 12 различных основных аллелей генов МНС.
- **Множественность аллелей.** Полиморфизм классических генов МНС (классов I и II) означает наличие в популяции множества аллелей — вариантов одноимённого гена у разных особей. Для отдельных локусов МНС известно более сотни аллельных вариантов. Каждый аллельный вариант молекулы МНС преимущественно связывает пептиды с определёнными «якорными» аминокислотными остатками.
- **Эволюционный отбор.** Каждая особь потенциально способна развить иммунитет только на те пептиды, которые способны связать гликопротеины МНС этой особи. Конкретные варианты МНС закрепляются в эволюции естественным отбором, и каждая отдельная особь оказывается приспособленной к региональным видам и штаммам инфекционных микроорганизмов, на защиту от которых шёл отбор МНС у предков.
- **Неклассические гены МНС,** видимо, не полиморфны или не столь полиморфны, как гены МНС классов I и II.

### Комплексы антигенный пептид-МНС

Формирование комплексов антигенных пептидов с молекулами МНС разных классов происходит в различных клеточных компартаментах.

- **МНС-I** «обслуживают» зону цитозоля, сообщающегося через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит фолдинг (принятие правильной конформации) синтезированных белковых молекул. При возникновении ошибок, в том числе и при синтезе вирусных белков, белковые продукты расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы). Образующиеся при этом пептиды связываются с молекулами МНС-I. В результате молекулы МНС-I презентуют Т-лимфоцитам пептидные антигены, образующиеся внутри клетки. Именно поэтому **CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты**, распознающие комплексы антигенов с МНС-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также от внутриклеточных бактериальных инфекционных заболеваний.
- **МНС-II**. Зона «обслуживания» МНС-II связана с внеклеточной средой, а также с клеточными органеллами (аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, эндосомы и фагосомы). Пептиды, образующиеся в данной зоне, имеют внеклеточное происхождение — это продукты протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза. Вновь синтезированные молекулы  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей МНС-II с помощью инвариантной полипептидной цепи Ii и кальнексина экспонируются внутрь везикул (эндосом или фаголизосом) и только здесь, связавшись с пептидным антигеном, принимают необходимую конформацию для дальнейшего представления на мембране клетки. Таким образом, молекулы МНС-II презентуют антиген при развитии иммунного ответа на внеклеточные патогены. Главную роль в этом ответе играют **CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты**, распознающие антиген в комплексе с МНС-II.

## Суперантигены

В ходе эволюции патогенные микроорганизмы «научились» синтезировать так называемые суперантигены, способные присоединяться к молекулам МНС-II без процессинга и связываться с V-областью  $\beta$ -цепи TCR. Такое связывание вызывает поликлональную активацию 2–20% периферических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что приводит, с одной стороны, к общей интоксикации организма, а с другой — к быстрой гибели активированных Т-лимфоцитов путём апоптоза и, следовательно, к иммунодефициту. Например, клиническая картина пищевых отравлений обусловлена главным образом действием энтеротоксинов стафилококков на Т-лимфоциты. Иммунодефицит при ВИЧ-инфекции также в

значительной мере объясняется лимфотоксическим действием суперантигенов ВИЧ.

### Антигенпрезентирующие молекулы CD1

За пределами МНС имеются гены, кодирующие антигенпрезентирующие молекулы (например, гены кластера *CD1*, кодирующие *CD1a*, *CD1b*, *CD1c*, *CD1d*, *CD1e*). Продукты этих генов — гетеродимеры (состоят из  $\alpha$ -цепи и  $\beta 2$ -микроглобулина). Они способны связывать и презентировать Т-лимфоцитам небелковые антигены — например, миколовую кислоту и липоарабиноманнан оболочки микобактерий. Эти молекулы-гетеродимеры конститутивно экспрессированы на ДК и В-лимфоцитах, а также на тимоцитах и энтероцитах. Антиген в комплексе с CD1 распознают  $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и NKT-клетки.

## АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

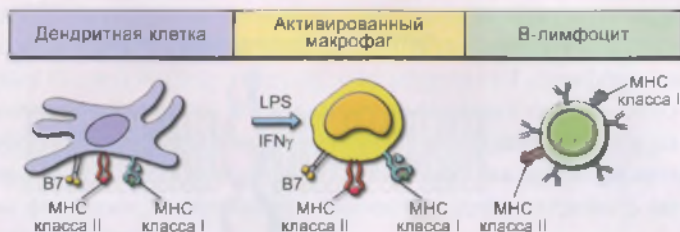
Молекулы МНС контролируют иммунный ответ. Так, МНС-II участвуют в презентации антигенов Т-клеткам (рис. 7-3, 7-4) и во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. Антигены МНС-I и МНС-II связываются с поверхностными маркерами Т-клеток: МНС-I с CD8, а МНС-II — с CD4.

- **Профессиональные АПК.** Молекулы МНС-II экспрессированы только на определённых клетках, которые называют профессиональными АПК. Таких клеток у человека 3 типа: ДК костномозгового происхождения (ДК), В-лимфоциты и макрофаги. На их мембранах, помимо молекул МНС-I и МНС-II, присутствуют все корцепторные молекулы, необходимые для презентации антигена Т-клеткам. Они продуцируют цитокины, необходимые для активации Т-лимфоцитов и запуска иммунного ответа.
- **Эндотелий** тоже может выполнять функции АПК. Вероятно, экспрессия комплексов пептид-МНС на клетках эндотелия служит специфическим сигналом, привлекающим эффекторные лимфоциты из циркуляции в очаг поражения, обеспечивая антигенспецифичный хоминг.

Характеристика разных АПК представлена на рис. 7-2.

### Дендритные клетки

Из всех клеток, имеющих определение «дендритные» (что означает «клетки с отростками»), к профессиональным АПК относят только



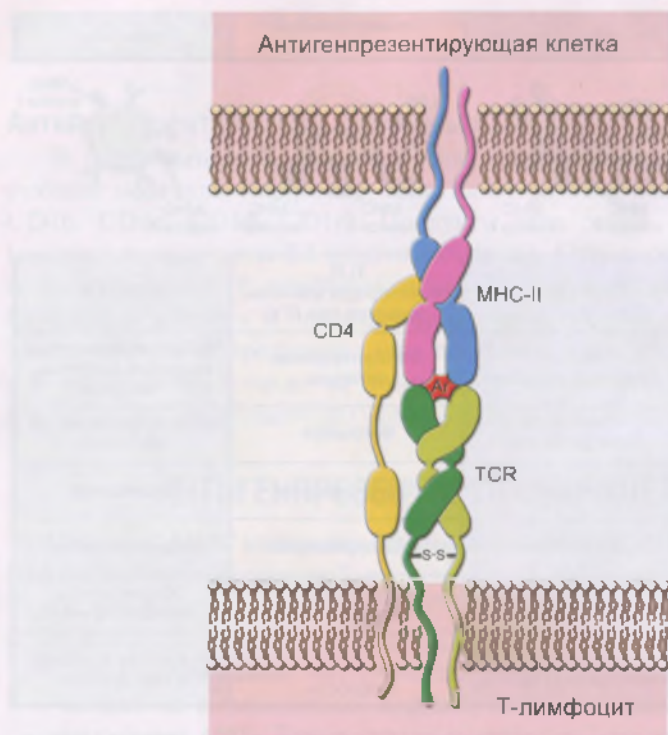
Рецептор для патогенов	TLR	TLR, рецептор для маннозы, рецептор для ЛПС	BCR, TLR
Тип презентируемых антигенов	Белки, вирусные антигены	Фагоцитируемые антигены	Растворимые антигены, вирусные антигены, токсины
Захват антигена	Пиноцитоз, Реже фагоцитоз	Фагоцитоз	Рецепторзависимый пиноцитоз
Экспрессия MHC-II	Спонтанная	Индукцированная	Спонтанная
Экспрессия B7 (CD80, CD86)	Спонтанная	Индукцированная	Индукцированная
Активация Т-клеток	Наиеных, эффекторных и клеток памяти	Эффекторных и клеток памяти	Эффекторных и клеток памяти
Локализация в организме	Барьерные ткани, лимфоидные органы	Соединительная ткань, паренхима органов, полости	Лимфоидные органы, кровь, полости

Рис. 7-2. Антигенпрезентирующие клетки. Обозначения: B7 — костимулирующие молекулы (CD80 и CD86)

клетки костномозгового происхождения. Такие клетки широко представлены в организме. Их много в покровных тканях (например, клетки Лангерганса в коже), носоглотке, лёгких, кишечнике и желудке, в крови (незрелые формы) и в лимфоидных органах (зрелые, активированные). Если у В-лимфоцитов и макрофагов есть и иные, причём главные для них, функции — продукция иммуноглобулинов у В-лимфоцитов, фагоцитоз и «переваривание» у макрофагов, — то у ДК нет других функций, кроме презентации антигенов и передачи костимулирующих сигналов лимфоцитам.

• Разновидности ДК:

- Миелоидные ДК происходят из моноцитов и экспрессируют маркёр CD11c. Их, вероятно, можно рассматривать как разновидность макрофагов, специализирующихся на презентации антигенов Т-лимфоцитам.



**Рис. 7-3.** Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита. Каждая молекула МНС-II состоит двух цепей —  $\alpha$  и  $\beta$ . При помощи ТСR Т-клетка распознаёт антиген, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае Т-хелпера в процессе также участвует CD4, который свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый Т-клеткой антиген имеет 2 участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный же тип взаимодействия, но с участием CD8 характерен для процесса распознавания цитотоксическим Т-лимфоцитом антигена, связанного с молекулой МНС-I. Аг — антиген

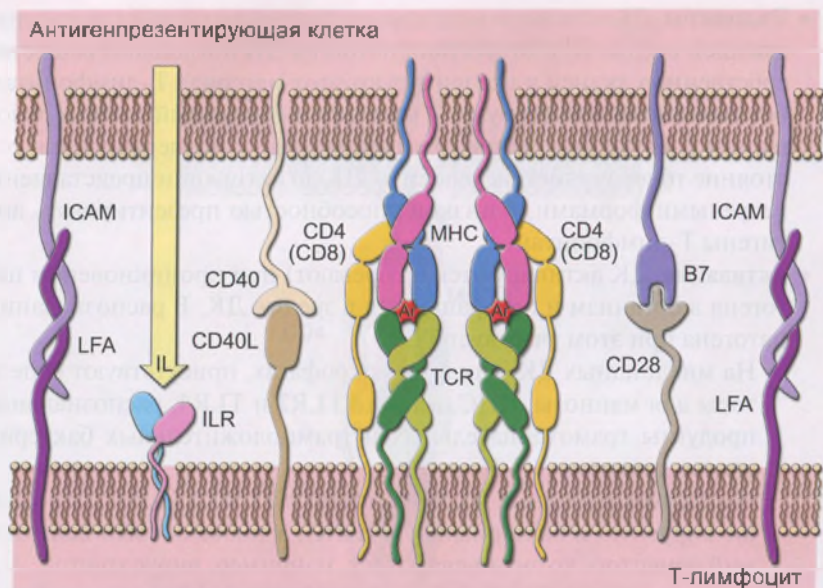
- **Плазмоцитоподобные ДК** происходят от общей лимфоидной клетки-предшественника, из которой развиваются также Т- и В-лимфоциты, NK-клетки. Маркёры предшественников плазмоцитоподобных ДК: ИЛ-3R $\alpha$  (вариант рецептора для ИЛ-3, или CD123), иммуноглобулиноподобные рецепторы — ILT3<sup>+</sup> (CD85k) и ILT7<sup>+</sup> (CD85g), а также BDCA-2 (CD303), BDCA-3 (CD141) и BDCA-4 (CD304).

- **Эндцитоз.** ДК активно и непрерывно поглощают вещества из окружающей среды. При отсутствии патогена ДК поглощают вещества собственных тканей и презентуют этот материал Т-лимфоцитам без корцепторного стимула. В результате иммунный ответ в отношении собственных тканей не развивается и поддерживается состоянием толерантности к «своему». ДК до активации представлены незрелыми формами, с низкой способностью презентировать антигены Т-лимфоцитам.
- **Активация.** ДК активируются (созревают) при проникновении патогена в организм и превращаются в зрелые ДК. В распознавании патогена при этом участвует TLR.
  - На миелоидных ДК, как и на макрофагах, присутствуют рецепторы для маннозы, ЛПС, а также TLR2 и TLR4, распознающие продукты грамотрицательных и грамположительных бактерий соответственно.
  - На плазмоцитоидных ДК присутствуют TLR7 и TLR9 (распознают вирусную и бактериальную ДНК), а также особый лектиновый рецептор, который связывает, например, вирус гриппа.
- **Иммунный синапс.** Активированные патогеном ДК (зрелые) мигрируют из покровных тканей в региональные лимфоидные органы (в частности, в паракортикальные зоны лимфатических узлов), где презентуют Т-лимфоцитам антигены и активируют их через корцепторные молекулы В7.1, В7.2 и CD40. Формирование такого межклеточного — иммунного — синапса (рис. 7-4) — обязательное условие начала развития иммунного ответа.

## Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов

При первичном иммунном ответе единственные эффективные АПК для Т-лимфоцитов — ДК. Однако при активации Т-лимфоцита антигеном, презентированным ДК, в иммунный ответ будут вовлекаться и рядом расположенные В-лимфоциты, для которых в сложившемся микроокружении тоже найдутся объекты для распознавания. При этом возможны 2 варианта взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

- В-лимфоциты через BCR связывают растворимый антиген, поглощают его эндцитозом, подвергают процессингу и экспонируют на поверхности фрагменты антигена в составе комплексов с молекулами МНС-II. Т-клетка через TCR распознаёт антиген на поверхности В-лимфоцита в комплексе с молекулой МНС-II. Кроме того,



**Рис. 7-4.** Иммунный синапс между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой. Минимальный набор взаимодействий, необходимых для начала развития иммунного ответа: связывание агрегированных ТСR с комплексами пептид–МНС; связывание корецептора CD4 (или CD8) с МНС; связывание CD40 с CD40L; связывание B7 с CD28; связывание молекул адгезии (ICAM, LFA); взаимодействие цитокинов (IL) с рецепторами для цитокинов (ILR)

устанавливаются все необходимые и достаточные корецепторные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами (табл. 7-1). Такое взаимодействие происходит в Т-зависимых зонах периферической лимфоидной ткани в начале развития иммунного ответа.

- В-лимфоцит распознаёт специфический антиген, однако недалеко оказывается активированный Т-лимфоцит, распознавший антиген на другой АПК. В таком случае взаимодействие Т- и В-лимфоцитов может ограничиться восприятием В-клеткой цитокиновых сигналов от Т-лимфоцита. Взаимодействие же с участием мембранных молекул может наступать или не наступать, по крайней мере, при первичном иммунном ответе. При вторичном иммунном ответе в процесс вовлекаются Т-клетки памяти и **обязательно** происходит взаимодействие мембранной молекулы В-лимфоцита CD40 с мембранной молекулой Т-клетки CD40L. Кроме Т-лимфоцитов,

CD40L экспрессируется на тучных клетках, тромбоцитах, макрофагах, естественных киллерах, а также на клетках гладких мышц, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Без этого взаимодействия, как показывает опыт, не происходит переключение с IgM на другие изотипы. Вторичный же ответ В2-лимфоцитов характеризуется обязательным переключением изотипа иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA или IgE. Эти взаимодействия Т- и В-клеток происходят уже в В-клеточных зонах — в фолликулах лимфоидных органов.

**Таблица 7-1.** Взаимодействие Т- и В-клеток (при условии, что В-лимфоцит выполняет роль антигенпрезентирующей клетки)

Молекулы В-лимфоцита	Комплементарные молекулы Т-лимфоцита	Последствия взаимодействия
<i>Мембранные молекулы</i>		
Комплекс пептид–МНС	TCR	Активация Т-лимфоцита
МНС-II/МНС-I	CD4/CD8	То же
B7.1 (CD80), B7.2 (CD86)	CD28, позже CTLA-4	Активация, затем торможение Т-лимфоцита
CD40	CD40L	Активация Т-лимфоцита, пролиферация В-лимфоцита, переключение классов иммуноглобулинов в В-лимфоците
CD30	CD30L (лиганд)	Пролиферация Т- и В-лимфоцитов
<i>Цитокины и их рецепторы</i>		
Рецептор ИЛ-2 (ИЛ-2R)	ИЛ-2	Пролиферация лимфоцитов
Рецептор ИЛ-4 (ИЛ-4R)	ИЛ-4	Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов — переключение на IgE
TGFβ-R	ТФРβ	Дифференцировка В-лимфоцитов — переключение на IgA. Остановка пролиферации
Рецептор ИЛ-13 (ИЛ-13R)	ИЛ-13	Дифференцировка В-лимфоцитов: переключение на IgE
Рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6R)	ИЛ-6	Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов



## ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

ДК в качестве АПК не только обеспечивают саму возможность развития иммунного ответа или возникновение иммунной толерантности, но и определяют направление дифференцировки хелперных субпопуляций Т-лимфоцитов, а значит, тип иммунного ответа (табл. 7-2).

Таблица 7-2. Типы иммунного ответа

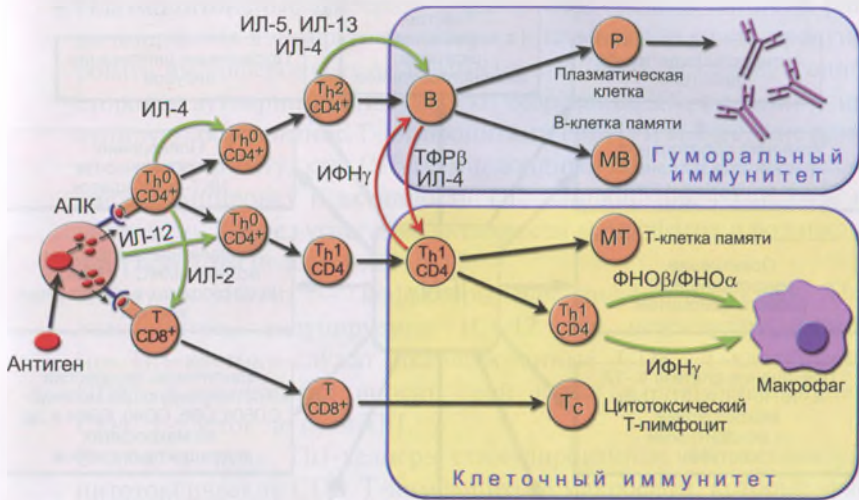
Характеристика	Иммунный ответ Th1-типа	Иммунный ответ Th2-типа
Основные клетки-партнёры Т-клеток	Макрофаги	В-лимфоциты
Продуцируемые цитокины	ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13
Типы патогенов	Внутриклеточные патогены: вирусы и некоторые бактерии	Внеклеточные патогены: бактерии, токсины и гельминты
Направление иммунного ответа	Активируется клеточный иммунитет, стимулируются макрофаги и запускается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ)	Активируется гуморальный иммунитет, стимулируются В-лимфоциты, их пролиферация, переключение классов иммуноглобулинов и созревание в плазматические клетки
Дополнительные эффекты	Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)	Активация эозинофилов, стимуляция секреции IgE

Характер активации АПК зависит от биохимических характеристик и дозы патогена, его биологических свойств и путей попадания в организм. В результате развивается последовательность событий, представленная на рис. 7-5.

### Th1-опосредованный или клеточный иммунный ответ

При этом типе иммунного ответа доминирует секреция ИФН $\gamma$ , приводящая к активации макрофагов и стимуляции секреции В-лимфоцитами антител со свойствами опсонин. Важную роль в Th1-ответе играют ЦТЛ и НК-клетки, что важно не только для противоинфекционного, но и для противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

Биологические эффекты ИФН $\gamma$  направлены на уничтожение клеток, инфицированных вирусами или бактериями:



**Рис. 7-5.** Роль антигенпрезентирующих клеток и Т-хелперов в формировании оптимального варианта иммунного ответа. Этапы: 1 — разные патогены по-разному связываются с разными антигенпрезентирующими клетками, по-разному процессируются и по-разному их активируют; 2 — активированные разными способами антигенпрезентирующие клетки продуцируют разные цитокины, воздействующие на Т-лимфоциты. Кроме того, концентрации антигена на антигенпрезентирующих клетках могут значительно различаться; 3 — таким образом, направление дифференцировки эффекторного Т-лимфоцита определяют и антиген, и цитокиновый сигнал от антигенпрезентирующих клеток; 4 — дифференцированные эффекторные Т-лимфоциты начинают продуцировать определённый набор цитокинов, определяющий различные типы иммунного ответа. Перекрёстная регуляция: **ИФН $\gamma$** , образуемый **Т<sub>h</sub>1**-клетками, подавляет пролиферацию **Т<sub>h</sub>2**-лимфоцитов. В свою очередь, **ИЛ-10**, продуцируемый **Т<sub>h</sub>2**-клетками, подавляет образование **Т<sub>h</sub>1**-цитокинов. Зелёные стрелки — активационные сигналы, красные — ингибиторные

- индукция противовирусного действия на уровне ферментов, расщепляющих нуклеиновые кислоты (2',5'-олигоаденилатсинтетазы и др.);
- сильная стимуляция макрофагов, соответственно повышенный синтез этими клетками токсичных продуктов;
- стимуляция NK-клеток;
- поддержание переключения синтеза иммуноглобулинов в В-лимфоцитах на IgG, что активирует фагоциты (нейтрофилы и макрофаги), т.е. Т-лимфоциты как продуценты интерферона обе-



Рис. 7-6. Основные функции IFN $\gamma$

спечивают макрофагальный и цитотоксический характер иммунного ответа.

Основные функции IFN $\gamma$  представлены на рис. 7-6.

### Условия развития иммунного ответа Th1-типа

- Зрелые ДК осуществляют контроль за Т-клеточной дифференцировкой в зависимости от типа патогена, пути заражения, наличия сигналов от клеток врождённого иммунитета и тканевых факторов. В случае контакта с внутриклеточными бактериями, вирусами или паразитами миелоидные ДК, вступив в контакт с Т-лимфоцитами лимфатических узлов, начинают продуцировать ИЛ-12 и ФНО $\alpha$ , стимулируя Т-лимфоциты к выработке ИФН $\gamma$ . ИЛ-12 продуцируют также макрофаги и нейтрофилы.
- На Т-лимфоците, TCR которого связал антиген с высокой авидностью, устойчиво экспрессируется рецептор для ИЛ-12, содержащий  $\beta 2$ -субъединицу (экспрессия этой субъединицы специфична именно для Th1).

- Плазмоцитоидные ДК сразу после распознавания патогена (ещё до попадания в лимфатический узел) начинают активно продуцировать интерфероны типа I (ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ ), которые, с одной стороны, аутокринно стимулируют созревание ДК, с другой — индуцируют образование Т-лимфоцитами ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, а не одного только ИФН $\gamma$ , как ИЛ-12 миелоидных ДК. ИЛ-10 подавляет дифференцировку и активность Th1-лимфоцитов, возможно, не напрямую, а через угнетение активности макрофагов и возникающий при этом недостаток ИЛ-12.
- ИФН $\gamma$  и ИФН $\alpha$  — кофакторы для дифференцировки Th1-лимфоцитов, индуцируемой ИЛ-12. Их источником, помимо Th1-клеток, служат активированные CD8<sup>+</sup> Т-клетки, т.е. CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты вносят свой вклад в дифференцировку CD4<sup>+</sup> Т-клеток по пути Th1.
- В свою очередь, Th1-хелперы стимулированные ДК, активируют цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты и макрофаги, которые «расправляются» с клетками организма, заражёнными внутриклеточными патогенами.

Таким образом, большая нагрузка антигеном и достаточные количества ИЛ-12 — необходимые и, возможно, достаточные условия для индукции дифференцировки Т-лимфоцитов в продуценты ИФН $\gamma$ , т.е. CD4<sup>+</sup> Th1-лимфоциты.

## Th2-опосредованный или гуморальный иммунный ответ

- Иммунный ответ Th2-типа контролируется другими цитокинами, чем Th1-ответ, — в основном ИЛ-4. Продукенты ИЛ-4 — CD4<sup>+</sup> Th2-клетки, дважды негативные CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> Т-лимфоциты, тучные клетки. Этот тип ответа направлен на стимуляцию В-лимфоцитов к образованию антител, нейтрализующих бактерии, токсины, паразитов и реализующих другие эффекты гуморального иммунитета.
- Th2-лимфоциты поддерживают переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах на IgE, IgG4 и IgA. Клетки-партнёры для этих изотипов — тучные клетки, базофилы и эозинофилы. При их активации развиваются воспалительные процессы с выраженным вазоактивным компонентом и экссудацией или характерное эозинофильное воспаление.

- За исключением патологических случаев IgE-зависимых аллергических реакций иммунный ответ Th2-типа принято (достаточно условно) рассматривать как противовоспалительный.

### Условия развития иммунного ответа Th2-типа

Этот вариант иммунного ответа направлен на «перехват» растворимых компонентов патогенов (токсинов, аллергенов, химиопрепаратов), опсонизацию и фагоцитоз бактерий и вирусов, а также на элиминацию крупных инвазивных патогенов — гельминтов, которые не могут быть фагоцитированы макрофагами из-за своих размеров. При этом активация цитотоксических лимфоцитов не сообразна, и приоритет получает стимуляция В-лимфоцитов к продукции антител. Лидирующая роль в дифференцировке Т-хелперов в направлении Th2 отводится плазмоцитойдным ДК.

#### Интерлейкин-4 (ИЛ-4)

- CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, не получившие стимула от ИЛ-12, экспрессируют молекулу OX40. Лигандом для неё служит OX40L на мембране активированных ДК и В-лимфоцитов.
- Взаимодействие OX40—OX40L индуцирует образование Т-лимфоцитами ИЛ-4 и экспрессию на В-клетках CXCR5 (рецептор для хемокина CXCL13), обеспечивающего миграцию этих В-лимфоцитов в лимфоидные фолликулы лимфатического узла, т.е. в В-клеточную зону, где происходят дальнейшие Т/В-взаимодействия.
- ИЛ-4 и ИЛ-13 аутокринно стимулируют дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в Th2-клетки.

#### Интерлейкин-5 (ИЛ-5)

- При физиологическом иммунном ответе на антигены, в частности, связанные с гельминтами, Th2-лимфоциты и тучные клетки продуцируют ИЛ-5.
- ИЛ-5 поддерживает дифференцировку эозинофилов и активирует зрелые эозинофилы. Это единственный известный эффекторный механизм, направленный на уничтожение гельминтов, проникших в ткани внутренней среды организма.

Кишечных гельминтов организм «изгоняет» также с участием IgE, индуцирующего дегрануляцию тучных клеток в слизистой оболочке кишки. Выбрасываемый в ткани гистамин инициирует сокращение гладких мышц стенки кишки, т.е. активную перистальтику и выброс гельминтов. Кроме того, цитокины, ассоциированные с Th2-ответом

(ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25 и ИЛ-33), вызывают активацию эпителиальных клеток кишечника и усиление выработки слизи.

**Апоптоз.** Для Th2-лимфоцитов характерна экспрессия ещё одной мембранной молекулы — CD30. Взаимодействие её с лигандом CD30L, экспрессированным на В-лимфоцитах, эозинофилах, эпителии мозговой зоны тимуса и клетках-предшественниках миелопоэза в костном мозге, сначала повышает активность Т-лимфоцита, а затем индуцирует его апоптоз.

### Иммунное отклонение

В условиях нормы дифференцировка Th1- и Th2-клеток определяется функциональными запросами, так как АГ, индуцирующие иммунный ответ, как правило, обеспечивают его развитие в направлении формирования тех типов эффекторных клеток, которые (сами по себе или через гуморальные продукты) участвуют в реализации протективного эффекта.

Направление терминальной дифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сторону преобладания той или иной субпопуляции (Th1 или Th2) в процессе развития иммунного ответа называют иммунным отклонением.

Нарушение баланса активности Th1- и Th2-субпопуляций играет определяющую роль в развитии многих заболеваний. Несбалансированное преобладание эффектов Th1-клеток означает гиперпродукцию ИФН $\gamma$  и других цитокинов, способствующих развитию иммунного воспаления, которое является основой клеточной аутоиммунной патологии — органоспецифических и некоторых системных аутоиммунных процессов. Преобладание влияния Th2-клеток приводит к гиперпродукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и других цитокинов, способствующих развитию аллергической реакции немедленного типа через влияние на выработку IgE-антител, дифференцировку тучных клеток и эозинофилов. Подходы к коррекции Th1/Th2 дисбалансов основаны на воздействиях, оппозитных преобладающему типу цитокинов: при избыточном количестве Th1-факторов необходимо воздействовать цитокинами, продуцируемыми Th2-клетками, или антителами к Th1-цитокинам или их рецепторам. Преобладание Th2-цитокинов требует противоположных воздействий.

Патологические процессы с превалированием иммунного ответа типа Th1 или Th2 перечислены ниже.

- **Th1 (макрофагальное воспаление — ГЗТ, гранулемы):** тиреоидит Хасимото, офтальмопатия, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, гастрит (возбудитель *Helicobacter pylori*), боррелиоз Лайма, хронический гепатит С, острое отторжение аллотрансплантата, острая болезнь «трансплантат против хозяина», саркоидоз, апластическая анемия, привычные аборт.
- **Th2 (Th2-зависимое воспаление — экссудативное, эозинофильное и др.):** корь, синдром Оменна, atopические заболевания; хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»; аллергический кератоконъюнктивит.

## Глава 8

# ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА

Эффекторные механизмы иммунитета направлены на связывание и элиминацию патогенов.

Существует 2 типа антигенсвязывающих рецепторов. В связи с этим выделяют 2 типа эффекторных механизмов.

- **Антителозависимый, или гуморальный иммунитет.** Осуществляется за счёт гуморальных (растворимых) факторов — антител, связывающих антиген и удаляющих его с использованием ряда механизмов: преципитации, агглютинации, нейтрализации, лизиса, блокады и опсонизации.
- **Опосредованный клетками (антителонезависимый), или клеточный иммунитет.** Клеточный иммунитет реализуется за счёт клеток иммунной системы, в первую очередь Т-лимфоцитов, а также активированных макрофагов и НК-клеток, непосредственно разрушающих генетически чужеродные клетки или инфицированные вирусами и другими внутриклеточными патогенами, и опухолевые клетки.

## АНТИТЕЛОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

### Опсонизация и запуск системы комплемента

Само по себе связывание антител с антигеном является защитным, по крайней мере, в двух случаях:

- если антиген — сильный яд, антитело при связывании нейтрализует его токсичность;
- если антиген представлен на поверхности патогена (вирус, прион, бактерия), антитело, связав его, препятствует распространению патогена в организме.

Однако в этих случаях защитная реакция не заканчивается на образовании макромолекулярных комплексов антиген–антитело. Эти комплексы необходимо расщепить до мелких метаболитов. Это происходит



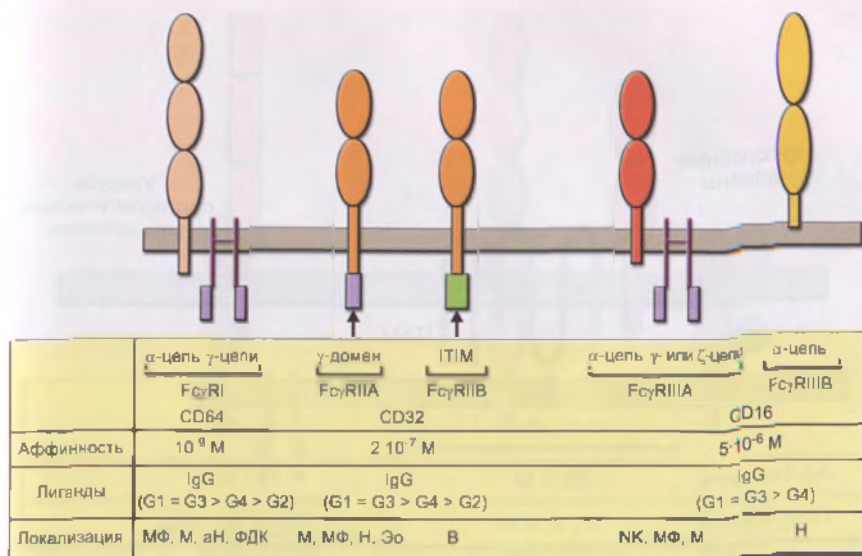
при связывании образовавшихся иммунных комплексов с компонентами комплемента. Способность связывать комплемент у иммуноглобулинов разных классов различается ( $IgM > IgG3 > IgG1$ ). Комплексы антиген–антитело–компоненты комплемента транспортируются эритроцитами, имеющими рецепторы для компонентов комплемента, в синусоиды селезёнки и печени, где их фагоцитируют и расщепят макрофаги.

## Fc-рецепторы

Fc-рецепторы (FcR) — семейство мембранных рецепторов клеток иммунной системы, главной функцией которой является распознавание и связывание Fc-фрагмента иммуноглобулинов, находящихся в свободном состоянии и в составе иммунного комплекса. FcR, наряду с TCR и BCR, можно отнести к иммунорецепторам, поскольку клетка-носитель FcR способна связать антиген (пусть и посредством антител) и отвечать на него. FcR выявлены не только на лимфоцитах, но и на всех известных лейкоцитах.

**Типы и разновидности FcR.** По изотипу связываемых тяжёлых цепей иммуноглобулинов выделяют 4 разновидности FcR:  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ; а по аффинности связывания с лигандом — 3 типа FcR: I, II и III. FcR типа I способны связывать свободные молекулы антител (это особенно характерно для IgE), FcR типов II и III — только комплексы антиген–антитело.

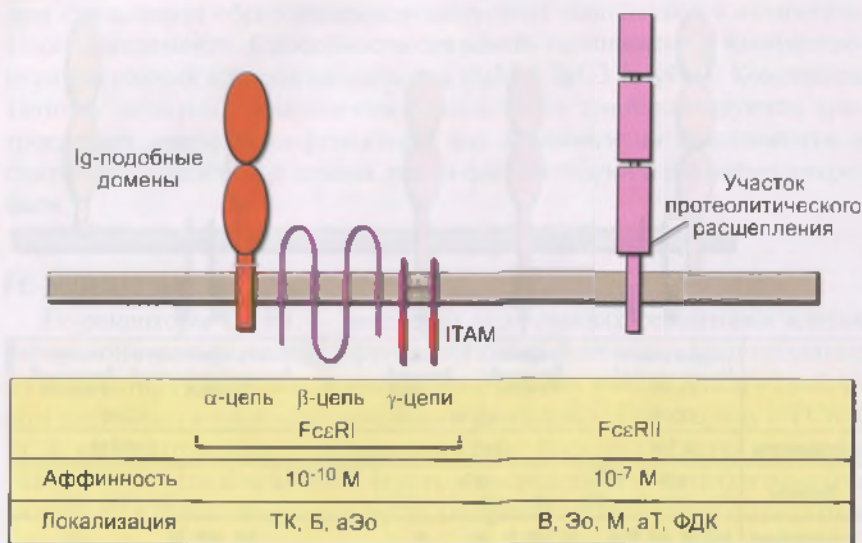
Fc $\gamma$ -рецепторы (Fc $\gamma$ R) различаются по строению и сродству к Fc-части IgG, а также специфичности к различным подклассам IgG (рис. 8-1). Fc $\gamma$ RI содержит в своём составе 2 полипептидные цепи, из которых  $\alpha$ -цепь отвечает за связывание IgG, а  $\gamma$ -цепь — за передачу сигнала (эту функцию осуществляет внутриклеточный  $\gamma$ -домен). Рецепторы типа Fc $\gamma$ RII образованы единственной цепью. В зависимости от структуры их внутриклеточной части различают две разновидности этих рецепторов — Fc $\gamma$ RIIA и Fc $\gamma$ RIIB. В первом случае во внутриклеточной части содержится  $\gamma$ -домен, во второй — последовательность ITIM (*Immunoreceptor-Tyrosin-based Inhibitory Motif* — тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах). Эти особенности определяют функцию рецепторов: Fc $\gamma$ RIIA передаёт стимулирующий, а Fc $\gamma$ RIIB — ингибирующий сигнал. Fc $\gamma$ RIII тоже существует в двух вариантах. Вариант Fc $\gamma$ RIIIA, подобно Fc $\gamma$ RI, содержит IgG-связывающую  $\alpha$ - и сигнальную  $\gamma$ - (или  $\zeta$ -) цепи. Fc $\gamma$ RIIIB не



**Рис. 8-1.** Строение и свойства основных разновидностей Fc $\gamma$ -рецепторов. Овальными символами обозначены домены, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов; ITIM — ингибирующая последовательность иммунорецепторов, содержащая тирозин. В нижней части рисунка в строке «Лиганды» в скобках представлены подклассы IgG, расположенные по убыванию их сродства к данному типу Fc $\gamma$ R. Клетки, на которых локализируются Fc $\gamma$ -рецепторы: Н — нейтрофил, аН — активированный нейтрофил, М — моноцит, МФ — макрофаг, Эо — эозинофил, НК — NK-клетка, В — В-лимфоцит, ФДК — фолликулярная дендритная клетка

обладает сигнальной функцией: его единственная  $\alpha$ -цепь закреплена в фосфолипидный слой мембраны и лишена цитоплазматической части. Внеклеточные домены  $\alpha$ -цепей рецепторов и единственных цепей Fc $\gamma$ RII относятся к суперсемейству иммуноглобулинов.

Известны две разновидности Fc $\epsilon$ -рецепторов, отличающиеся по структуре, сродству к Fc-части IgE и по биологической роли (рис. 8-2). Fc $\epsilon$ I-рецептор построен аналогично Fc $\gamma$ RIIA, но имеет дополнительную  $\beta$ -цепь, четырёхкратно пронизывающую мембрану. Этому рецептору принадлежит основная роль в запуске дегрануляции тучных клеток (ТК) — ключевого события в развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа. Fc $\epsilon$ II-рецептор структурно не имеет сродства к Fc $\epsilon$ I-рецептору. Он играет роль в регуляции синтеза IgE, а также в регу-



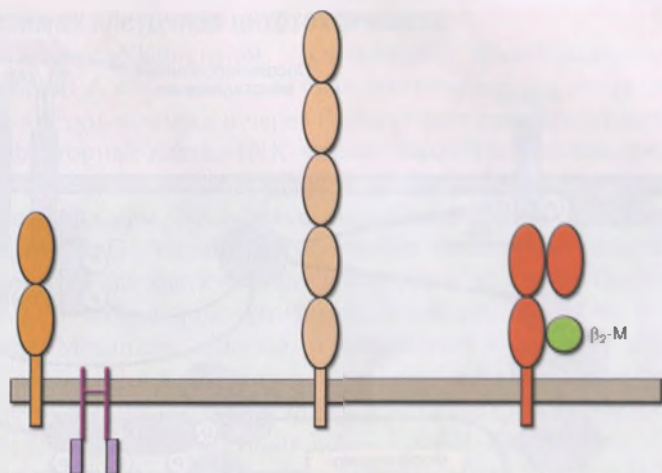
**Рис. 8-2.** Строение и свойства Fcγ-рецепторов. Овальными символами обозначены домены, принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов; ITAM — активационная последовательность иммунорецепторов, содержащая тирозин. Клетки, на которых локализируются Fcγ-рецепторы: ТК — тучная клетка; Б — базофил, М — моноцит, Эо — эозинофил, В и Т — В- и Т-лимфоциты соответственно, ФДК — фолликулярная дендритная клетка. Буква «а» обозначает активированные клетки

ляции роста и дифференцировки В-лимфоцитов. FcεII-рецептор также существует в виде секретируемой формы, играя роль цитокина с широким спектром действия.

Fcα-рецептор структурно сходен с рецепторами FcγRIIIA и FcεIR, его α-цепь принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (рис. 8-3). Функция этого рецептора практически не изучена.

Рецептор Poly-IgR предназначен для транспорта полимерных иммуноглобулинов (IgA, IgM) через стенку слизистых оболочек. Его фрагмент, связанный с этими молекулами, обозначают как секреторный компонент (SC).

Неонатальный рецептор FcγRn (*n* — *neonatal*) отвечает за транспорт IgG, поступающего в кишечник ребёнка с молозивом или молоком, а затем — через кишечную стенку в кровоток ребёнка. Он также отвечает за трансплацентарный транспорт IgG. По структуре он аналогичен молекулам МНС-1 (см. рис. 5-1) и содержит в своем составе β2-микроглобулин,

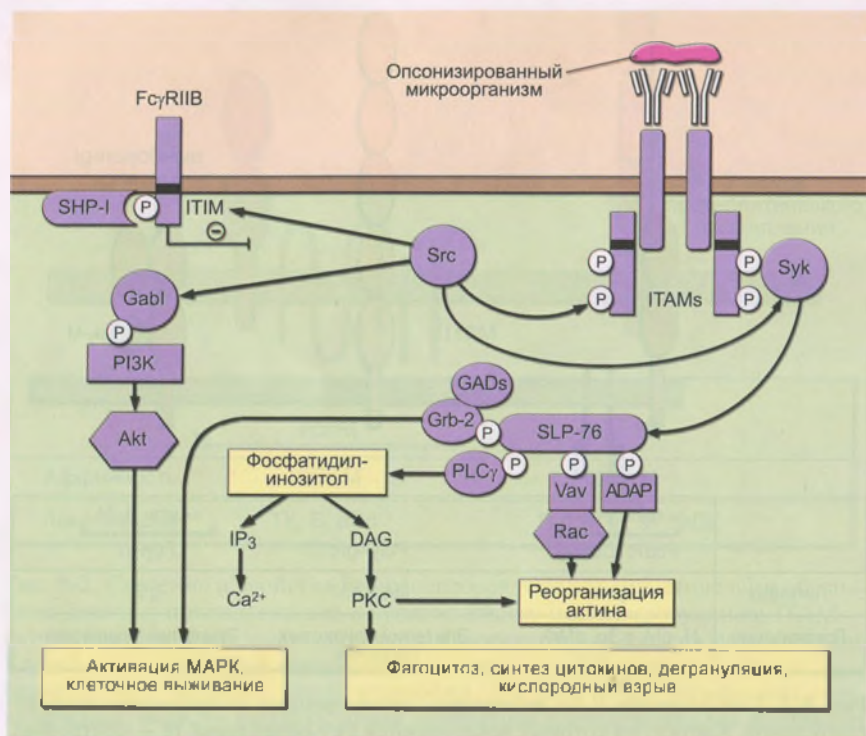


	$\alpha$ -цепь $\gamma$ -цепи Fc $\alpha$ R (CD89)	Poly-IgR	$\alpha$ -цепь $\beta_2$ -M Fc $\gamma$ Rn
Лиганды	IgA	IgA > IgM	IgG
Локализация	Н, аМ, аЭо, аМФ	Эпителий слизистых оболочек	Эпителий кишечника

**Рис. 8-3.** Fc $\alpha$ -рецептор и Fc-рецепторы, ответственные за транспорт иммуноглобулинов. Клетки, на которых локализируются Fc $\gamma$ -рецепторы: Н — нейтрофил, М — моноцит, МФ — макрофаг, Эо — эозинофил. Буква «а» обозначает активированные клетки

нековалентно связанный с  $\alpha$ -цепью. Кроме того, Fc $\gamma$ Rn повышает срок жизни IgG в организме, защищая его от деградации в эндосомах.

На рис. 8-4 схематично представлены основные пути передачи сигналов с FcR. При перекрестном связывании FcR с лигандом (например, опсонизированным микроорганизмом) ITAM-мотив  $\gamma$ -цепи или  $\alpha$ -цепи Fc $\gamma$ RIIA фосфорилируется Src-киназами. Это приводит к взаимодействию SH2-доменов Syk-киназы с ITAM-мотивом FcR, его активации и фосфорилированию Src-киназами. Активированная Syk-киназа фосфорилирует адапторный белок SLP-76, вовлекая в сигнальный процесс белок Vav из семейства GEF (*Guanine nucleotide Exchange Factor*). Он активирует ГТФазу Ras и адапторный белок ADAP, что вызывает реорганизацию актина, необходимую для образования фагоцитарной чашки и поглощения микроорганизма. С помощью адаптора SLP-76 фосфо-



**Рис. 8-4.** Сигнальные пути, идущие от Fc-рецептора. Пояснения см. в тексте

рируется фосфолипаза C (PLC $\gamma$ ), расщепляющая фосфатидилинозитол на инозитолтрифосфат (IP<sub>3</sub>; активатор Ca<sup>2+</sup>) и диацилглицерол (DAG) — активатор протеинкиназы C (PKC). Эти события определяют развитие процессов поглощения антигена, дегрануляции и кислородного взрыва. Src-киназы через адапторный белок Gab1 фосфорилируют фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), активируя белок Akt, киназу MAP и поддерживают выживание клеток — ингибирование апоптоза. Src-киназы также могут инициировать ингибиторный путь. В покоейшей клетке фосфатазы SHP-1 или SHIP-1 ассоциированы с ITIM-мотивом. Фосфорилирование ITIM-мотива приводит к активации фосфатаз. Последние дефосфорилируют активированные ферменты и адапторные белки и прерывают развитие сигнального пути.

### Антителозависимая клеточная цитотоксичность

Феномен Антителозависимой Клеточной Цитотоксичности (АЗКЦТ) проявляется, когда антитело связывает антиген на поверхности какой-либо клетки-мишени и через Fc-фрагмент привлекает для ее разрушения эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, эозинофилы и др.).

- **Естественные киллеры.** NK-клетки имеют рецептор (FcγRIII) для Fc-фрагментов IgG. Механизм собственно киллерного действия NK-лимфоцитов на клетку-мишень такой же, как и киллерный механизм ЦТЛ — перфорин-гранзимовый (см. рис. 1-4 и рис. 6-4).
- **Эозинофилы.** Механизм санации от гельминтов — вариант антителозависимой клеточной цитотоксичности, где в качестве эффекторных клеток выступают эозинофилы, имеющие низкоаффинные рецепторы для IgE — FcεRII и для IgA — FcαRII. Связывание этих рецепторов с лигандами в сочетании с сигналом от цитокина ИЛ-5 стимулирует синтез и секрецию эозинофилом высокотоксичных белков, направленных на уничтожение гельминтов. Другими словами, активированный эозинофил секретирует ряд биологически активных веществ, действие которых объясняют симптоматику так называемых эозинофильных воспалительных процессов (табл. 8-1).

Таблица 8-1. Биологически активные продукты эозинофилов

Класс	Вещество	Биологические эффекты
Ферменты	Пероксидаза эозинофилов	Индуктирует выброс гистамина из тучных клеток; токсичные свойства реализуются через катализ галогенизации субстратов
	Коллагеназа эозинофилов	Участвует в перестройке («ремоделировании») межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные белки	Главный щелочной белок (MBP)	Токсичен для гельминтов и собственных клеток; индуцирует выброс гистамина из тучных клеток
	Катионный белок эозинофилов (ECP)	Токсичен для гельминтов и нейронов
	Нейротоксин эозинофилов	Токсичен для нейронов

Окончание табл. 8-1

Класс	Вещество	Биологические эффекты
Цитокины	ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF	Стимулируют эозинофилопоз в костном мозге; активируют эозинофилы на периферии
Хемокины	ИЛ-8	Обеспечивает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления
Липидные медиаторы	Лейкотриены C <sub>4</sub> и D <sub>4</sub>	Вызывают сокращение гладких мышц; повышают проницаемость сосудов, усиливают секрецию слизи
	Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Усиливает продукцию липидных медиаторов; активирует нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты; выступает в роли хемоаттрактанта для лейкоцитов

### Гиперчувствительность немедленного типа

Сосудистые и миоконстрикторные реакции, опосредованные медиаторами тучных клеток и базофилов, приводят к развитию гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). Цитокины тучных клеток и базофилов поддерживают иммунный сдвиг в дифференцировке субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сторону Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13), а также поддерживают дифференцировку и активацию эозинофилов (ИЛ-5, ИЛ-3, GM-CSF). В случае патологии именно эти клетки (Th2, тучные клетки, базофилы, эозинофилы) и IgE составляют самоподдерживающийся ансамбль, ответственный за реакции ГНТ. Мишени для цитокинов — клетки гладкой мускулатуры и эндотелия (следовательно, сосуды, бронхи, органы пищеварения). Системная реакция ГНТ — анафилактический шок.

**Базофильные лейкоциты и тучные клетки.** В этих реакциях антитела вовлекают в ответ базофилы и тучные клетки. Существенные функциональные признаки этих клеток схожи: наличие на мембране высокоаффинного рецептора для IgE (FcεR1) и одинаковый набор биологически активных медиаторов.

- **Тучные клетки** локализованы в соединительной ткани собственно го слоя слизистых оболочек (*lamina propria mucosae*), в подкожной соединительной ткани и соединительной ткани, расположенной по ходу всех кровеносных сосудов. Выделяют, по крайней мере, 2 тканевые разновидности тучных клеток.

- **Тучные клетки слизистых оболочек** из сериновых протеаз экспрессируют триптазу и химазу, секретируют минимум гистамина; из протеогликанов в них преобладает хондроитинсульфат, из метаболитов арахидоновой кислоты — лейкотриен С<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). По-видимому, дифференцировка этих клеток зависит от Т-лимфоцитов, а именно от местной стимуляции клеток-предшественников цитокином ИЛ-3.
- **Тучные клетки соединительной ткани** локализованы в серозных оболочках полостей тела и в лёгких. Из сериновых протеаз экспрессируют преимущественно триптазу, из протеогликанов — гепарин, секретируют много гистамина, из метаболитов арахидоновой кислоты в них преобладает простагландин D<sub>2</sub>. Дифференцировку этих тучных клеток стимулируют фибробласты.
- **Базофилы** циркулируют в крови и мигрируют в ткани только в очаг воспаления (как нейтрофилы). На базофилах экспрессированы молекулы адгезии, важные для хоминга в очаг: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), CD44.

**Активация.** Сигналы, активирующие как тучные клетки, так и базофилы.

- **Гомотипная агрегация FcεRI.** Клетки активируются комплексом IgE с антигеном или антителами к рецептору. FcεRI способен связывать свободные IgE-антитела — до того, как они свяжут свой антиген. Клетки с комплексом IgE–FcεRI на мембране тучных клеток находятся в состоянии готовности в считанные секунды и минуты осуществить дегрануляцию в ответ на распознавание поступившего антигена (рис. 8-5). Ход событий: антиген взаимодействует с Fab-фрагментами IgE и активированная этим сигналом тучная клетка подвергается дегрануляции.
- **Анафилатоксины** — фрагменты компонентов системы комплемента, образующиеся при развитии каскада.
- **Медиаторы** из активированных нейтрофилов.
- **Нейромедиаторы** (норадреналин, вещество P).

**Медиаторы тучных клеток и базофилов** различны по биохимическим свойствам, по предназначению и по срокам выброса из активированной клетки. Медиаторы, депонируемые в гранулах, первыми выбрасываются из клетки в ответ на активирующий сигнал. Другие медиаторы синтезируются *de novo* и вступают в процесс позже.



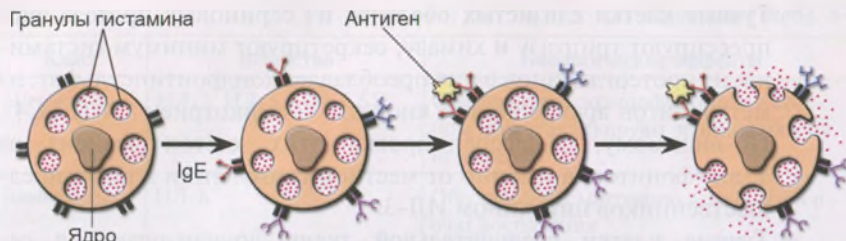


Рис. 8-5. Дегрануляция тучных клеток

- **Гистамин.** На разных клетках есть разные рецепторы для гистамина —  $H_1$ ,  $H_2$  и  $H_3$ . Гистамин проявляет вазоактивные эффекты: вызывает констрикцию эндотелиальных клеток, контакты между эндотелиоцитами становятся менее плотными, и сыворотка выходит из сосуда в ткани; стимулирует синтез в клетках эндотелия простаглицлина и радикала оксида азота ( $NO$ ), вызывающих расслабление гладких мышц сосудистой стенки и, следовательно, вазодилатацию.

  - Если процесс происходит в коже, клинически он проявляется в виде волдырей и покраснения (крапивница). В случае аллергической патологии снять симптомы помогают лекарственные средства — блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина.
  - При выделении достаточно большого количества гистамина он вызывает клинически значимые сокращения гладких мышц кишечника (перистальтику) и бронхов (бронхоспазм), однако этот эффект непродолжителен, поскольку гистамин быстро распадается во внеклеточной среде.
- **Липидные медиаторы.** При стимуляции тучных клеток в них активируются ферменты метаболизма липидов, а именно фосфолипаза A2. Этот фермент участвует в образовании биологически активных медиаторов, используя в качестве субстратов фосфолипиды клеточных мембран и липиды (в первую очередь арахидоновую кислоту).

  - **Простаглицлин  $D_2$**  — действует как вазодилататор и бронхоконстриктор. В биосинтезе простаглицлина  $D_2$  из арахидоновой кислоты участвует циклооксигеназа. Фармакологическим ингибитором этого фермента является ацетилсалициловая кислота.
  - **Лейкотриены ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ )** — альтернативные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образуемые под воздей-

ствием **5-липоксигеназы**. Комплекс лейкотриенов — медленно реагирующий компонент анафилаксии. Именно он в наибольшей мере ответственен за бронхоконстрикцию при бронхиальной астме. Это объясняет усугубление астматических приступов ацетилсалициловой кислотой: блокируя синтез простагландина D<sub>2</sub>, ацетилсалициловая кислота высвобождает метаболический шунт арахидоновой кислоты в пользу лейкотриенов.

- **Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)** вызывает бронхоконстрикцию, а также релаксацию гладких мышц сосудов и ретракцию эндотелия. ФАТ продуцируют не только (а может быть, и не столько) тучные клетки, но и клетки эндотелия, стимулированные гистамином и лейкотриенами.
- **Ферменты тучных клеток и базофилов** [сериновые протеазы (триптаза и химаза), катепсин G, карбоксипептидаза] способствуют перестройке матрикса соединительной ткани.
- **Цитокины тучных клеток и базофилов**. К ним относят интерлейкины, GM-CSF и др.

## ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ КЛЕТКАМИ

Антителонезависимые эффекторные механизмы иммунитета в первую очередь реализуют ЦТЛ. К ним относят CD8<sup>+</sup> Tαβ-лимфоциты и NKT-клетки — лимфоциты, одновременно экспрессирующие рецепторы NK- и T-клеток. Есть T-киллеры и среди Tγδ-лимфоцитов.

Главное назначение ЦТЛ — санация организма от внутриклеточных патогенов, опухолевых и других изменённых клеток, реализуемая киллерной функцией ЦТЛ и цитокинами.

- **Киллерная функция.** ЦТЛ осуществляют киллерную функцию (см. рис. 1-5 и рис. 6-7) с помощью особых белков — цитотоксинов, к которым относят перфорин, гранзимы и недостаточно изученный цитоллизин.
- **Синтез цитотоксинов** происходит *de novo* после вовлечения ЦТЛ в иммунный ответ и распознавания ими специфического антигена.
- **Накопление цитотоксинов.** В виде функционально неактивных молекул-предшественников цитотоксины накапливаются в гранулах, сконцентрированных в клетке вблизи TCR.
- **Дегрануляция ЦТЛ** происходит в области межклеточного контакта, образуемого при связывании TCR с антигеном на по-

верхности клетки-мишени. Этот процесс облигатно зависит от  $\text{Ca}^{2+}$ .

- **Перфорин** накапливается в гранулах в виде растворимого предшественника. При высвобождении из гранул и в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  перфорин быстро полимеризуется в мембране клетки-мишени, образуя цилиндрическую структуру. При этом липофильные участки молекул перфорина ориентируются в сторону клеточной мембраны, а гидрофильные — в сторону канала внутрь клетки. В результате образуется пора диаметром около 16 нм.
- **Гранзимы и апоптоз.** Через пору, образованную перфорином, внутрь клетки-мишени попадают выделенные ЦТЛ-гранзимы. Охарактеризовано 3 гранзима ЦТЛ — А, В и С. Это специализированные сериновые протеазы, субстратами которых служат ферменты, инициирующие в клетке-мишени программу апоптоза. При этом происходит разрушение ДНК и белков клетки, а в случае, если она поражена вирусом, то и инфицировавшего её патогена.
- **Лизис мишени.** Если механизмы апоптоза клетки-мишени по какой-либо причине нарушаются, ЦТЛ всё равно разрушает клетку путём осмотического лизиса через сформированные перфорином поры. Однако в этом случае неповреждённые вирусные частицы и нуклеиновые кислоты могут инфицировать другие клетки, что и происходит в случае некоторых инфекционных заболеваний.
- **Цитокины.**  $\text{CD8}^+$  ЦТЛ продуцируют цитокины — ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$  (лимфотоксин). Эффекты ИФН $\gamma$  перечислены ниже:
  - непосредственно подавляет репликацию вирусов;
  - индуцирует в клетках-мишенях повышенную экспрессию молекул МНС-I и МНС-II, способствуя более эффективной презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам: и для распознавания, и для киллинга;
  - активирует макрофаги и NK-клетки;
  - служит кофактором при индукции дифференцировки наивных  $\text{CD4}^+$  Т-лимфоцитов в Th1-клетки. Это означает, что  $\text{CD8}^+$  ЦТЛ вносят вклад в развитие других эффекторных механизмов иммунного ответа — с участием Th1-лимфоцитов.

## ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) — воспаление тканей, «организуемое»  $CD4^+$  Т-лимфоцитами субпопуляции Th1 — продуцентами ИФН $\gamma$ . Клетками-исполнителями служат активированные макрофаги. Если в очаге инфекции происходит активация макрофага  $CD4^+$  Th1-лимфоцитом, микробицидные возможности макрофага существенно увеличиваются, и он более эффективно разрушает поглощённые патогены. К сожалению, в макрофаге погибают не все патогены, особенно жизнеспособны вирусы, например ВИЧ, а также микобактерии.

**Активация макрофага.** Для активации макрофага необходимы 2 типа воздействия со стороны лимфоцитов:

- **контактное** — молекула CD40L на Th1-лимфоците связывается с молекулой CD40 на макрофаге;
- **цитокиновое** — ИФН $\gamma$ , продуцируемый Th1-клеткой,  $CD8^+$  ЦТЛ или NK-клеткой, связывается с рецептором на макрофаге;
- **инфицированный макрофаг** имеет больше шансов вступить во взаимодействие с Th1-клеткой, что обусловлено распознаванием Т-клеткой антигена на поверхности макрофага. В результате именно этот макрофаг получит активирующие сигналы от Т-клетки через интерферон и CD40L.

**Ингибитор активации макрофагов** — ИЛ-10.

**Характеристики активированного макрофага.** Макрофаг, активированный взаимодействием с Th1-клеткой, приобретает следующие признаки и функциональные способности.

- Увеличивается число рецепторов Fc $\gamma$ R, при помощи которых макрофаг связывает комплексы антиген—антитело и фагоцитирует их.
- ИФН $\gamma$  в макрофагах индуцирует биосинтез ферментов, образующих радикалы активных форм кислорода, которые окисляют фагоцитированный антиген.
- В макрофагах под действием ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и, возможно, ИЛ-1 индуцируется экспрессия NO-синтазы, продуцирующей радикал NO $^*$ , который тоже окисляет фагоцитированный материал.
- В макрофагах индуцируется синтез липидных медиаторов воспаления — ФАТ, простагландинов и лейкотриенов (LTE4).
- Макрофаг синтезирует тканевой фактор коагуляции. В начавшемся процессе коагуляции активируется сывороточный тромбин — протеаза, стимулирующая клетки эндотелия сосудов, а также

нейтрофилы к синтезу ФАТ, что ещё больше способствует прогрессированию воспалительного процесса.

- ИФН $\gamma$  служит самым сильным из известных индукторов синтеза и экспрессии молекул МНС-II. Кроме того, на активированных макрофагах, в отличие от неактивированных, индуцируется экспрессия костимуляторной молекулы B7, что делает активированные макрофаги более эффективными АПК. А также на активированных макрофагах возрастает экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и LFA-3.
- Активированные макрофаги продуцируют ИЛ-12, способствующий дифференцировке Th1-лимфоцитов.

**Очаг воспаления.** Цитокины активированных макрофагов — ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и хемокины — создают очаг воспаления в виде плотных на ощупь узелков разного размера (симптом индурации). Плотность очага обусловлена выпотом из сосудов фибриногена и полимеризацией его в фибрин. Среди клеток, присутствующих в очаге, в первые 6–8 ч преобладают нейтрофилы, затем макрофаги и Th1-лимфоциты. Плотность клеток в свежем очаге ГЗТ невелика.

**Сроки развития реакции.** ГЗТ получила такое название, поскольку между моментом проникновения антигена в ткань и развитием характерного очага плотного воспаления проходит не менее 24–48 ч. После связывания антигена Th1-клетке требуется примерно 1 ч для индукции биосинтеза цитокинов, а также для синтеза и экспрессии на мембране молекулы CD40L.

**Эффекты факторов роста.** Среди цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами, присутствуют факторы роста, что может значительно изменить состояние прилегающих к очагу тканей. Стандартная защитная реакция — развитие очага воспаления по типу ГЗТ, однако в патологических случаях цитокины, выделяемые активированными макрофагами, вызывают **фиброзное перерождение тканей**: тромбоцитарный фактор роста PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) стимулирует пролиферацию фибробластов, а вырабатываемый CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитами и макрофагами ТФР- $\beta$  стимулирует синтез коллагена. Кроме того, факторы роста, вырабатываемые макрофагами, вызывают образование дополнительных кровеносных сосудов — **ангиогенез**.

## Глава 9

# ТОРМОЖЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Для нормальной жизнедеятельности организма процессы торможения в иммунной системе так же необходимы, как и процессы её активации. Поясним на нескольких примерах: после уничтожения и выведения патогена из организма иммунный ответ естественным образом останавливается — развивается **супрессия иммунного ответа**, а иммунный ответ на собственные ткани организма предотвращает **иммунная толерантность**. Наконец, чрезвычайно важно торможение иммунной системы и при таких антропогенных вмешательствах, как **трансплантация органов и тканей**. Ключевые роли в торможении иммунной системы принадлежат двум механизмам: ингибирующим межклеточным взаимодействиям и апоптозу.

## АПОПТОЗ

Апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) — запрограммированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов, включая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК, с последующим фагоцитозом макрофагами. Необходимые для апоптоза гены («программа смерти») есть в каждой клетке, но их транскрипция начинается только при получении клеткой сигнала к апоптозу.

### • Апоптоз в иммунной системе

- В иммунной системе апоптоз развивается при удалении аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток.
- Аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к апоптозу играет важную роль в патогенезе аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований за счёт подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток: например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетён

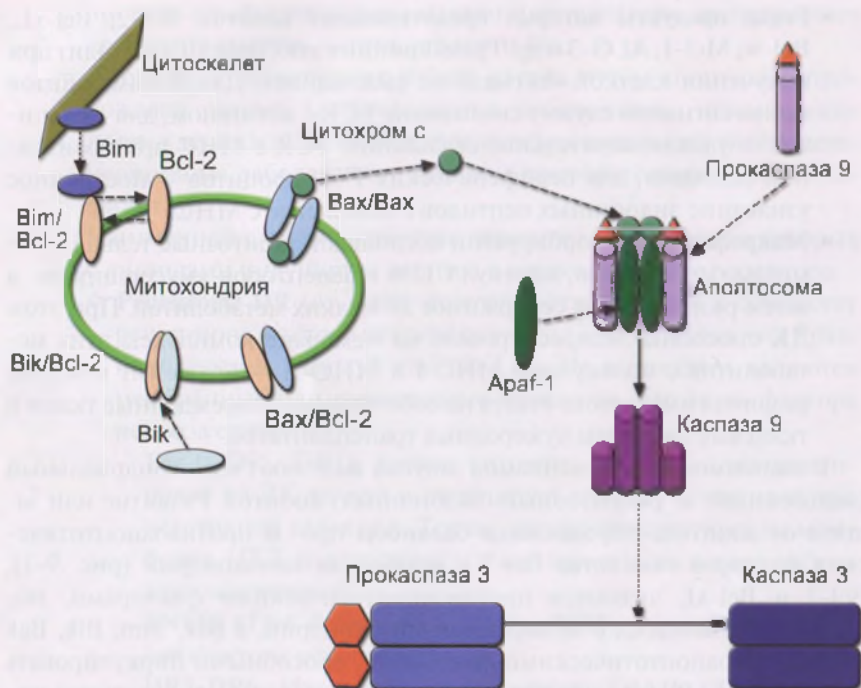
- апоптоз лимфоцитов, что вызвано мутацией гена, кодирующего «рецептор смерти» — гликопротеин **Fas**.
- Аномально повышенная гибель клеток путём апоптоза сопровождается острыми (инфекционные заболевания, ишемические повреждения), а также ряд хронических патологий (нейродегенеративные заболевания, синдром приобретённого иммунодефицита).
  - В иммунной системе известны рецепторы, связывание которых с лигандами индуцирует апоптоз в клетке-носителе рецептора.
    - ◇ **Рецепторы DR** (от *Death Receptor*), относящиеся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Известно 5 разновидностей молекул группы DR. Их лигандами являются мембранные или растворимые молекулы семейства фактора некроза опухоли:
      - **Fas (CD95, DR1)**, лиганд которого — FasL — экспрессирован на ДК тимуса и индуцирует апоптоз тимоцитов при негативной селекции. Тот же лиганд присутствует на мембране ЦТЛ и естественных киллеров и вызывает гибель клеток-мишеней;
      - **TNFR1 (*TNF Receptor-1*, CD120a, DR2)** — рецептор типа 1 для фактора некроза опухоли;
      - **DR3-DR6**. Их лигандами являются: TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) — для DR4 и DR5, TL1A и Tweak (*TNF-related weak inducer of apoptosis*) — для DR3 и N-APP — для DR6.
    - ◇ **CD30** на тимоцитах или Т-лимфоцитах. Эта молекула тоже участвует в негативной селекции, связываясь с лигандом CD30L на эпителии и ДК мозговой зоны тимуса.
    - ◇ **Ядерный рецептор для глюкокортикоидов**, индуцирующих апоптоз тимоцитов при позитивной селекции в тимусе и, вероятно, апоптоз активированных лимфоцитов в периферических тканях.
  - **Факторы транскрипции**, образующиеся при активации лимфоцитов, — AP-1, NFAT — способствуют экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз, что приводит к гибели лимфоцитов после выполнения ими своих функций. Этот феномен получил название «индуцированной активацией смерти клеток» (AICD — *Activation-Induced Cell Death*).

- **Гены, продукты которых предотвращают апоптоз:** Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, ALG-3 и др. Транскрипция этих генов происходит при получении клеткой «сигнала на выживание». Для В-лимфоцитов таким сигналом служит связывание BCR с антигеном, для тимоцитов — удовлетворительное связывание TCR с МНС при позитивной селекции, для периферических Т-лимфоцитов — постоянное узнавание эндогенных пептидов в комплексе с МНС.
- **Макрофаги и ДК** сорбируют и поглощают апоптотные тельца с помощью интегринов, молекул CD36 и рецепторов-«мусорщиков», а затем разрушают их содержимое до мелких метаболитов. При этом ДК способны экспрессировать на мембране комплексы этих метаболитов с молекулами МНС-I и МНС-II — это лежит в основе развития иммунного ответа на собственные повреждённые ткани и тканевые антигены чужеродных трансплантатов.

В зависимости от механизмов запуска выделяют митохондриальный (эндогенный) и рецепторный (экзогенный) апоптоз. Развитие или защита от апоптоза определяется балансом про- и противоапоптотических факторов семейства Bcl-2 в мембранах митохондрий (рис. 9-1). Bcl-2 и Bcl-xL являются противоапоптотическими факторами, постоянно связанными с мембранами митохондрий, а Bax, Bim, Bik, Bak и т.д. — проапоптотическими факторами, способными циркулировать в цитоплазме. Включение программы митохондриального апоптоза индуцируется определёнными сигналами из цитоскелета, в результате чего противоапоптотические факторы релокализируются, димеризуясь с молекулой Bcl-2 в митохондриальной мембране и нейтрализуют её антиапоптотический потенциал. Проапоптотические факторы формируют димеры, образующие пору в митохондриальной мембране, через которую из митохондрии в цитозоль поступает цитохром С. Apaf-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1) связывает цитохром С, и к этому комплексу подсоединяется димер прокаспазы 9. Формирующаяся надмолекулярная структура называется апоптосомой. В составе апоптосомы прокаспаса 9 превращается в активную каспазу 9 путём аутокаталитического отщепления N-концевого участка.

Каспазы — это сериновые протеазы, разрывающие полипептидную связь после остатка Asp (отсюда их название). Выделяют инициаторные и эффекторные каспазы. Каспаза 9 относится к инициаторным каспазам. Она, как и другие инициаторные каспазы, отщепляет фрагменты эффекторных каспаз (чаще всего каспазы 3), переводя их в активную форму. Митохондриальная форма апоптоза играет основную роль в





**Рис. 9-1.** Митохондриальный механизм запуска апоптоза. Пояснения см. в тексте

процессах морфогенеза, в том числе при положительной селекции Т-лимфоцитов.

Запуск апоптоза под влиянием внешних факторов (рецепторный апоптоз) обеспечивают рецепторы DR (от *Death Receptor*) — рис. 9-2. Следует отметить, что все рецепторы DR за исключением Fas могут также вызывать активацию NF- $\kappa$ B (индукция пролиферации и выживания). Рецепторы DR в цитоплазматической части содержат домен смерти DD (*Death Domain*), активация которого и запуск апоптотического сигнала происходят при тримеризации рецептора, вызываемой связыванием лигандов. Тримеризация рецепторов и их внутриклеточных DD придаёт последним способность образовывать так называемый «сигнальный комплекс». В случае рецепторов Fas и TRAIL это DISC (*Death Initiating Signaling Complex*), образуемый при взаимодействии с гомологичным DD доменом цитоплазматического адаптерного белка FADD (*Fas-Associated*

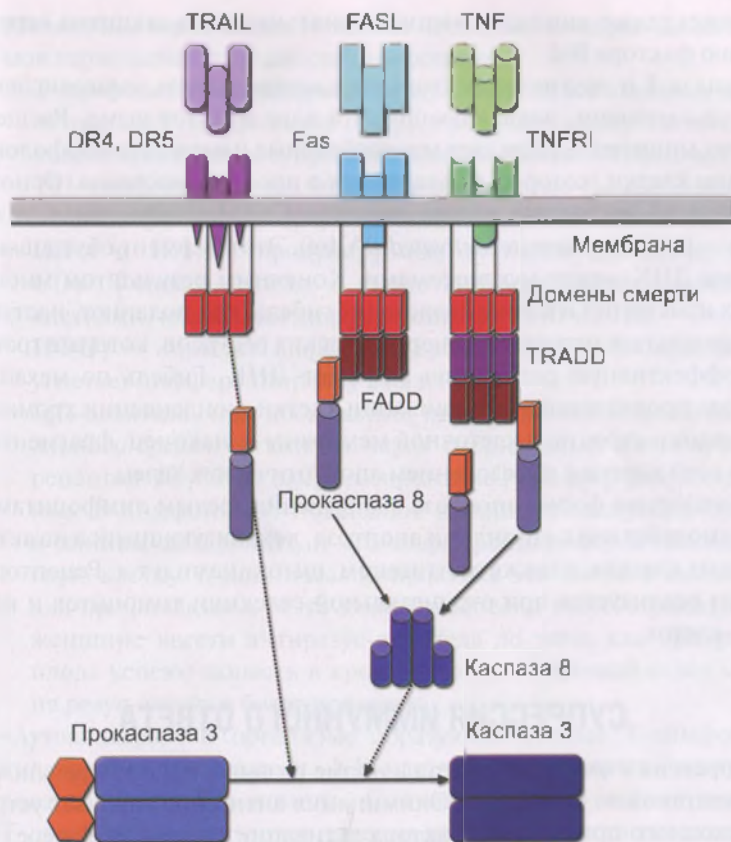


Рис. 9-2. Рецепторный механизм запуска апоптоза. Пояснения см. в тексте

*Death Domain protein*). В случае рецептора TNFRI, чтобы сформировать сигнальный комплекс 1 и обеспечить связывание с белком FADD, необходимо вначале рекрутировать белок TRADD (*TNF-Related Death Domain protein*). FADD кроме DD домена также содержит эффекторный DED-домен (*Death Effector Domain*), который приобретает средство к гомологичному участку некоторых инициаторных прокаспаз, в типичном случае — прокаспазы 8 (а также каспазы 10). Связывание этих молекул приводит к аутокаталитическому отщеплению от каспазы 8 гомолога DED и формированию активной каспазы 8, способной активировать каспазу 3 и другие эффекторные каспазы. В некоторых клетках каспа-

за 8 может также запускать митохондриальный путь апоптоза через активацию фактора Bid.

Каспаза 3 и другие эффекторные каспазы имеют многочисленные молекулы-мишени, локализующиеся в ядре и цитоплазме. Расщепление этих мишеней определяет многообразные изменения морфологии и функции клетки, которые проявляются в процессе апоптоза. Основной мишенью эффекторных каспаз является  $Ca^{2+}Mg^{2+}$ -зависимая эндонуклеаза — CAD (от *Caspase-Activated DNase*). Этот фермент обуславливает разрывы ДНК между нуклеосомами. Конечным результатом многообразных изменений в клетке является её гибель, как полагают, наступающая в результате истощения энергетических ресурсов, которые тратятся на неэффективную репарацию разрывов ДНК. Гибель по механизму апоптоза проявляется в сморщивании клетки, конденсации хроматина, образовании отростков клеточной мембраны и, наконец, фрагментации ядра и всей клетки с образованием апоптотических телец.

Рецепторная форма апоптоза свойственна зрелым лимфоцитам при их взаимодействии с лигандами апоптоза, локализующимися на активированных клетках, а также с антигеном, цитокинами и т.д. Рецепторный апоптоз реализуется при отрицательной селекции тимоцитов и незрелых В-клеток.

## СУПРЕССИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Супрессия иммунного ответа в норме развивается по мере элиминации антигенов из организма. Элиминация антигенов означает устранение исходного причинного фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR, в результате новые (наивные) лимфоциты становятся «нечем» активировать.

### Супрессия лимфоцитов

- Терминально дифференцированные лимфоциты имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, «отработав» свою программу. В таких лимфоцитах снижается экспрессия генов, защищающих лимфоцит от апоптоза на время иммуногенеза, но экспрессируются индуцирующие апоптоз рецепторы, а именно: молекула Fas (CD95), рецепторы для глюкокортикоидов и ФНО $\alpha$ . Следовательно, глюкокортикоидные гормоны, ФНО $\alpha$  и FasL в определённое время от начала развития иммунного ответа становятся факторами физиологической иммуносупрессии.

- **Механизмы торможения.** Известно несколько конкретных механизмов торможения активности лимфоцитов.
  - **Т-лимфоциты-регуляторы.** В первую очередь это активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), продуцирующих значительные количества иммуносупрессорных цитокинов — ИЛ-10 и ТФРβ.
  - **Th1-лимфоциты** подавляют активированные В-лимфоциты той же специфичности через взаимодействие FasL–Fas.
  - **ИЛ-4 и ИЛ-13**, продуцируемые тучными клетками, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup> Т-лимфоцитами, а также дифференцированными Th2-клетками, подавляют дифференцировку Th1 из Th0.
  - **ИФНγ** — продукт дифференцированных Th1-лимфоцитов — угнетает дифференцировку Th2 из Th0.
  - **IgG-антитела**, при достижении определённых концентраций в жидких средах организма через специальный ингибирующий рецептор FcγRIIB, экспрессированный на дифференцированных В-лимфоцитах, подавляют биосинтез иммуноглобулинов в данном лимфоците и его дифференцировку в плазматическую клетку. В клинической практике это явление используют для профилактики резус-конфликта: если резус-отрицательной женщине ввести антирезус-антитела до того, как эритроциты плода успеют попасть в кровь матери, иммунный ответ матери на резус-антиген будет подавлен.
- **«Аутокиллеры».** В организме образуются особые Т-лимфоциты-киллеры с признаками NK-клеток, на которых экспрессировано много Fas-лиганда. Связывая Fas на активированных Т-лимфоцитах, эти «аутокиллеры» индуцируют апоптоз активированных Т-лимфоцитов.
  - Таких «аутокиллеров» много в печени. Вероятно, их природная роль — ликвидировать приносимые с кровью воротной вены лимфоциты, активированные в тканях кишечника пищевыми антигенами.
  - Печень как иммуносупрессорный орган. В печени локализовано большинство всех естественных киллеров организма, причём преобладает одна из двух больших субпопуляций NK-клеток, а именно CD56<sup>high</sup> CD16<sup>-</sup>, тогда как в крови и красной пульпе селезёнки преобладают естественные киллеры с фенотипом CD56<sup>low</sup> CD16<sup>+</sup>.
  - На NK-клетках печени экспрессировано много Fas-лиганда, а на клетках эндотелия синусоидов печени — особого лектина, на-

зываемого галектин-1, который, возможно, тоже служит индуктором апоптоза активированных лимфоцитов. Не исключено, что это объясняет неотторжение чужеродных трансплантатов печени.

- **Ингибирующие рецепторы.** Известно не менее 22 мембранных молекул, функционирующих как негативные корецепторы, т.е. способных подавлять активацию клетки, вызванную через другие рецепторы. Ингибирующие рецепторы объединили в семейство молекул SIRP (*Signal-Regulatory Proteins*) суперсемейства иммуноглобулинов. Рецепторы семейства SIRP в цитоплазматической части содержат от 1 до 4 тирозинсодержащих аминокислотных ингибирующих последовательностей ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*). Эти негативные корецепторы связаны со всеми рецепторами факторов роста, а также обнаружены при рецепторах гормонов (например, инсулина), взаимодействующих внутри клетки с тирозинкиназами.
  - **PIR-B** (*Paired Immunoglobulin-like Receptor* — парные иммуноглобулиноподобные рецепторы В-лимфоцитов) на В-лимфоцитах мыши, **PD-1** (*Programmed cell Death* — запрограммированная смерть клетки, CD279) и **CTLA-4** (*Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein* — белок, ассоциированный с ЦТЛ, CD152) на Т-лимфоцитах связаны с ингибиторными фосфатазами SHP-1 и SHP-2, блокирующими активацию киназ семейства Tec и фосфолипазы PLC $\gamma$ .
  - **KIR** (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptor* — иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров). Рецепторы семейства KIR на ЦТЛ и НК-клетках человека распознают молекулы MHC-I и подавляют тот или иной тип цитотоксичности.
  - **Fc $\gamma$ RIIB-1/2** на В-лимфоцитах и лейкоцитах миелоидного ряда распознают комплексы IgG с антигеном и подавляют образование антител и активацию лейкоцитов.
  - На В-лимфоцитах есть ещё один ингибирующий рецептор — CD22. Это димерная молекула семейства лектинов, экспрессируемая только зрелыми В-лимфоцитами.

В табл. 9-1 приведена краткая характеристика некоторых ингибирующих рецепторов.

Таблица 9-1. Функции ингибирующих рецепторов лимфоцитов

Рецептор	Экспрессия	Число мотивов ITIM	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
FcγRIIB (CD32)	В-лимфоциты, миелоидные клетки, тучные клетки	1	SHP-1, SHP-2	Иммунный комплекс с IgG
Семейство SIGLEC (CD22, CD33)	Все гемопоэтические клетки	1–4	SHP-1, SHP-2	Сиаловая кислота
PIR-B	В-лимфоциты, миелоидные клетки <b>мыши</b>	3	SHP-1, SHP-2	HLA-G
CTLA-4 (CD152)	<b>Т-лимфоциты</b>	0	SHP-2	CD80, CD86
PD-1 (CD279)	Активированные Т- и В-лимфоциты, NK	1	SHP-2	PD-L1, PD-L2
BTLA (CD272)	Т- и В-лимфоциты, <b>ДК</b>	2	SHP-2	TNFRSF14
MAFA	Миелоидные клетки, тучные клетки, NK	1	SHP-1	Неизвестен
Gr49B1	Тучные клетки, NK <b>мыши</b>	2	SHP-1	Интегрин $\alpha_v\beta_3$
CD72	В-лимфоциты	2	SHP-1	CD100
PECAM-1 (CD31)	Эндотелиальные клетки, миелоидные клетки, тромбоциты, Т-лимфоциты, NK	1	SHP-1, SHP-2	CD38, интегрин $\alpha_v\beta_3$
CAECAM (CD66)	Все гемопоэтические клетки, эпителиальные клетки	2	SHP-1, SHP-2	CD66
PILR $\alpha$	Миелоидные клетки	2	SHP-1	Неизвестен
SHPS-1 (CD172a)	Макрофаги, ДК	2	SHP-1, SHP-2	CD47
NKG2A (CD159a)	NK, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	2	SHP-1, SHP-2	HLA-E
KIR (CD158)	NK, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты <b>человека</b>	2	SHP-1	HLA-A, B, C

Окончание табл. 9-1

Рецептор	Экспрессия	Число мотивов ITIM	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
Lu49A-1	NK, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты мышь	1	SHP-1, SHP-2	MHC-1

### Супрессия лейкоцитов

Супрессия лейкоцитов достигается теми же двумя путями, что и в случае лимфоцитов: апоптозом и подавлением их активности при помощи сигналов через определённые рецепторы.

- Самые короткоживущие лейкоциты — **нейтрофилы**. Они погибают физиологическим апоптозом через 4–12 ч после выхода из костного мозга в циркуляцию. В очагах воспаления в тканях нейтрофилы погибают ещё быстрее.
- **Эозинофилы и базофилы** погибают вскоре после дегрануляции.
- Другие клетки, особенно **тканевые макрофаги**, живут несколько дольше. Именно поэтому для них (по крайней мере, макрофагов и тучных клеток) существуют биологические механизмы подавления активности. Однако после активного проявления деструктивной функции такие клетки тоже погибают и заменяются новыми, мигрировавшими из кровотока: в случае макрофагов — это моноциты, в случае тучных клеток — предшественники тучных клеток.

Известно несколько **факторов и механизмов** подавления активности лейкоцитов.

- **ИЛ-10**, продуцируемый дифференцированными естественными регуляторными Т-лимфоцитами, подавляет активность макрофагов.
- **ИЛ-4/STAT6** индуцирует в макрофагах биосинтез антагониста рецептора для ИЛ-1.
- **Ингибирующие рецепторы**. На тучных клетках выявлено, по крайней мере, 3 ингибирующих рецептора. Один из них у мышей — gp49B1, лигандом которого служит интегрин  $\alpha\beta_3$ . Второй — уже известный по В-лимфоцитам Fc $\gamma$ R11B, связывающий иммунные комплексы антиген–IgG. Третий — MAFA (*Mast cell-Associated Function Antigen*) впервые идентифицирован на тучных клетках крысы. Лиганд для MAFA неизвестен, но этот рецептор конститутивно ассоциирован в мембране клетки с Fc $\epsilon$ R1 — высокоаффинным активирующим рецептором для IgE.

## ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунная толерантность — отсутствие активации лимфоцитов (и, следовательно, выработки ими эффекторных молекул) при наличии доступного специфичного антигена. В природе толерантность лимфоцитов как отсутствие ответа на доступный антиген нужна только по отношению к антигенам собственных неповреждённых тканей организма.

- Следует отличать иммунную толерантность от супрессии уже состоявшегося иммунного ответа:
  - **супрессия** — продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется;
  - **толрантность** — продуктивной активации антигенспецифичного клона лимфоцитов не происходит.

**Механизмы супрессии и толерантности одинаковы** — апоптоз и подавление внутриклеточного метаболизма сигналами с ингибирующих рецепторов, однако эти механизмы реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов.

- **Делеция клона.** Делеция аутореактивных клонов на стадии лимфогенеза приводит к установлению центральной толерантности. По механизму делеции клона, т.е. путём апоптоза лимфоцитов, связавших антиген, происходит элиминация аутореактивных В-лимфоцитов в костном мозге и негативная селекция тимоцитов в тимусе.
- **Анергия клона.** Анергией клона называют отсутствие полной активации лимфоцитов, распознавших антиген, но не получивших при этом полноценных коstimуляторных сигналов. Это один из основных механизмов развития периферической толерантности лимфоцитов после их выхода из центральных органов иммунной системы в периферические для прохождения иммуногенеза. Анергия, вероятно, имеет несколько разных механизмов реализации.

**Продуктивная активация аутореактивного лимфоцита** может развиться, если он распознаёт комплексы собственных пептидов со «своими» МНС и получает дополнительный сигнал от корецепторов при взаимодействии с активированной АПК. Сверхпороговый уровень экспрессии коstimулирующих молекул достигается только при внешней стимуляции АПК, наиболее очевидный фактор которой — воспаление покровных тканей, повреждённых вскрывшимся внешним патогеном (в естественных условиях — инфекционным). Таким образом, если организм не травмирован и инфекция не индуцировала развитие вос-



паления, **иммунная толерантность** лимфоцитов к собственным антигенам — единственно возможное их состояние.

### Трансплантация

Трансплантацией называют пересадку тканей или органов, изъятых из одного организма (донора), во внутреннюю среду другого организма (реципиента). Если трансплантацию проводят между организмами одного вида, то это **аллотрансплантация**, а антигены трансплантата — **аллоантигены**, реакция иммунной системы — **ответ на аллоантигены**. Если же трансплантацию проводят между организмами разных видов, то это **ксенотрансплантация**.

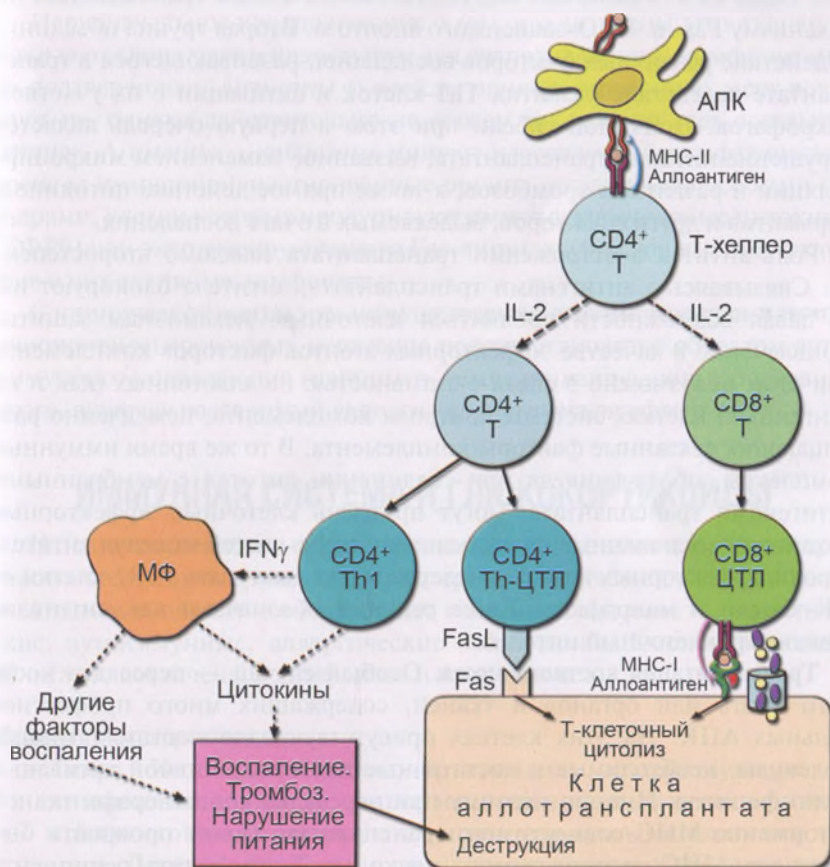
## ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Трансплантация может быть успешной только при развитии иммунной толерантности организма-реципиента к антигенам трансплантата (на практике это достигается путём медикаментозной иммуносупрессии со всеми её побочными эффектами), в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей.

- **Сверхострое отторжение** происходит во время или вскоре после операции. При этом развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантат с организмом реципиента. Это происходит, если реципиент уже был иммунизирован антигенами донора (или антигенами, перекрёстно реагирующими с антигенами донора) и в крови реципиента есть достаточное количество антител к антигенам стенок сосудов или клеток крови донора. Эти антитела немедленно связываются со стенкой сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что приводит к быстрому тромбозу сосудов и выключению органа из кровотока.
- **Острое отторжение** — нормальный первичный иммунный ответ на трансплантат при отсутствии медикаментозной иммуносупрессии. В разрушение трансплантата могут быть вовлечены все известные эффекторные механизмы иммунного ответа — антителозависимые (антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента иммунными комплексами и др.) и антителонезависимые ( $CD8^+$  ЦТЛ; Th1-клетки, активируют макрофаги, индуцируя ГЗТ; Th2-клетки активируют эозинофилы посредством продуцируемого ими ИЛ-5).

- **Отсроченное отторжение** по эффекторным механизмам аналогично острому, однако в результате эффективной иммуносупрессии индукция иммунного ответа откладывается на несколько лет.

В отторжении аллогенного трансплантата участвуют практически все механизмы адаптивного иммунитета (рис. 9-3). Основными эффектора-



**Рис. 9-3.** Клеточные факторы и механизмы отторжения трансплантата. Th-CTL — это CD4<sup>+</sup> T-клетки с цитотоксическим фенотипом. Сплошные стрелки обозначают последующую дифференциацию одной клетки в другую. Стрелки с пунктиром — секретируемые цитокины, воздействующие на другие клетки. Мелкая красная структура —  $\beta$ 2-микроглобулин. А цилиндрическая структура рядом схематично показывает проникновение перфорина (мелкие фиолетовые овалы) с гранзимами (мелкие жёлтые кружочки)

ми отторжения являются клеточные факторы. CD8<sup>+</sup> Т-клетки, которые обычным путём дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), вызывают гибель клеток трансплантата преимущественно по механизму перфоринзависимого и Fas-индуцированного цитолиза. CD4<sup>+</sup> Т-клетки участвуют в отторжении с помощью двух групп механизмов. Одна из них включает индукцию гибели клеток трансплантата по механизму Fas- и ФНО-зависимого апоптоза. Вторая группа объединяет действие различных факторов воспаления, развивающегося в трансплантате вследствие развития Th1-клеток и активации с их участием макрофагов. Причиной гибели при этом в первую очередь является нарушение питания трансплантата, вызванное изменением микроциркуляции и развитием тромбозов, а также прямое действие цитокинов, ферментов и других факторов, выделяемых в очаге воспаления.

Роль антител в отторжении трансплантата заведомо второстепенна. Связываясь с антигенами трансплантата, антитела блокируют их, не давая возможности проявиться клеточным механизмам защиты. Привлечение в качестве эффекторных агентов факторов комплемента при этом невозможно в связи с активностью на аллогенных (как и на сингенных) клетках системы контроля комплемента, немедленно разрушающих связанные факторы комплемента. В то же время иммунные комплексы, образующиеся при соединении антител с мембранными антигенами трансплантата, могут привлечь клеточные эффекторные механизмы, основанные на распознавании Fc-частей молекул антител. В роли эффекторных клеток-киллеров могут выступать FcR<sup>+</sup>-клетки — NK-клетки и макрофаги. Такие реакции обозначают как антитело-зависимый клеточный цитолиз.

**Трансплантация костного мозга.** Особый случай — пересадка костного мозга или органов и тканей, содержащих много профессиональных АПК. На этих клетках присутствуют все костимуляторные молекулы, необходимые и достаточные для продуктивной активации Т-лимфоцитов. Именно поэтому при пересадке кроветворных тканей отторжение МНС-совместимого трансплантата может произойти быстрее, чем МНС-несовместимого, поскольку Т-лимфоциты реципиента будут эффективнее работать с АПК донорского происхождения (как с «родными» по МНС). Кроме того, лимфоциты донора могут начать атаковать клетки организма реципиента, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина».

## ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ ТКАНИ

В организме есть анатомические зоны, в которых аккуратно вживлённый трансплантат при определённых условиях не отторгается. Эти зоны называют иммунопrivилегированными. У человека такими местами служат мозг, передняя камера глаза, беременная матка и семенники.

Первоначальное предположение о том, что антигены этих тканей не покидают своих мест и недоступны для распознавания Т-лимфоцитами, не подтвердилось: антигены тканей из привилегированных мест покидают их, однако действительно не совсем так, как во всех остальных органах. А именно — антигены минуют классический лимфатический дренаж; иммунопrivилегированные органы отграничены особыми барьерами, клетки которых продуцируют иммуносупрессорные цитокины (ТФРВ) или экспрессируют много Fas-лиганда, убивающего проникающие в них активные лимфоциты.

С клинической точки зрения существенно, что именно ткани из иммунопrivилегированных мест чаще прочих становятся объектом аутоиммунного повреждения (например, демиелинизирующие заболевания мозга, включая рассеянный склероз, симпатическая офтальмия).

## ИММУННАЯ СИСТЕМА И ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Не одно десятилетие глюкокортикоиды применяют в качестве противовоспалительных лекарственных средств, причём при патологиях с очевидным вовлечением в патогенез иммунной системы — ревматические, аутоиммунные, аллергические заболевания. Глюкокортикоиды облигатно вовлечены в лимфопозез и иммуногенез.

### Мишени глюкокортикоидов

- **Тимус.** Источником глюкокортикоидов, воздействующих на лимфоциты, служат не только надпочечниковые железы — глюкокортикоиды синтезируются и эпителиальными клетками тимуса. Другими словами, в тимусе создаётся нужная локальная концентрация глюкокортикоидов, необходимая для индукции апоптоза, — ≈95–99% тимоцитов при позитивной и негативной селекции.
- **Лимфоидная периферия.** Главный эффект физиологических концентраций системных глюкокортикоидов на лимфоциты в периферических тканях — индукция апоптоза активированных лимфоцитов:

глюкокортикоиды служат исполнителями индуцированной активацией клеточной смерти (AICD).

**Эффекты глюкокортикоидов.** В фармакологических концентрациях глюкокортикоиды вызывают следующие эффекты:

- стимулируют в активированных лимфоцитах и эозинофилах эндонуклеазы, разрушающие ДНК в межнуклеосомных участках, что заканчивается апоптозом клеток;
- ингибируют биосинтез ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , GM-CSF, что приводит к ослаблению воспалительных процессов, зависимых от этих цитокинов;
- подавляют NO-синтазу и, следовательно, снижают зависимую от оксида азота альтерацию тканей, в том числе стенки кровеносных сосудов;
- ингибируют фосфолипазу A2 и циклооксигеназу 2-го типа, необходимые для синтеза простагландинов и лейкотриенов. Как следствие, происходит угнетение воспалительных процессов и спазмов гладкой мускулатуры, зависящих от этих липидных медиаторов;
- угнетают экспрессию молекул межклеточной адгезии, что приводит к снижению экстравазации лейкоцитов и миграции их в очаги воспаления.

**Побочные эффекты.** Наиболее очевидные побочные эффекты применения терапевтических доз глюкокортикоидов состоят в задержке в организме натрия (а следовательно, и воды), увеличении массы тела, проявлении симптомов диабета, потере минеральных веществ из костей, истончении кожи (а следовательно, и ухудшении её барьерных свойств).

# СИСТЕМА МАРКЁРНЫХ АНТИГЕНОВ CD

Система маркёрных антигенов или дифференциальных кластеров антигенов — антигенов CD (от *Cluster of Differentiation*). Составлено по:

- **Mendelian Inheritance in Man** (OMIM, McKusick VA, Baltimore: Johns Hopkins University); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>. Ниже в скобках указаны шестизначные номера по OMIM.
- **ZyMed Labs, Inc**; <http://www.pathologyoutlines.com>.
- Ковальчук Л.В. Антигенные маркёры клеток иммунной системы человека. CD (Cluster Differentiation) система. — М.: РГМУ МЗ и СР РФ, 2005. — 82 с.
- Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Издание 3-е, дополненное и переработанное, под редакцией С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. — Казань: РИЦ «Титул», 2004. — 456 с.

EC (*Enzyme Classification* или *Enzyme Commission*) — классификация ферментов (соотв. русской аббревиатуре КФ) — <http://www.exPASy.ch/sprot/enzyme.html>. Коды ферментов приведены по номенклатуре ферментов NC-IUBMB (*Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology* — Комитет по номенклатуре Международного союза по биохимии и молекулярной биологии).

OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) — менделеевское наследование признака у человека в реальном режиме времени — база данных, ставшая *de facto* стандартом генов и генных заболеваний (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>; шестизначные цифровые коды OMIM приводятся в скобках).

Обозначения: (+) — экспрессия маркёра, (–) — отсутствие маркёра, (норма): экспрессия/отсутствие маркёра в норме, (патология): экспрессия/отсутствие маркёра при патологии.

## CD1

Антиген кортикальных тимоцитов и ДК — кластер, состоящий из двух подсемейств. Одно из них включает молекулы CD1a, CD1b и CD1c, другое — CD1d и CD1e. CD1 относят к суперсемейству иммуно-

глобулинов; является членом семейства МНС-подобных гликопротеинов класса I. CD1 состоит из тяжёлой  $\alpha$ -цепи с молекулярной массой 45–65 кДа, нековалентно связанной с  $\beta$ 2-микроглобулином. Число иммуноглобулиновых доменов может варьировать от 1 до 8 и контролируется 5 неподморфными генами (*Iq22-q23*). CD1 рестриктирует ответ Т-лимфоцитов на некоторые антигены, важен для развития Т-клеток. CD1<sup>+</sup> Т-клетки распознают как пептидные антигены, так и липидные антигены микобактерий (миколовые кислоты и производные липоарабиноманнана).

- **CD1a** (OMIM 188370). (+) — (норма): кортикальные тимоциты (70%), активированные Т-клетки, клетки Лангерганса, ДК; (+) — (патология): пре-Т-клетки острого лимфолейкоза с фенотипом кортикальных тимоцитов, при гистиоцитозе клеток Лангерганса, при миелолейкозе, злокачественные В-клетки, ДК кожных Т-лимфом. (–) — зрелые периферические Т-лимфоциты.
- **CD1b** (OMIM 188360). (+) — (норма): те же клетки, что и CD1a. (+) — (патология): миелолейкозы, некоторые злокачественные В-клетки.
- **CD1c** (OMIM 188340). (+) — (норма): те же клетки, что и CD1a, и CD1b, а также субпопуляция нормальных периферических В-клеток. CD1c<sup>+</sup> Т-клетки дополнительно распознают микобактериальные гексозил-1-фосфоизопреноиды и маннозил- $\beta$ 1-фосфодолихолы. (+) — (патология): миелолейкозы и некоторые В-клеточные опухоли.
- **CD1d** (OMIM 188410). (+) — эпителиальные клетки пищеварительного тракта и НКТ-лимфоциты, В-лимфоциты и ДК.
- **CD1e** (OMIM 188411). (+) — ДК.

## CD2

**LFA-2** (*Lymphocyte Function-Associated antigen 2*) — антиген 2, ассоциированный с функцией лимфоцитов, рецептор Е-розеткообразующих клеток, рецептор для эритроцитов барана (OMIM 186990; *lp13.1*). Молекулярная масса 50 кДа. Поверхностный антиген 95% тимоцитов, 99% зрелых периферических Т-лимфоцитов, 80–90% НК-клеток, 50% редких тимических В-лимфоцитов. Функции: в качестве молекулы адгезии взаимодействует с лигандом CD58 (LFA-3) АПК, участвует в альтернативной активации Т-клеток; регулирует Т- и НК-опосредованный цитолиз, ингибирует апоптоз активированных периферических Т-лимфоцитов. (+) — тимоциты, Т-клетки, НК-лимфоциты.

- **CD2R** — CD2-эпитоп активированных Т-лимфоцитов. (+) — активированные Т-клетки.
- **CD2AP (CMS)** — ассоциированный с CD2 белок AP (OMIM 604241, хромосома 6) — связывается с цитоплазматическим концом CD2. Необходим для передачи внеклеточных сигналов к цитоскелету.
- **CD2BP1 (PSTP1P)** — связывающий CD2 белок 1 (OMIM 606347; 15q24-q25.1) — участвует в регуляции активности онкогена ABL.
- **CD2BP2** — связывающий CD2 белок 2 (OMIM 604470) — необходим для связывания CD2 с CD58.

### CD3

Входит в состав  $\alpha\beta$ TCR и  $\gamma\delta$ TCR; принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов; состоит из четырёх полипептидных цепей: димера цепей  $\epsilon$  (масса каждой цепи 20 кДа), цепей  $\gamma$  (25–28 кДа) и  $\delta$  (20 кДа). Эти цепи нековалентно связаны между собой, а также с димерами TCR и двумя  $\zeta$ -цепями рецептора. Контролируется расположенным в локусе *11q23* тесно сцепленным кластером генов. Цитоплазматический хвост цепей CD3 содержит по одному домену ITAM, фосфорилирование которых индуцирует возникновение внутриклеточного активирующего сигнала и передачу его по сигнальному пути к клеточному ядру. Фосфорилирование осуществляется связанными с рецепторным комплексом киназами Fyn и Lck, активирующимися в результате взаимодействия лиганд–TCR. (+) — тимоциты, периферические Т-лимфоциты (60–80%), НКТ-клетки, большинство клеток хронического Т-клеточного лейкоза, 70% клеток острого Т-клеточного лейкоза.

- **CD3G ( $\gamma$ )** (OMIM 186740).
- **CD3D ( $\delta$ )** (OMIM 186790).
- **CD3E ( $\epsilon$ )** (OMIM 186830).

### CD4

Мономерный трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (OMIM 186940; *12pter-p12*). Молекулярная масса 55 кДа. Содержит 4 внеклеточных домена (D1–D4), трансмембранный домен и цитоплазматический участок. Служит маркёром Т-хелперов. Выполняет функции корецептора  $\alpha\beta$ TCR — связываясь с инвариантным  $\beta 2$ -доменом МНС-II, участвует в распознавании молекул процессированного антигена, презентуемого АПК. Через цитоплазматическую часть молекулы и нековалентно связанную с ней тирозинкиназу Lck участвует в трансдукции активирующего внутриклеточного сигнала. Является рецептором для ВИЧ, связываясь через домен D1 с белком ви-



руса gp120. (+) — (норма): тимоциты (80–90%), зрелые Т-лимфоциты (65% Т-хелперов), моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, ДК. (+) — (патология): некоторые опухоли Т-клеточного происхождения.

### CD5

Поверхностноклеточный трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 67 кДа (*11q13*); имеет цитоплазматический домен, участвующий в передаче сигнала. Относится к семейству обогащённых цистеином рецепторов-«мусорщиков» SRCR (*Scavenger Receptor Cysteine-Rich*; от англ. *scavenger* — мусорщик), называют также — «скэвенджер-рецептор». Участвует в процессах адгезии Т- и В-лимфоцитов. Физически связан с антигенраспознающими рецепторами Т- и В1-лимфоцитов. При формировании сигнального пути образует физическую связь между  $\zeta$ -цепью TCR и внутриклеточными протеинтирозинкиназами. Лигандами для CD5 служат gp40–80, CD72, каркасная область молекул иммуноглобулинов. (+) — тимоциты, все зрелые Т-лимфоциты, отдельная субпопуляция В1-лимфоцитов (В1а-клетки).

- **CD5L (SP $\alpha$ )** — подобный CD5 антиген (OMIM 602592; 1q21-q23). SP $\alpha$  относят к рецепторам модифицированных липопротеинов (рецепторам-«мусорщикам»). Играет роль в регуляции апоптоза в макрофагах и моноцитах. (+) — лимфоидные клетки селезёнки, тимуса, клетки костного мозга, печени плода.

### CD6

Одноцепочечный трансмембранный гликопротеин (*11q13*) молекулярной массой 105–130 кДа; имеет 3 внеклеточных домена. Служит молекулой адгезии между тимоцитами и клетками тимического эпителия. Принадлежит к семейству рецепторов-«мусорщиков». (+) — (норма): незрелые (низкий уровень) и зрелые тимоциты, большинство периферических Т-клеток, часть В-лимфоцитов, некоторые нейроны. (+) — (патология): В-клетки хронического лимфолейкоза. Лиганды CD6: CD166 и ALCAM (молекула адгезии активированных лейкоцитов).

### CD7

Трансмембранный и секреторный белок (*17q25.2-q25.3*). Молекулярная масса 40 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Играет важную роль в активации Т-лимфоцитов, во взаимодействии между Т- и В-лимфоцитами в период раннего развития лимфоцитов. (+) — (норма): тимоциты и лимфоциты периферической крови (85%), большинство NK-клеток. (+) — (патология): маркёр Т-клеточного острого лимфолейкоза.

**CD8**

Корцептор  $\alpha\beta$ T-лимфоцитов, маркер ЦТЛ. Взаимодействует с инвариантным доменом  $\alpha$ <sub>1</sub> МНС-I при распознавании комплекса пептид–МНС. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов; существует в двух формах: гомодимерной с двумя цепями  $\alpha$  (молекулярная масса каждой цепи 32 кДа) и гетеродимерной с цепями  $\beta$  (молекулярная масса 37 кДа) и  $\alpha$ . Цепи имеют по одному внеклеточному домену, в гомо- и гетеродимерах соединены дисульфидной связью. При помощи цитоплазматической части цепей молекулы и тирозинкиназы Lck, нековалентно связанной с  $\alpha$ -цепью, участвует в трансдукции активирующего внутриклеточного сигнала. (+) — тимоциты (90%), 25–35% зрелых периферических Т-клеток (цитотоксические лимфоциты), НК-клетки (30%).

- **CD8A** — полипептидная  $\alpha$ -цепь (OMIM 186910; 2p12).
- **CD8B** — полипептидная  $\beta$ -цепь (OMIM 186730; 2p12).

**CD9**

Поверхностный трансмембранный антиген (OMIM 143030; 12p13). Существует в двух изоформах: с молекулярной массой 24 кДа и 36 кДа. Принадлежит к семейству тетраспанинов. Участвует в адгезии клеток и в активации тромбоцитов, взаимодействует с интегринами и гликопротеином Psg17 из группы специфичных для беременности белков PSG (*Pregnancy-Specific Glycoproteins*) семейства раково-эмбриональных антигенов; необходим также для миграции и слияния клеток (например, при оплодотворении и в миогенезе). (+) — активированные Т-лимфоциты; ранние, активированные и дифференцированные В-лимфоциты; моноциты, тромбоциты, эозинофилы, базофилы, клетки эндотелия сосудов, а также в нервных структурах, мышцах, париетальном эпителии гломерул, тубулярном эпителии почек и др.

- **CD9P1** (PTGFRN, FPRP) — негативный регулятор рецептора простагландина F2 (OMIM 601204; 1p13.1-q21.3) — взаимодействует с CD9 и CD81. (+) — кератиноциты и клетки слюнных желёз, а также во множестве трансформированных клеточных линий (например, HeLa).

**CD10**

Трансмембранный гликопротеин молекулярной массой 100 кДа (3q25.1-q25.2) (CALIA — от *Common Acute Lymphocytic Leukemia Antigen* — общий антиген острого лимфобластного лейкоза и его маркер; мембранная Zn-металлоэндопептидаза [EC 3.4.24.11], нефрилизин [энкефалиназа]; нейтральная эндопептидаза NEP [от *Neutral EndoPeptidase*]).

Выявление CD10 подтверждает диагноз эндометриоза, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, рака толстой кишки. (+) — (норма): кора надпочечников, пре-B-клетки, головной мозг (в том числе сосудистое сплетение), кортикальные тимоциты, строма эндометрия, клетки центров размножения лимфоидных фолликулов, гранулоциты, печень, плацента, щётчатая каёмка энтероцитов. (+) — (патология): аденомиоз эндометрия, пре-B-лимфоцитарный острый лимфолейкоз (75%), бластный криз при хроническом миелолейкозе (90%), карцинома толстой кишки, дерматофиброма и дерматофибросаркома, аденокарцинома эндометрия, опухоли стромы эндометрия, рак желудка, глиомы, гепатоцеллюлярная карцинома, аденокарцинома поджелудочной железы, меланома, опухоли производных мезонефроса, мюллеровых и вольфовых протоков, опухоли почек и простаты, рабдомиосаркома, шваннома, миома и миосаркома матки.

## CD11

Группа поверхностноклеточных рецепторов (ITGA, интегрины  $\alpha$ ), осуществляющих адгезию лейкоцитов между собой и к межклеточному матриксу. ITGA — гетеродимеры, состоящие из нековалентно связанных цепей — лёгкой, идентичной  $\beta$ -цепи (CD18), и разных тяжёлых  $\alpha$ -цепей, обозначаемых как CD11a, CD11b, CD11c и CD11d; их гены локализованы в локусе *16p11.2*.

- **CD11a (ITGA1)** — белок с внеклеточной, трансмембранной и цитоплазматической частями. Молекулярная масса 180 кДа. Принадлежит к семейству  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_L\beta_2$ ), является субъединицей  $\alpha_L$  интегрин LFA-1 (LFA1A, OMIM 153370). Он опосредует большинство иммунных, воспалительных и эффекторных реакций, обеспечивает адгезию (в комплексе с CD18; комплекс «CD11a/CD18») ЦТЛ к их мишеням. (+) — все лейкоциты, включая Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. Лиганды: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50).
- **CD11b (ITGA2)** — субъединица  $\alpha_M$  рецептора CR3 для компонента комплемента iC3b (Mac-1, Mo1A, интегрин CR3, рецептор для iC3b, CR3A) (OMIM 120980). Молекулярная масса 165 кДа. Принадлежит к семейству  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_M\beta_2$ ). Обеспечивает адгезию нейтрофильных лейкоцитов между собой и к поверхности эндотелия, а также фагоцитоз частиц, опсонизированных iC3b. Лиганды: фибриноген, фактор свёртывания X, ICAM-1 (CD54), *Saccharomyces cerevisiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Histoplasma capsulatum*. (+) — (норма): ФДК, моноциты, макрофаги, гранулоциты, некоторые

НК-клетки, некоторые В- и Т-лимфоциты; (+) — (патология): клетки острого миелолейкоза: М1–М3 (35–70%), М4–М5 (80–90%), волосатоклеточный лейкоз (99%).

- **CD11c (ITGAX)** — белок с внеклеточной, трансмембранной и цитоплазматической частями. Молекулярная масса 150 кДа. Является субъединицей  $\alpha_x$  рецептора CR4 для компонента комплемента iC3b (интегрин CR4, рецептор для iC3b) (OMIM 151510). Принадлежит к семейству  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_x\beta_2$ ). CD11c участвует в удалении опсонизированных частиц и иммунных комплексов, связывается с фибриногеном, необходим для адгезии макрофагов и нейтрофилов к эндотелию. Лиганды: iC3b, CD23, ICAM-1 (CD54), фибронектин. (+) — (норма): 50% активированных CD4/CD8<sup>+</sup> Т-клеток, гранулоциты, моноциты, макрофаги, ДК и НК-клетки. (+) — (патология): клетки острого миелолейкоза — М4–М5 (50%), волосатоклеточный лейкоз (99%), В-лимфоцитарный хронический лимфолейкоз (хороший прогноз).
- **CD11d (ITGAD)** — субъединица  $\alpha_n$  семейства  $\beta_2$ -интегринов ( $\alpha_n\beta_2$ ) (OMIM 602453), связывает CD50.

### CDw12

Фосфопротеин молекулярной массой 150–160 кДа. (+) — гранулоциты, моноциты, НК-клетки, тромбоциты.

### CD13

**GP150.** Поверхностный антиген лейкоцитов GP150, аминопептидаза N-PEPN (EC 3.4.11.2; OMIM 151530; *15q25-q26*). Рецептор некоторых коронавирусов — возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Дефекты GP150 приводят к развитию лейкозов/лимфом; аутоантитела к CD13 вовлечены в развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга. (+) — ранние предшественники моноцитов и гранулоцитов, эндотелий, фибробласты, остеокласты; микроворсинки энтероцитов, эпителия канальцев почки, плаценты, желчных ходов; синаптические мембраны, периневрий; антиген миелоидных клеток (CD33 более специфичен). (+) — (патология): острый миелолейкоз: М1–М5 (75–95%), М6 (обычно); хронический миелолейкоз (90%); острый лимфолейкоз: пре-В-клетки (10%), пре-Т-клетки (редко).

### CD14

Рецептор для ЛПС, эндотоксинов (OMIM 158120; *5q31*). Связывание ЛПС и CD14 через LBP (*LPS Binding Protein* — ЛПС-связывающий бе-

лок) приводит к активации макрофагов и секреции цитокинов. CD14 существует также в растворимой форме в сыворотке крови, оказывая провоспалительное действие. (+) — макрофаги/моноциты (90%), слабая экспрессия: гранулоциты, клетки Лангерганса, ДК, В-лимфоциты. (+) — (патология): В-лимфоцитарный хронический миелолейкоз (90%), фолликулярная лимфома (80%), диффузная крупноклеточная В-лимфома (40%), острый миелолейкоз: M4/M5 (50–90%).

### CD15

Концевой разветвлённый трисахарид, входящий в состав гликолипидов и многих гликопротеинов клеточной поверхности (OMIM 104230; 11q21). Молекулярная масса 46 кДа. (+) — миелоидные клетки (90%), активированные В- и Т-клетки (в том числе при инфекционном мононуклеозе), эозинофилы; клетки Рид–Штернберга. (+) — (патология): 20% клеток Т-лимфом, 5% клеток В-лимфом.

- CD15s — лиганд CD62P и CD62E. (+) — гранулоциты и макрофаги.
- CD15u — сульфатированный CD15.

### CD16

Трансмембранный белок молекулярной массой 50–80 кДа суперсемейства иммуноглобулинов — низкоаффинный рецептор для Fc-фрагмента IgG III (FcγRIII) (OMIM 146740; 1q23). Экспрессируется на нейтрофилах, макрофагах, эозинофилах, НК-клетках. Опосредует фагоцитоз, антителозависимую клеточную цитотоксичность.

- CD16a (FcγRIIIA). (+) — НК-клетки (10–20%), гранулоциты, моноциты (редко), альвеолярные макрофаги, некоторые Т-лимфоциты. (–) — миелодиспластический синдром.
- CD16b (FcγRIIIB). (+) — нейтрофилы.

### CD17

Гликофинголипид семейства лактозилцерамидов, связывает бактерии. Молекулярная масса 150–160 кДа. (+) — нейтрофилы, макрофаги/моноциты, тромбоциты, базофилы, В-клетки (CD19<sup>+</sup>), ДК миндалин.

### CD18

Лёгкая β<sub>2</sub>-цепь семейства интегринов молекулярной массой 95 кДа (21q22.3). Совместно с тяжёлой цепью α формирует: LFA-1 — CD11a/CD18, CR3 (Mac-1) — CD11b/CD18 и CR4 — CD11c/CD18. (+) — лейкоциты.

**CD19**

Мембранный антиген В-клеток (OMIM 107265; *16p11.2*). Молекулярная масса 120 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Служит маркером В-лимфоцитов, входит в состав корцепторного комплекса В-клеток и играет роль адапторной молекулы при внутриклеточной передаче сигнала с BCR; формирует нековалентный комплекс с CD21. (+) — пре-В- и В-клетки.

**CD20**

Поверхностный антиген В-лимфоцитов (OMIM 112210; *11q12-q13.1*) — трансмембранный фосфопротеин семейства тетраспанинов. Молекулярная масса 33–37 кДа. (+) — большинство В-клеток (появляется после экспрессии CD10 и CD19, но до экспрессии CD21/CD22 и поверхностных иммуноглобулинов), моноциты/макрофаги, активированные Т- и В-лимфоциты, ДК лимфоидных фолликулов. (+) — (патология): 90% клеток В-лимфом, 40% клеток пре-В-лимфоцитарного острого лимфолейкоза, 80% клеток лимфомы Ходжкина.

- **CD20L** — подобный CD20 антиген (OMIM 606498; *11q12-q13.1*) — трансмембранный белок гемопоэтических клеток.
- **CD20L2** — подобный CD20 антиген 2 (OMIM 606499; *11q12-q13.1*) — трансмембранный белок, экспрессируемый в ткани яичек.

**CD21**

**CR2.** Рецептор 2 для компонента комплемента (связывает фрагменты молекул С3 системы комплемента — С3d, iC3b и С3dg, а также антиген gp350/220 вируса Эпштейна–Барр) (OMIM 120650; *1q32*). Молекулярная масса 145 кДа. CD21 образует сигнальные комплексы с CD19, CD81, CD225; вместе с CD23 служит маркером ДК. (+) — зрелые В- и ФДК, тимоциты, клетки эпителия, фетальные астроциты.

**CD22**

**SIGLEC2, BL-CAM.** Мембранный антиген В-клеток (OMIM 107266; *19q13.1*). Молекулярная масса 140 кДа. Член суперсемейства иммуноглобулинов, сиалоадгезин, молекула адгезии В-клеток, рецептор хоминга В-лимфоцитов в костный мозг. Связываясь с лигандом CD75, обеспечивает взаимодействие между В-лимфоцитами. Нековалентно сцеплен с В-клеточным рецептором. Негативно регулирует силу сигнального пути, индуцируемого взаимодействием лиганд-BCR; служит ингибирующим рецептором В-лимфоцитов. Связывается с сиаловой кислотой и Fc $\gamma$ RIIB1, взаимодействует с CD45R0 на Т-клетках, с IgM и гаптоглоби-

ном в сыворотке. (+) — В-клетки. (+) — (патология): В-лимфоцитарный острый лимфолейкоз.

### CD23

**FCER2.** Низкоаффинный рецептор для IgE, FcεRII (OMIM 151445; 19p13.3). Молекулярная масса 45 кДа. Принадлежит к семейству Ca<sup>2+</sup>-зависимых лектинов типа С. Индуцирует секрецию клетками провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО, GM-CSF. Взаимодействуя с CD21, опосредует ряд биологически значимых процессов: пролиферацию миелоидных предшественников, межклеточную адгезию, регуляцию синтеза IgE, секрецию гистамина базофилами, рост В-клеток и их выживаемость в зародышевых центрах, созревание протимоцитов и др. (+) — зрелые В-клетки, экспрессирующие IgM или IgD; моноциты/макрофаги, НК-клетки и некоторые Т-лимфоциты, тромбоциты, эозинофилы, базофилы, клетки Лангерганса, ФДК. (+) — (патология): В-лимфоцитарный хронический лимфолейкоз.

### CD24

Термостабильный гликопротеин муцинового типа HSA (*Heat Stable Antigen*) (6q21). Молекулярная масса 35–45 кДа. Принадлежит к семейству заякоренных белков GPI (CD24/HAS/CD52). Способствует дифференцировке и активации гранулоцитов и В-лимфоцитов, соединяясь с Р-селектином (CD62P); участвует в процессах костимуляции и адгезии лейкоцитов. (+) — В-лимфоциты на всех стадиях развития до плазматических клеток, миелоидные клетки, зрелые гранулоциты, а также клетки эпителия почек. (+) — (патология): клетки карциномы, большинство пре-В-лимфоцитарных хронических лимфолейкозов, В-лимфомы.

### CD25

Низкоаффинная α-цепь рецептора ИЛ-2 (OMIM 606367; 10p15-p14). Молекулярная масса 55 кДа. Вместе с β- (CD122) и γ-цепями (CD132) образует высокоаффинный рецептор для ИЛ-2. Маркер регуляторных Т-клеток, активации Т-лимфоцитов; играет важную роль в опосредованном Т-клетками иммунном ответе. В мономерной растворимой форме выявляют в сыворотке. (+) — активированные В- и Т-клетки, моноциты/макрофаги. (+) — (патология): волосатоклеточный лейкоз.

### CD26

**DPP4.** Дипептидилпептидаза IV (EC 3.4.14.5; OMIM 102720; 2q24.3) — антиген активации Т-клеток, кофактор CD4 (способствует входу ВИЧ в клетки). (+) — зрелые тимоциты, активированные Т- и В-лимфоциты,

НК-клетки, моноциты, макрофаги, эпителий канальцев почки, энтероциты, эндотелий синусоидов селезёнки.

### CD27

**S152.** Антиген активации Т-клеток. TNFRSF7. (OMIM 186711; 12p13). Молекулярная масса 110–120 кДа. Трансмембранный гликопротеин суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли. Маркёр активации Т-клеток. Взаимодействие с CD70 необходимо для пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. (+) — Т-клетки, В-клетки памяти.

### CD28

Антиген Т-клеток (OMIM 186760; 2q33). Молекулярная масса 90 кДа. Член суперсемейства иммуноглобулинов, ключевая костимулирующая молекула для активации и пролиферации Т-клеток; рецептор для CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2). (+) — CD4<sup>+</sup> Т-клетки (95%), CD8<sup>+</sup> Т-клетки (50%), активированные В-клетки, плазматические клетки.

### CD29

**VLAB, ITGB1, GPIIa.** Рецептор для фибронектина, субъединица  $\beta_1$ -интегрина очень позднего активационного антигена VLA (*Very Late Activation antigen*) (OMIM 135630; 10p11.2). Молекулярная масса 130 кДа. (+) — фибробласты, тромбоциты, Т-клетки.

### CD30

**TNFRSF8.** Антиген (гликопротеин) активации лимфоцитов из суперсемейства рецептора ФНО (OMIM 153243; 1p36). Молекулярная масса 120 кДа. Лиганды: CD30L (CD153) и факторы, ассоциированные с рецептором ФНО — TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF5 (от *TNF Receptor-Associated Factors*). (+) — (норма): гранулоциты, плазматические клетки, активированные В- и Т-клетки, НК-клетки, моноциты. (+) — (патология): клетки, инфицированные ВИЧ, вирусами HTLV-1, Эпштейна–Барр, HHV8, гепатита В; клетки Рид–Штернберга, 90% анапластических крупноклеточных лимфом, периферические Т-клеточные лимфомы, эмбриональные карциномы яичка.

### CD31

**PECAM-1.** Одноцепочечная трансмембранная молекула межклеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия типа 1 (OMIM 173445; 17q23). Молекулярная масса 130 кДа. Интегрин  $\alpha_V\beta_3$ , член суперсемейства иммуноглобулинов, маркёр эндотелия. (+) — (норма): эндотелий, тромбоциты, макрофаги и клетки Купфера, гранулоциты, НКТ-клетки,



мегакариоциты, фибробласты, остеокласты, нейтрофильные лейкоциты. (+) — (патология): эпителиоидная гемангиоэндотелиома, эпителиоидная саркомоподобная гемангиоэндотелиома, плазмоцитомы, некоторые карциномы и саркомы.

### CD32

**FCGR2A, IGFR2.** Низкоаффинный рецептор FcγRIIB для IgG (OMIM 146790; *Iq23*). Молекулярная масса 40 кДа. Принадлежит суперсемейству иммуноглобулинов. (+) — моноциты, гранулоциты, эозинофилы, В-клетки, базофилы, тромбоциты.

### CD33

**SIGLEC3.** Антиген (гликопротеин) миелоидной дифференцировки (OMIM 159590; *I9q13.1*). Молекулярная масса 150 кДа. Член семейства сиалоадгезинов. (+) — (норма): миелоидные предшественники, большинство моноцитов, эпидермальные клетки Лангерганса. (+) — (патология): острый миелолейкоз M1–M5 (75–85%), M7, хронический миелолейкоз (90%); бласты (все), некоторые острые лимфолейкозы.

- **CD33L1. SIGLEC6.** Антиген CD33-подобный, лектин 6, иммуноглобулиноподобный, связывающий сиаловую кислоту (OMIM 604405).
- **CD33L2. SIGLEC5.** Антиген CD33-подобный, лектин 5, иммуноглобулиноподобный, связывающий сиаловую кислоту.

### CD34

**HPCA1.** Поверхностный антиген предшественников гемопоэза (OMIM 142230; *Iq32*). Молекулярная масса 116 кДа. Обладает адгезивными свойствами. CD34 — сильно гликозилированный белок семейства сиаломуцинов; основной маркёр гемопоэтических стволовых клеток человека. (+) — (норма): предшественники гемопоэтических клеток, эндотелий (TdT<sup>+</sup>, HLADR<sup>+</sup>). (+) — (патология): альвеолярная саркома, пре-В-лимфоцитарный острый лимфолейкоз (75%), острый миелолейкоз (40%), острый миелолейкоз — M7 (большинство), хордоидные глиомы, дендритная фибромиксолипома, эпителиоидные саркомы, стромальные опухоли пищеварительного тракта, гигантоклеточная фибробластома, гранулоцитарная саркома, гамартомные опухоли при эпилепсии, гемангиоперицитомы (50%), воспалительные фиброзные полипы желудка, саркома Капоши, липосаркомы, злокачественные опухоли нервов, менингеальные гемангиоперицитомы, менингиомы, метанефрическая аденосаркома почки, сосочковая карцинома шито-

видной железы, паратестикулярная лейомиосаркома (30%), шванномы, склерозирующая липосаркома, солитарные фиброзные опухоли, синовиальная саркома, бласты при миелопролиферативных заболеваниях.

### CD35

**CR1.** Рецептор 1 для компонентов комплемента (C3b, C4b, iC3b) (OMIM 120620; *1q32*). Молекулярная масса гетерогенна — 35–250 кДа. Связан с эритроцитарными групповыми антигенами Kpors, McCoу, Swain-Langley, York. (+) — гранулоциты, макрофаги, В-клетки, Т-клетки (10%), часть NK-клеток, эритроциты, ФДК, эозинофилы, подоциты, некоторые астрциты.

### CD36

**GPIV, GP4, GPIIb** — гликопротеин IV тромбоцитов, рецептор для тромбоспондина семейства рецепторов-«мусорщиков» (OMIM 173510; *7q11.2*). Молекулярная масса 90 кДа. Лocus фиксации инфицированных *Plasmodium falciparum* эритроцитов к эндотелию. (+) — (норма): тромбоциты, моноциты, макрофаги, эндотелий мелких сосудов, ранние эритроидные клетки, мегакарициты. (+) — (патология): острый миелолейкоз M3–M7.

- **CD36L1** (SCARB1, CLA1) — антиген CD36-подобный, рецептор типа скэвенджер (OMIM 601040).
- **CD36L2** (SCARB2) — антиген CD36-подобный, рецептор типа скэвенджер (OMIM 602257).

### CD37

Поверхностный антиген лейкоцитов (OMIM 151523; *19p13-p13.4*). Молекулярная масса 40–52 кДа. Принадлежит к семейству тетраспанинов (*Tetraspanin-26*). (+) — (норма): В-клетки, нейтрофильные лейкоциты, гранулоциты, моноциты. (+) — (патология): волосатоклеточный лейкоз, В-клеточные лимфомы.

### CD38

Одноцепочечный трансмембранный гликопротеин семейства АДФ-рибозилциклаз (OMIM 107270; *4p15*). Молекулярная масса 45 кДа. Участвует в адгезии между лимфоцитами и эндотелием. (+) — (норма): плазматические клетки, лимфоидные предшественники, NK-клетки, В- и Т-клетки, моноциты, эритроидные и миелоидные предшественники, тимоциты, бласты, мозг, мышцы, почки, печень, яичники, поджелудочная железа, плацента, яички. (+) — (патология): лимфома, нейробластома.

**CD39**

**ENTPD1.** Эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1, апираза 1 (OMIM 601752; *10q24*). Молекулярная масса 78 кДа. Участвует в межклеточной адгезии и в различных клеточных функциях — во взаимодействии ДК и Т-лимфоцитов при презентации антигена, в модуляции воспалительного и иммунного ответа, служит ингибитором активации тромбоцитов. Экспрессируется на активированных В-лимфоцитах, НК-клетках, макрофагах, клетках Лангерганса, ДК. (+) — (норма): В- и Т-лимфоциты, НК-клетки, эндотелий, плацента.

- **CD39L1** (ENTPD2) — апираза 2 (OMIM 602012).
- **CD39L2** (ENTPD6) — апираза 6 (OMIM 603160).
- **CD39L3** (ENTPD3) — апираза 3.
- **CD39L4** (ENTPD5) — апираза 5 (OMIM 603162).

**CD40**

**TNFRSF5.** Трансмембранный одноцепочечный белок семейства рецептора фактора некроза опухоли (OMIM 109535; *20q12-q13.2*). Молекулярная масса 85 кДа. Служит костимулирующей молекулой при активации АПК и В-лимфоцитов. Взаимодействие CD40 на АПК и CD154 на Th1-клетках играет ключевую роль в формировании клеточного иммунного ответа. (+) — (норма): В-клетки, макрофаги, ДК, эндотелий сосудов, эпителий почек, фибробласты, кератиноциты. (+) — (патология): карциномы, большинство В-клеточных лимфом, В-лимфоцитарные острые лимфолейкозы (некоторые).

**CD41**

**GP1b.** Гликопротеин тромбоцитов 1b ( $\alpha$ -цепь комплекса 1b/1a; *3q29*). Связан с актином цитоскелета — рецептор для фибриногена, фактора фон Виллебранда и фибронектина. (+) — (норма): тромбоциты, мегакарициты. (+) — (патология): острый миелолейкоз — M7, бласты.

**CD42**

**GP1X.** Комплекс CD42a–d.

- **CD42a**, гликопротеин GP 1b IX молекулярной массой 23 кДа (*3q21*). Опосредует адгезию тромбоцитов.
- **CD42b**, гликопротеин GP 1b молекулярной массой 160 кДа (*17pter-p12*). Гетеродимер из цепей  $\alpha$  (CD42b) и  $\beta$  (CD42c) с дисульфидной связью.
- **CD42c**, гликопротеин GP 1bV молекулярной массой 22 кДа (*22q11.21-q11.23*). Формирует нековалентный комплекс с CD42a и CD42d.

- **CD42d**, гликопротеин GP V молекулярной массой 85 кДа (3q29). Участвует в формировании высокоаффинного рецептора для тромбина. Рецептор фактора фон Виллебранда и тромбина. (+) — (норма): тромбоциты и мегакарициты.

### CD43

**SPN, LSN, GPL115.** Сиалогликопротеин (сиалофорин, лейкосиалин) (16p11.2; OMIM 182160). Молекулярная масса 95–135 кДа. Одноцепочечная трансмембранная молекула с антиадгезивными свойствами. (+) — (норма): большинство Т-клеток, активированные В-клетки, НК-клетки, гранулоциты, моноциты, мегакарициты, мозг; (+) — (патология): 80% Т-клеточных лимфом, гранулоцитарные саркомы, острый миелолейкоз, большинство острых лимфолейкозов, плазмцитомы; болезнь тучных клеток (также «+» к триптазе, CD68, CD117).

### CD44

**HERMES, Pgp1, MDU3** (OMIM 107269; 16p11.2). Молекулярная масса 85–90 кДа. Трансмембранная многофункциональная молекула (гликопротеин) с адгезивными свойствами. (+) — (норма): Т- и В-лимфоциты, моноциты, гранулоциты, ДК, эритроциты, фибробласты, клетки эпителия и эндотелия, молочная железа, толстая кишка, желудок, матка. (+) — (патология): 80% колоректальных карцином.

- **CD44H** — (CD44s) — главный рецептор гиалуроновой кислоты.
- **CD44R** — (CD44v).

### CD45

**LCA, PTPRC.** Общий антиген лейкоцитов (1q31-q32), принадлежит к семейству протеинтирозинфосфатазных рецепторов (OMIM 151460). Трансмембранная молекула с внеклеточным доменом и цитоплазматическим участком, состоящим из двух tandemных каталитических фосфатных доменов. Лиганды: CD2, CD3, CD4, CD22. (+) — (норма): гемопоэтические клетки и их предшественники; (–) — эритроциты, негемопоэтические клетки, лимфомы, множественная миелома, клетки Рид–Штернберга.

- **CD45RO** (молекулярная масса 180 кДа). (+) — (норма): Т-клетки памяти, активированные Т-клетки, некоторые В-клетки, гранулоциты (слабо), макрофаги (слабо), кортикальные тимоциты. (+) — (патология): 75% Т-клеточных неходжкинских лимфом, Т-клеточный острый лимфолейкоз, 25% острых миелолейкозов.
- **CD45RA** (молекулярная масса 205–220 кДа) — клетки мозговой части тимуса.

- **CD45RB** (молекулярная масса 190–220 кДа).
- **CD45RC**.

### CD46

Мембранный кофакторный белок MCP (*Membrane Cofactor Protein*) (*1q32*). Молекулярная масса 45–70 кДа. Связывает компоненты компонента C3b и C4b, что делает их доступными для расщепления протеазой — фактором I. Рецептор для вируса кори (OMIM 120920), для патогенной *Neisseria* и для *Streptococcus pyogenes* группы A. (+) — (норма): все клетки крови, кроме эритроцитов; клетки эпителия, эндотелия, фибробласты.

### CD47

IAP, MER6. Ассоциированный с интегрином белок (OMIM 601028; *3q13.1-q13.2*). Молекулярная масса 45–60 кДа. Рецептор для тромбоспондина; физически и функционально связан с  $\beta_3$ -цепью интегрин (CD61). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, содержит IgV-подобный внеклеточный домен, 5 мембранных сегментов и гидрофобный цитоплазматический хвост. (+) — (норма): гемопоэтические клетки, эпителиальные клетки, эндотелий, фибробласты, клетки мезенхимы. (+) — (патология): линии злокачественных клеток.

- **CD47R** (новое обозначение антигена CDw149) — относят к антигенам Rh-фактора.

### CD48

BLAST1, BCM1. Гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 40–47 кДа (*1q21.3-q22*). С низкой аффинностью связывается с CD2, с высокой — с CD244. Участвует в активации Т-лимфоцитов; в качестве дополнительной молекулы участвует в процессе распознавания антигена  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами. (+) — (норма): большинство лейкоцитов, активированные лимфоциты.

### CD49

$\alpha$ -Цепь интегринов  $\alpha\beta_1$  (VLA — *Very Late Activation antigen* — очень поздний активационный антиген), формируемых объединением различных  $\alpha$ - (CD49) и  $\beta_1$ -цепей (CD29). Все антигены CD49 участвуют в процессах адгезии, взаимодействия клеток с межклеточным матриксом, трансдукции внутриклеточного сигнала.

- **CD49a** —  $\alpha_1$ -цепь (*Sp11*) интегрин  $\alpha_1\beta_1$  (VLA-1) — рецептор для ламинина-1 и коллагена. Молекулярная масса 200 кДа. (+) — (норма): активированные В- и Т-клетки, моноциты.

- **CD49b** —  $\alpha_2$ -цепь интегрина  $\alpha_2\beta_1$  (VLA-2) (OMIM 192975; *5q23-31*) — рецептор для ламинина-1 и коллагена. Молекулярная масса 160 кДа. Участвует в процессах свёртывания крови, ангиогенеза, гистогенеза, органогенеза. (+) — Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты, клетки эндотелия.
- **CD49c** —  $\alpha_3$ -цепь (димер с молекулярной массой цепей 125 и 30 кДа) интегрина  $\alpha_3\beta_1$  (VLA-3) (OMIM 605025; *17q23.3*) — рецептор для ламинина-5, коллагена, фибронектина, тромбоспондина. (+) — (норма): негемопозитические клетки.
- **CD49d** —  $\alpha_4$ -цепь интегрина  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4) — рецептор для фибронектина, молекул MAdCAM-1 (*Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*) и VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) (*2q31-q32*). Молекулярная масса 145 кДа. (+) — (норма): моноциты, макрофаги, Т- и В-клетки, тимоциты, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, НК-клетки, ДК, миелоидные клетки, предшественники эритроцитов. (+) — (патология): клетки меланомы.
- **CD49e** —  $\alpha_5$ -цепь (димер с молекулярной массой цепей 135 и 25 кДа) (*12q11-q13*) интегрина  $\alpha_5\beta_1$  (VLA-5) — рецептор для фибронектина, интегрина, инвазина. (+) — (норма): тромбоциты, моноциты, нейтрофильные лейкоциты, Т-клетки памяти.
- **CD49f** —  $\alpha_6$ -цепь (димер с молекулярной массой 125 и 25 кДа) (*2q31.1*) интегрина  $\alpha_6\beta_1$  (VLA-6) — рецептор для ламинина, инвазина, мерозина. (+) — (норма): Т-лимфоциты, моноциты, тромбоциты, мегакариоциты, эпителиальные клетки.

## CD50

Мембранная молекула межклеточной адгезии ICAM-3 (*Intercellular Adhesion Molecule 3*), член суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 110–140 кДа (*19p13.3-p13.2*). Лиганд — LFA-1 (CD11a/CD18). (+) — (норма): лейкоциты, эпидермальные клетки Лангерганса, эндотелий.

## CD51

ITGAV; VNRA. Интегрин  $\alpha_v$  (*2q31-q32*). Молекулярная масса 125 кДа. Вместе с  $\beta_3$ -цепью (CD61) образует адгезивный рецептор для витронектина, фибриногена, фактора фон Виллебранда, тромбоспондина. (+) — (норма): тромбоциты, эндотелий, мегакариоциты.

## CD52

Короткий пептид (*1p36*), относящийся к семейству заякоренных белков GPI (CD24/HAS/CD52). (+) — (норма): тимоциты, моноциты/

макрофаги, эозинофилы, эпителиальные клетки мужской половой системы. (+) — (патология): большинство лимфоидных злокачественных клеток.

### CD53

Поверхностный антиген лейкоцитов (OMIM 151525; *Ip13*). Молекулярная масса 32–42 кДа. Относится к семейству тетраспанинов. (+) — (норма): лейкоциты. (–) — тромбоциты, эритроциты, негемопозитические клетки.

### CD54

**ICAM-1** — *Intercellular Adhesion Molecule-1*. Молекула межклеточной адгезии 1 (OMIM 147840; *19p13.3-p13.2*). Молекулярная масса 90 кДа. Трансмембранный антиген активированных клеток эндотелия, активированных Т- и В-лимфоцитов; рецептор для риновирусов и инфицированных плазмодиями эритроцитов. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Лиганды: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), CD43, CD227. (+) — (норма): В- и Т-клетки, моноциты, эндотелий, эпителиальные клетки. (+) — (патология): острый лимфолейкоз, кератоакантома, плоскоклеточная карцинома.

### CD55

**DAF** — *Decay Acceleration Factor*. Фактор, ускоряющий разрушение комплемента (*1q32*), антиген группы крови Stomer (OMIM 125240), рецептор для CD97, вирусов Коксаки В. Молекулярная масса 55–70 кДа. (+) — (норма): гемопоэтические клетки, эритроциты, внеклеточный матрикс.

### CD56

**NCAM-1** — *Neural Cell Adhesion Molecule-1*. Молекула межклеточной адгезии нервная (OMIM 116930; *11q23.1*), трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов. (+) — (норма): NK-клетки (80–90%), активированные Т-клетки, головной мозг, нейроэндокринные клетки. (+) — (патология): миелома, миелолейкоз, опухоль Вильмса, нейробластома, НКТ-клеточные лимфомы, панкреокарцинома, феохромоцитомы, мелкоклеточная карцинома лёгких.

### CD57

**LEU7, HNK-1**. Антиген естественных киллеров (OMIM 151290), олигосахарид. (+) — (норма): 60% NK- и Т-клеток, 15–20% мононуклеаров периферической крови, нейроэктодермальные производные, мозг, простата, каналы почки. (+) — (патология): нейроэктодермальные,

мелкоклеточная карцинома лёгких, аденокарцинома простаты, метанефрическая аденома, карциномы почки, светлоклеточные опухоли почки, некоторые лимфомы.

### CD58

**LFA-3** (*Lymphocyte Function-Associated antigen 3*). Антиген 3, ассоциированный с функцией лимфоцитов (OMIM 153420; *Ip13*). Молекулярная масса 40–70 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Лиганд для CD2, экспрессируется многими типами клеток, опосредует адгезию между АПК и Т-хелперами, тимоцитами и клетками эпителия тимуса, клетками-киллерами и клетками-мишенями. (+) — (норма): лейкоциты, эритроциты, эндотелий, эпителиальные клетки, фибробласты.

### CD59

**Протектин** (OMIM 107271; *1p13*). Молекулярная масса 18–25 кДа. Мембранный гликопротеин, препятствующий вызванному комплектом лизису собственных клеток. (+) — (норма): большинство клеток.

### CD60

Антиген семейства гликолипидов.

- **CD60a** — GD3 — ганглиозид D3.
- **CD60b** — 9-O-ацетил-GD3.
- **CD60c** — 7-O-ацетил-GD3.

(+) — (норма): тромбоциты, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, эпителий тимуса, активированные кератиноциты, синовиальные фибробласты, гладкомышечные клетки, астроциты.

### CD61

**ITGB3, GP3A.**  $\beta_3$ -Субъединица интегрина, гликопротеин тромбоцитов IIIa, компонент рецептора для фибриногена (OMIM 173470). Участвует в трансдукции внутриклеточного сигнала. (+) — (норма): тромбоциты, мегакариоциты, миелоидные предшественники, эндотелий. (+) — (патология): острые миелолейкозы — M7, острые миелолейкозы — M6 (некоторые), бласты.

### CD62

**Селектины** — молекулы межклеточной адгезии (OMIM 153240). Принадлежат к семейству лектинов типа С.

- **CD62P** (селектин P, PADGEM) (*1q22-q25*). Молекулярная масса 120 кДа. (+) — (норма): тромбоциты, мегакариоциты, эпителий, эндотелий.



- **CD62L** (селектин L, LAM-1, LECAM-1) (*1q23-q25*). Молекулярная масса 65–95 кДа. (+) — (норма): NK-клетки, наивные В-, Т-клетки; тимоциты, мононуклеары костного мозга, моноциты, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы.
- **CD62E** (селектин E, ELAM-1) (OMIM 131210; *1q22-q25*). Молекулярная масса 115 кДа. (+) — (норма): эндотелий (после стимуляции цитокинами).

### CD63

**ME491, LAMP-3, NKI-C3.** Антиген меланомы — гранулофизин (OMIM 155740; *12q12-q13*). Молекулярная масса 53 кДа. Член суперсемейства тетраспанинов, маркер активации базофилов, вместе с CD82 защищает молекулы МНС-II от протеолитических ферментов. (+) — (норма): В-лимфоциты, активированные Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, ДК, базофилы, активированные тромбоциты, фибробласты, остеокласты, эндотелий, гладкие мышцы, нервная ткань, синовиальная выстилка. (+) — (патология): меланома.

### CD64

**FCGR1B.** Высокоаффинный рецептор FcγRI для IgG (OMIM 601502; *1q21.1*). Молекулярная масса 72 кДа. Опосредует фагоцитоз, сорбцию антигенов и иммунных комплексов, антителозависимую клеточную цитотоксичность, высвобождение цитокинов и активных форм кислорода. (+) — (норма): макрофаги/моноциты, ДК, ранние миелоидные клетки, активированные гранулоциты. (+) — (патология): острые миелолейкозы M0–M2; M3 (обычно), M4, M5.

### CD65

**VIM2.** Церамид-додекасахарид — молекула адгезии. (+) — (норма): миелоидные клетки, моноциты.

- **CD65S** — сialiлированный CD65. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты. (+) — (патология): клетки миелолейкоза.

### CD66

Разные гликопротеины (OMIM 109770), относящиеся к раково-эмбриональным антигенам.

- **CD66a** (CEACAM1, BGP, C-CAM) — предшественник раково-эмбрионального антигена, рецептор для *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis*. (+) — (норма): гранулоциты, эпителиальные клетки, простата, жёлчные капилляры. (+) — (патология): карцинома простаты.

- **CD66b** (ранее назывался **CD67**) (CEACAM8) — родственная раково-эмбриональному антигену молекула адгезии 8. (+) — (норма): гранулоциты. (+) — (патология): хронический миелолейкоз.
- **CD66c** (NCA). (+) — (норма): гранулоциты.
- **CD66d** — (+) — (норма): гранулоциты.
- **CD66e** (CEA) — раково-эмбриональный антиген. (+) — (норма): жёлчные протоки, толстая кишка плода, эпителиальные клетки, аденокарциномы пищеварительного тракта, гранулоциты, муцин бокаловидных клеток. (+) — (патология): аденокарцинома лёгких и органов пищеварения, карцинома щитовидной железы.
- **CD66f** — (+) — (норма): синцитиотрофобласт, печень плода.

### CD67

Переименован в CD66b.

### CD68

Антиген макрофагов — макросиалин (OMIM 153634; *17p13*). Молекулярная масса 110 кДа. (+) — (норма): макрофаги/моноциты, базофилы, ДК, тучные клетки, миелоидные клетки, нейтрофильные лейкоциты, остеокласты, активированные тромбоциты, В- и Т-клетки. (+) — (патология): острые миелолейкозы М4/М5, ангиосаркома, В-клеточная лимфома, гигантоклеточная ангиобластома, волосатоклеточный лейкоз, гистиоцитарная саркома, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мастоцитоз, меланомы (некоторые).

### CD69

Маркёр активации клеток гемопоэтической линии развития, наиболее ранний активационный антиген Т-лимфоцитов (OMIM 107273). Гомодимер (молекулярная масса 23 кДа) с дисульфидной связью (*12p13*). (+) — (норма): активированные Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, эпидермальные клетки Лангерганса. (+) — (патология): Т-клеточные лимфомы.

### CD70

**CD27L**, **TNFSF7**. Принадлежит к суперсемейству лигандов ФНО (OMIM 602840), лиганд для **CD27** (*19p13*). Молекулярная масса 75–170 кДа. (+) — (норма): активированные В- и Т-клетки, макрофаги. (+) — (патология): клетки Рид–Штернберга.

### CD71

**TFRC**, **TFR**, **TRFR**. Рецептор для трансферрина (OMIM 190010). Трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух идентичных

мономеров (молекулярной массой 90–95 кДа каждый), соединённых дисульфидной связью. (+) — (норма): все пролиферирующие клетки, нуждающиеся в железе: эритроидные предшественники костного мозга, ретикулоциты, эндотелий мозга. (+) — (патология): острые миелолейкозы М6.

### CD72

Общий В-клеточный маркер (*9p13.1*). Экспрессируется начиная с про-В-клеток. Молекулярная масса 45 кДа. Характеризуют как ингибиторный рецептор В-лимфоцитов. (+) — (норма): В-клетки. (+) — (патология): волосатоклеточный лейкоз.

### CD73

NT5E, ESNT, ENT, NTE. Экто-5'-нуклеотидаза (*6q14-q21*). Молекулярная масса 69–72 кДа. (+) — (норма): субпопуляции Т-клеток (CD3 — 25%, CD4 — 10%, CD8 — 50%) и В-клеток (75%), эндотелий, ФДК, эпителиальные клетки. (+) — (патология): хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз.

### CD74

HLADG. Трансмембранная инвариантная цепь Ii, выполняющая роль шаперона при внутриклеточном транспорте молекул HLA класса II в АПК (*5q32*). Имеет изоформы с молекулярной массой 33 кДа, 35 кДа и 41 кДа. Участвует во внутриклеточной укладке и сборке образующихся  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей HLA-DR. Является рецептором для цитокина MIF (*Macrophage migration Inhibitory Factor* — фактор подавления миграции макрофагов). (+) — (норма): В-клетки, активированные Т-клетки, макрофаги, активированные эндотелиальные и эпителиальные клетки.

### CD75

Лактозамин, член семейства сиалогликанов, лиганд для CD22. (+) — (норма): В-клетки, некоторые эпителиальные клетки, эритроциты. (+) — (патология): «порсогн»-клетки при болезни Ходжкина.

- **CD75s** —  $\alpha$ 2,6-сиалированный лактозамин (ранее назывался CDw75 или CDw76). Лиганд для CD22. (+) — (норма): зрелые В-клетки, в особенности клетки зародышевых центров, небольшая часть Т-лимфоцитов.

### CDw76

Переименован в CD75s.

**CD77**

Глоботриасиалцерамид (антиген группы крови Pk) — связывается с токсином *Shigella dysenteriae*, веротоксином I *E. coli*, CD19. (+) — (норма): В-клетки. (+) — (патология): лимфома Беркитта.

**CD78**

Также известный как CDw78, Va-антиген, Leu21 или LO-panB-a. Присутствует на некоторых незрелых и на некоторых зрелых В-клетках. Его экспрессия значительно усиливается после активации В-клеток *in vitro*. Он также обнаружен на тканевых макрофагах и на эпителиальных клетках, но не на Т-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах и гранулоцитах. Антиген CDw78 экспрессируется как часть одной из молекул, кодируемых генами МНС класса II, и является сходной (если не идентичной) с  $\alpha/\beta$ -гетеродимерным антигеном МНС-II.

**CD79**

- **CD79a** — инвариантный компонент  $Ig\alpha$  BCR (OMIM 112205; 19q13.2). Молекулярная масса 40–45 кДа. Участвует в трансдукции внутриклеточного сигнала. (+) — (норма): В-клетки. (+) — (патология): В-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина.
- **CD79b** — инвариантный компонент  $Ig\beta$  BCR (OMIM 147245; 17q23). Молекулярная масса 37 кДа. Участвует в трансдукции внутриклеточного сигнала.

**CD80**

**B7.1, B71, BB1.** Трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (OMIM 112203; 3q13.3-q21). Молекулярная масса 60 кДа. Лиганд для CD28 и для CD152 (CTLA-4) Т-клеток, необходимый для их активации (через CD28) и торможения активации (через CD152). Участвует в Т–В-взаимодействии и в «диалоге» Т-лимфоцитов с АПК. (+) — (норма): активированные В-клетки, Т-клетки, макрофаги, ДК.

**CD81**

**TAPA-1 (Target of AntiProliferative Antibody).** Мишень для антипролиферативных антител — интегральный мембранный белок (OMIM 186845; 11p15.5) суперсемейства тетраспанинов. Молекулярная масса 26 кДа. Экспрессируется разными клетками (в том числе лимфоцитами, тимоцитами, частью макрофагов, гранулоцитами). Участвует в процессах роста, развития, подвижности, во взаимодействии и активации клеток. Связывается, в частности, с белками оболочки вируса гепатита С. CD81 входит в состав комплекса с CD19, физически и функциональ-

но связан с отдельными интегринами, взаимодействует с молекулами HLA класса II.

### CD81P3

См. CD316.

### CD82

Антиген суперсемейства тетраспанинов с четырьмя трансмембранными доменами, разделёнными двумя внеклеточными петлями, и двумя короткими цитоплазматическими сегментами (*11p11.2*). Молекулярная масса 45–90 кДа. Участвует в активации Т-клеток — пролиферация, выработка цитокинов и др. (OMIM 600623). Образует кластеры с CD63, защищающие молекулы HLA класса II от действия протеаз. (+) — (норма); активированные/дифференцированные гемопоэтические клетки. (–) — эритроциты.

### CD83

Трансмембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов с цитоплазматическим сегментом и одним внеклеточным доменом (*6p23*). Молекулярная масса 43 кДа. Основной маркер зрелых ДК (OMIM 604534). Экспрессируется также на активированных В-лимфоцитах, клетках Лангерганса. CD83 связывается с моноцитами и служит рецептором адгезии клеток семейства SIGLEC (OMIM 600751). (+) — (норма): ДК, клетки Лангерганса, лимфоциты. (+) — (патология): воспалительный инфильтрат миокарда при синдроме Чёрджа—Стросс.

### CD84

Молекула адгезии (OMIM 604513) суперсемейства иммуноглобулинов (*1q24*). Молекулярная масса 68–80 кДа. (+) — (норма): В-клетки, тимоциты, некоторые Т-клетки, моноциты/макрофаги, тромбоциты.

### CD85

Семейство иммуноглобулиноподобных рецепторов ILT/LIR/MIR (*Immunoglobulin-Like Transcript/Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor/Macrophage Immunoglobulin-like Receptor*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, кодируется генами лейкоцитарного кластера LRC (*Leukocyte Receptor Cluster*), (*19q13.4*). Включает рецепторы как активирующего (ILT1/LIR7, LIR6, ILT7, ILT8), так и ингибирующего типов (ILT2/LIR1/MIR7, ILT3/LIR5, ILT4/LIR2/MIR10, ILT5/LIR3, LIR8). (+) — (норма): миелоидные клетки, В-лимфоциты, NK-клетки, часть Т-лимфоцитов. (+) — (патология): клетки волосатоклеточного лейкоза.

- **CD85a** (ILT5, LIR3) (OMIM 604820).
- **CD85b** (ILT8).
- **CD85c** (LIR8) (OMIM 604814).
- **CD85d** (ILT4, LIR2, MIR10) (OMIM 604815).
- **CD85e** (ILT6, LIR4) (OMIM 604818).
- **CD85f** (ILT11) (OMIM 606047).
- **CD85g** (ILT7).
- **CD85h** (ILT1, LIR7) (OMIM 604812).
- **CD85i** (LIR6) (OMIM 604810).
- **CD85j** (ILT2, LIR1, MIR7) (OMIM 604811).
- **CD85k** (ILT3, LIR5) (OMIM 604821).
- **CD85l** (ILT9).
- **CD85m** (ILT10).

### CD86

**B7.2.** Одноцепочечный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (*3q21*). Молекулярная масса 80 кДа. Содержит внеклеточный и трансмембранный домены и цитоплазматический участок. Связывается с CTLA-4 на Т-лимфоцитах. Взаимодействуя с лигандом CD28, формирует одну из двух пар костимулирующих молекул, необходимых для активации Т-хелперов и стимуляции АПК. (+) — (норма): ДК в Т-зонах, клетки Лангерганса, В-клетки памяти, моноциты, эндотелий, активированные Т-клетки.

### CD87

**PLAUR, uPAR.** Рецептор активатора плазминогена урокиназный (OMIM 173391; *19q13*). Молекулярная масса 35–39 кДа. (+) — (норма): Т-клетки, НК-клетки, моноциты, нейтрофильные лейкоциты, эндотелий, фибробласты, гладкие мышцы, кератиноциты, плацента, гепатоциты. (+) — (патология): карциномы молочной железы, толстой кишки и простаты, меланома.

### CD88

Рецептор для компонента комплемента, анафилатоксина и хемоаттрактанта C5a; гликопротеин семейства G-связывающих белков (*19q13.3-q13.4*). Молекулярная масса 43 кДа. Связывается с CD222; участвует в индукции синтеза белков острой фазы. (+) — (норма): гранулоциты, нейтрофилы, макрофаги/моноциты, ДК, тучные клетки, гепатоциты, астроциты, микроглия.

**CD89**

**Fc $\alpha$ RI.** Рецептор типа I для Fc-фрагмента IgA (OMIM 147045), гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (*19q13.2-q13.4*). Включает 2 внеклеточных домена, трансмембранный домен и цитоплазматический участок. Молекулярная масса 45–100 кДа. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты, активированные эозинофилы, альвеолярные макрофаги.

**CD90**

**Thy-1.** Маркер ранних гемопоэтических клеток-предшественников, гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (*11q22.3-q23*). Молекулярная масса 25–35 кДа. (+) — (норма): гемопоэтические стволовые клетки, нейроны, соединительная ткань.

**CD91**

Рецептор для  $\alpha$ 2-микроглобулина (*12q13-q14*). Димер с молекулярной массой цепей 515 кДа и 85 кДа. Относится к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности. (+) — (норма): фибробласты, ДК, макрофаги; печень, мозг, лёгкие.

**CD92**

Переносчик холина (*9q31.2*). Возможно, участвует в мембранном синтезе SLC44A1 — холин-транспортирующего-подобного белка 1. Молекулярная масса 70 кДа. (+) — (норма): лейкоциты, эндотелий.

**CD93**

**С1QR1.** Компонент комплемента I q, субкомпонент рецептора I. Рецептор (или элемент большего рецепторного комплекса) для C1q, MBL (MBL2) и белка легочного сурфактанта А (SPA). Может быть медиатором усиления фагоцитоза в моноцитах и макрофагах за счёт взаимодействия с растворимыми защитными коллагенами. Может участвовать в межклеточной адгезии. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты, тромбоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия. (+) — (патология): blasts при остром миелолейкозе.

**CD94**

Член подсемейства лектиноподобных рецепторов типа D для молекул MHC-I. Содержат внеклеточный участок с лектиновым доменом типа C (*12p13*). Молекулярная масса 43 кДа. На поверхности NK-клеток и части T-лимфоцитов экспрессируется в виде гетеродимера, ковалентно связанного с рецептором семейства NKG2 (CD94/NKG2). Способен как активировать прохождение внутриклеточного сигнала (CD94/NKG2C, CD94/NKG2E, CD94/NKG2H), так и подавлять его (CD94/

NKG2A, CD94/NKG2B). Активирующие и ингибирующие свойства рецептора определяются структурным строением их трансмембранных и цитоплазматических доменов — связью с ИТАМ-содержащим адапторным белком DAP12 (активирующие рецепторы) или наличием двух доменов ИТИМ (ингибирующие рецепторы). (+) — (норма): НК-клетки, некоторые Т-клетки.

### CD95

**Fas/APO-1, TNFRSF6.** Мембранный рецептор для Fas-лиганда (CD95L или CD178). Относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (OMIM 134637; 10q24.1). Молекулярная масса 160 кДа. CD95 характеризуют как рецептор смерти — DR (*Death Receptor*), содержащий в цитоплазматической части домен смерти DD (*Death Domain*) — центральный физиологический регулятор апоптоза. (+) — (норма): лимфоидная ткань, печень, лёгкие, молочная железа, эпителий влагалища, матки, яичников. (+) — (патология): эпителий щитовидной железы при тиреоидите Хасимото, клетки Рид–Штернберга, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода.

### CD96

**TACTILE (*T cell Activation, Increased Late Expression*).** Антиген повышенной поздней экспрессии на активированных Т-клетках (3q13.13). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 160 кДа. (+) — (норма): активированные Т-клетки, НК-лимфоциты.

### CD97

(OMIM 601211; 19p13.2-p13.12). Гликопротеин семейства G-связывающих белков. Молекулярная масса (в зависимости от изоформы) 28–89 кДа. Связывается с лигандом CD55 (фактор DAF, ускоряющий разрушение комплемента). (+) — (норма): активированные Т- и В-клетки, моноциты/макрофаги, ДК, гранулоциты. (+) — (патология): клетки карцином щитовидной железы и органов пищеварения.

### CD98

**SLC3A2.** Активатор транспорта двухосновных и нейтральных аминокислот (11q13). Гетеродимер с соединёнными дисульфидной связью цепями: тяжёлой гликозилированной (80 кДа) и лёгкой негликозилированной (45 кДа). Связывается с актином. (+) — (норма): многие клетки. (+) — (патология): трансформированные опухолевые клетки.



**CD99**

**MIC2, MIC2X, O13** (OMIM 313470; *Xp22.32-Yp11.3*). Гликопротеин клеточной поверхности. Молекулярная масса 32 кДа. Участвует в процессах адгезии Т-лимфоцитов. (+) — (норма): тимоциты, лимфоциты периферической крови, клетки гранулёзы яичника, островки Лангерганса, клетки Сертоли. (+) — (патология): Т-клеточный острый лимфолейкоз, саркома Юинга/недифференцированная нейроэктодермальная опухоль (95%), многие карциномы и стромальные опухоли.

**CD100**

**SEMA4D, SEMAJ, COLLA**. Гомодимер с молекулярной массой 300 кДа (*9q22-q31*). Относится к семейству семафоринов и к суперсемейству иммуноглобулинов. Содержит несколько доменов, в том числе трансмембранный и цитоплазматический — семафорин 4D (коллагин 4; OMIM 601866). (+) — (норма): гемопоэтические клетки.

**CD101**

**IGSF2**. Гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов (OMIM 604516; *1p13*). Молекулярная масса 240 кДа. Участвует в активации Т-клеток. (+) — (норма): моноциты, гранулоциты, ДК, активированные Т-лимфоциты.

**CD102**

**ICAM-2 (Intercellular Adhesion Molecule 2)**. Молекула межклеточной адгезии 2 (*17q23-q25*). Молекулярная масса 55–65 кДа. Трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов. Связывает LFA-1 (CD11a/CD18), участвует в процессах рециркуляции лимфоцитов, активации NK-клеток, в адгезивных взаимодействиях при иммунном ответе; проявляет костимулирующую активность для Т-клеток. (+) — (норма): моноциты, тромбоциты, часть покоящихся лимфоцитов, эндотелий сосудов. (+) — (патология): некоторые лимфомы.

**CD103**

**ITGAE**.  $\alpha$ -Субъединица интегрина E (интегрин  $\alpha_e$ ) (OMIM 604682; *17p13*). Маркёр внутриэпителиальных лимфоцитов. Лиганды: интегрин  $\beta_7$ , E-кадгерин. (+) — (норма): внутриэпителиальные лимфоциты, некоторые Т-лимфоциты слизистой оболочки кишечника. (+) — (патология): волосатоклеточный лейкоз; острый миелолейкоз, а также Т-клеточные лимфомы, связанные с энтеропатиями.

**CD104**

$\beta_4$ -Субъединица интегрина (интегрин  $\beta_3$ ). (+) — (норма): тимоциты, эпителий, эндотелий, нейроны.

**CD105**

**ENG.** Эндоглин (OMIM 131195). Гомодимерный гликопротеин молекулярной массой 180 кДа (*9q33-q34.1*). Служит регуляторной частью рецептора для ТФР $\beta$ . Лиганды: ТФР $\beta$ 1, ТФР $\beta$ 3. (+) — (норма): активированные моноциты, макрофаги, эндотелий, эритроидные предшественники; синцитиотрофобласт, цитотрофобласт.

**CD106**

**VCAM-1** (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*). Молекула адгезии сосудистых клеток, сиалогликопротеин, член суперсемейства иммуноглобулинов (*1p32-p31*). Молекулярная масса 100–110 кДа. Опосредует адгезию между лейкоцитами и клетками эндотелия. Лиганд: VLA-4 (CD49d).

**CD107**

Ассоциированные с мембраной лизосом гликопротеины. Молекулярная масса 110–120 кДа. (+) — (норма): тромбоциты, активированные Т-клетки, нейтрофильные лейкоциты, эндотелий.

- **CD107a** (LAMP-1 — *Lysosome-Associated Membrane Protein 1*) (*13q34*).
- **CD107b** (LAMP-2) (*Xq24*).

**CD108**

**SEMA7A.** Ранее назывался CDw108. Семафорин, мембранный гликопротеин (*15q22.3-q23*). Молекулярная масса 76 кДа. Антиген группы крови John-Milton-Hagen (JMH). (+) — (норма): эритроциты, лимфоциты, лимфоциты.

**CD109**

**ФАТ,** гликопротеин с молекулярной массой 175 кДа. Экспрессируется на тромбоцитах, активированных Т-лимфоцитах, клетках эндотелия.

**CD110**

**ТРО-R, MPL.** Рецептор для тромбопоэтина (*1p34*). Член суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 85–92 кДа. Опосредует образование и стимуляцию функций мегакариоцитов, дифференцировку тромбоцитов, защищает стволовые клетки от апоптоза. (+) — (норма): СКК, мегакариоциты, тромбоциты.

**CD111**

**PRR1.** Белок адгезии нектин 1 (*11q23-q24*). Имеет 3 изоформы — нектин 1 $\alpha$  (50 кДа, мембраносвязанный), 1 $\delta$  (57 кДа, мембраносвязанный) и нектин 1 $\gamma$  (39 кДа, секретлируемый). Служит рецептором для вирусов простого герпеса 1 и 2. (+) — (норма): клетки миелоидной, моноцитарной, эритроидной и мегакариоцитарной линий; эпителиальные клетки, нейроны, эндотелий.

**CD112**

**PRR2.** Молекула адгезии (*19q13.2-q13.4*). Имеет 2 изоформы — CD112 $\alpha$  (64 кДа) и CD112 $\delta$  (75 кДа). Служит рецептором для псевдорabiesкого вируса и для отдельных мутантов вируса герпеса. (+) — (норма): клетки миелоидной, моноцитарной, эритроидной и мегакариоцитарной линий, эпителиальные клетки, нейроны, эндотелий.

**CD113**

**PRR3.** Нектин 3. Молекула адгезии эпителиальных клеток. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов.

**CD114**

**G-CSFR.** Рецептор для G-CSF (*1p35-p34.3*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 130 кДа. Специфический регулятор процессов пролиферации и дифференцировки клеток миелоидного ряда. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты, тромбоциты, эндотелий, плацента, клетки трофобласта. (+) — (патология): культивируемые опухолевые клетки.

**CD115**

**c-fms.** Рецептор для M-CSF (*5q33.2-q33.3*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 150 кДа. Опосредует действие M-CSF на клетки мононуклеарных фагоцитов (рост, активацию, выживаемость). CD115 характеризуют как рецепторную тирозинкиназу. (+) — (норма): макрофаги, остеокласты, трофобласт, молочная железа, микроглия, нейроны, астроциты. (+) — (патология): 10% острых миелолейкозов, некоторые карциномы эндометрия, яичника и молочной железы, а также клетки хориокарциномы.

**CD116**

**GM-CSFR.**  $\alpha$ -Субъединица рецептора GM-CSF (*Xp22.32, Yp11.3*). Молекулярная масса 80 кДа. Взаимодействует с общей  $\beta$ -субъединицей (CD131) рецепторов для GM-CSF, ИЛ-3 и ИЛ-5. (+) — (норма): макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, эндотелий, ДК.

**CD117**

**c-kit.** Рецептор фактора стволовых клеток (**SCF** — *Stem Cell Factor*) (*4q11-q12*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 145 кДа. Участвует в регуляции гемопоэза. Лиганды: SCF, фактор роста тучных клеток. (+) — (норма): гемопоэтические стволовые клетки, меланоциты, мозг эмбриона и плода, эндотелий, тучные клетки, гонады, молочная железа, интерстициальные клетки Кахаля, гоноциты. (+) — (патология): острые миелолейкозы, ангиосаркомы (50%), светлоклеточная саркома, хронический миелолейкоз, эпителиоидная саркома, саркома Юинга, гранулоцитарная саркома, лимфомы, семиномы, герминомы.

**CD118**

**LIFR** — *Leukemia Inhibitory Factor Receptor*  $\alpha$ . Гликопротеин типа I. Растворимый CD118 обнаружен в сыворотке, его уровень возрастает во время беременности. (+) — (норма): гемопоэтические стволовые клетки, эпителиальные клетки, моноциты, фибробласты, печень, плацента.

**CD119**

**IFNGR1** — *Interferon Gamma Receptor 1*.  $\alpha$ -Цепь рецептора для ИФН $\gamma$  (*6q23-q24*). Высокоаффинный рецептор к ИФН $\gamma$ . Гетеродимер, состоящий из двух цепей, —  $\alpha$  (54 кДа; собственно CD119 или IFNGR1; связывает лиганд — ИФН $\gamma$ ) и  $\beta$  (38 кДа; (*21q22.11*); IFNGR2; передаёт сигнал в клетку). (+) — (норма): моноциты/макрофаги, В-клетки. NK-клетки, эндотелий.

**CD120**

**TNF-R** — *Tumor Necrosis Factor Receptor*. Рецептор для ФНО. Относится к семейству рецепторов смерти DR (*Death Receptor*). Опосредует провоспалительный ответ. Экспрессируется на гемопоэтических и негемопоэтических клетках.

- **CD120a** (p55/60, TNF-R1) — рецептор типа I для ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$  (*12p13.2*). Молекулярная масса 55 кДа. Участвует в запуске апоптоза. Цитоплазматический участок рецептора содержит домен смерти DD (*Death Domain*).
- **CD120b** (p75/80, TNF-RII) — рецептор типа II для ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$  (*1p36.3-p36.2*). Молекулярная масса 75 кДа. Сигналы, индуцирующие апоптоз, непосредственно не запускает. Цитоплазматический участок лишён домена смерти DD.

**CD121**

Рецептор ИЛ-1. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов.

- **CD121a** — рецептор типа I (*2q12*). Связывает все формы ИЛ-1, способен к передаче активирующего внутриклеточного сигнала. Молекулярная масса 80 кДа. (+) — (норма): Т-клетки, тимоциты, фибробласты, эндотелий, гепатоциты, кератиноциты, астроциты.
- **CDw121b** — рецептор типа II (*2q12-q22*). Является ловушкой для ИЛ-1, блокирует эффекты, связанные с его повышенной выработкой. Молекулярная масса 68 кДа. (+) — (норма): В-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, клетки костного мозга.

**CD122**

**IL2RB**.  $\beta$ -Цепь рецепторов для ИЛ-2 и для ИЛ-15 (OMIM 146710; *22q13.1*). Молекулярная масса 75 кДа. Вместе с  $\gamma$ -цепью (CD132) формирует рецептор для ИЛ-2, а вместе с IL15RA входит в состав рецептора для ИЛ-15. (+) — (норма): В- и Т-лимфоциты, НК, моноциты, макрофаги.

**CD123**

**IL3RA**. Низкоаффинная  $\alpha$ -цепь рецептора для ИЛ-3 (OMIM 308385). Вместе с  $\beta$ -цепью (CD131) формирует высокоаффинный рецептор. Служит маркером плазматоидных ДК (фенотипа CD123<sup>+</sup> CD11c<sup>+</sup>).

**CD124**

Общая  $\alpha$ -субъединица рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13 (*16p11.2-12.1*). Гликопротеин. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 140 кДа. Вместе с  $\gamma$ -цепью (CD132) формирует рецептор для ИЛ-4, а вместе с цепью  $\alpha 1$  (CD213a1) — рецептор для ИЛ-13. (+) — (норма): гемопоэтические и негемопоэтические клетки (фибробласты, нейробласты, клетки стромы, эндотелий, эпителий, мышечные клетки, кератиноциты, гепатоциты).

**CD125**

Низкоаффинный рецептор ИЛ-5,  $\alpha$ -цепь высокоаффинного рецептора ИЛ-5 [формирует его вместе с  $\beta$ -цепью (CD131)] (*3p26-p24*). Белок суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 55–60 кДа. (+) — (норма): эозинофилы, активированные В-клетки, базофилы.

**CD126**

**IL6RA**.  $\alpha$ -Цепь рецептора ИЛ-6 (OMIM 147880; *1q21*). Вместе с  $\beta$ -цепью (CD130) формирует рецептор,  $\alpha$ -цепь которого связывает интерлейкин, а  $\beta$ -цепь обеспечивает передачу активирующего сигнала

внутри клетки. Одноцепочечный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов с внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным сегментами. Молекулярная масса 80 кДа. (+) — норма: плазматические клетки, Т-лимфоциты и активированные В-клетки, моноциты, гепатоциты.

### CD127

$\alpha$ -Цепь рецептора ИЛ-7 (*Sp13*). Вместе с  $\gamma$ -цепью (CD132) формирует высокоаффинный рецептор для ИЛ-7. Гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 65–90 кДа. (+) — (норма): предшественники В-клеток, большинство Т-клеток, моноциты.

### CDw128a

Переименован в CD181.

### CDw128b

Переименован в CD182.

### CD129

Трансмембранный белок типа I. Индуцирует рост клеток и/или их дифференцировку. (+) — (норма): некоторые Т-клетки, миелоидные и эритроидные предшественники, а также тучные клетки. (+) — (патология): болезнь Ходжкина, большеклеточные лимфомы и мегакариобластические лейкозы.

### CD130

**gp130** (*Sq11*). Общая  $\beta$ -субъединица, входящая в качестве трансдуктора сигналов в состав ряда рецепторов цитокинов — ИЛ-6 и ИЛ-11, лейкозингибирующего фактора (LIF), онкостатина М (OSM), цилиарного нейротропного фактора, кардиотропина-1. CD130 непосредственно связывается только с OSM, а с другими лигандами — в составе комплекса, например, с ИЛ-6 взаимодействует комплекс CD126/CD130. CD130 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Одноцепочечная трансмембранная молекула. Молекулярная масса 130–140 кДа. (+) — (норма): практически все типы клеток.

### CD131

Ранее известен как CDw131. Общая  $\beta$ -субъединица рецепторов ИЛ-3, ИЛ-5 и GM-CSF (*22q13.1*). Трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 120–140 кДа. (+) — (норма): миелоидные клетки, ранние В-клетки.

**CD132**

**IL2RG.** Общая  $\gamma$ -цепь рецепторов интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 64 кДа (*Xq13.1*). (+) — (норма): Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, тучные клетки.

**CD133**

**Гликопротеин.** Относится к пентаспанинам семейства промидинов (*Ap16.2-p12*). Молекулярная масса 120 кДа. Маркёр родоначальных и гемопоэтических стволовых клеток. (+) — (норма): ранние родоначальные клетки, включая CD34<sup>+</sup> гемопоэтические клетки-предшественники, нейральные и эндотелиальные стволовые клетки. (+) — (патология): ретинобластома, гемангиобласты.

**CD134**

**TNFRSF4, OX40.** Белок суперсемейства рецепторов для фактора некроза опухоли (OMIM 600315; *1q36*). Молекулярная масса 50 кДа. Стимулирует адгезивные взаимодействия клеток, экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах.

- **CD134L (TNFSF4, OX40L, OMIM 603594)** — лиганд для OX40. Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, опосредованное CD134 и CD134L, сопровождается активацией выработки IgG.

**CD135**

**Flt3.** Рецептор фактора роста ранних родоначальных гемопоэтических клеток (*13q12*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 130 кДа. (+) — (норма): полипотентные СКК. (+) — (патология): большинство острых миелолейкозов, острых лимфолейкозов и хронических миелолейкозов.

**CD136**

Рецептор белка, стимулирующего макрофаги (MSP — *Macrophage Stimulating Protein*) (*3p21.3*). Относится к семейству протеинкиназ. Гетеродимер с дисульфидными связями, состоящий из внеклеточной  $\alpha$ -цепи (40 кДа) и  $\beta$ -цепи (150 кДа) с внеклеточным и трансмембранным сегментами и внутриклеточным тирозинкиназным доменом. (+) — (норма): эпителий кожи, почек, лёгкого, печени, кишечника; моноциты, отдельные гемопоэтические и нейроэндокринные клетки.

**CD137**

**TNFRSF9, IIА.** Член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (OMIM 602250; *1p36*). Гликопротеин с внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным фрагментами. Проявляет свойства костимулирующей молекулы или молекулы, передающей внутриклеточный активирующий сигнал. (+) — (норма): NK-клетки, внутриэпителиальные лимфоциты, эозинофилы, тимоциты, активированные Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) — особенно CD45RA и CD45RO; В-клетки, моноциты, эпителиальные клетки.

**CD138**

**Syndecan-1.** Синдекан 1 (OMIM 186355; *2p24.1*). Мембранный протеогликан, функционирующий как рецептор для внеклеточного матрикса. (+) — (норма): маркер В-лимфоцитов, дифференцирующихся на стадии после миграции из зародышевых центров; высокоспецифичный маркер плазматических клеток, представлен на поверхности эндотелиальных и многих других типов клеток. (+) — (патология) — отдельные В-клеточные лимфомы.

**CD139**

Молекулярная масса 209–228 кДа. (+) — (норма): В-лимфоциты, моноциты, гранулоциты, ФДК.

**CD140**

Рецептор для фактора роста, продуцируемый тромбоцитами (**PDGFR** — *Platelet Derived Growth Factor Receptor*).

- **CD140a** (PDGFR $\alpha$ ).
- **CD140b** (PDGFR $\beta$ ).

(+) — (норма): фибробласты, клетки гладких мышц, клетки глии и хондроциты.

**CD141**

**Тромбомодулин** — кофактор, активирующий белок С и участвующий в развитии противосвёртывающего каскада. Относится к семейству лектинов типа С. Одноцепочечный гликопротеин с внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным регионами. Молекулярная масса 75 кДа. (+) — (норма): эндотелий, мегакариоциты, кератиноциты, мезотелий, моноциты, нейтрофильные лейкоциты, тромбоциты, гладкие мышцы, синцитиотрофобласт, синовиальная оболочка, уротелий. (+) — (патология): мезотелиома (эпителиоидная), плоскоклеточные карциномы, опухоли трофобласта, уротелиальная карцинома, сосуди-



стые опухоли, синовиальная саркома. (–) — (патология): аденокарцинома толстой кишки, эндометрия, почки, простаты.

### CD142

Главный тканевой фактор коагуляции (**фактор III**), или **тромбопластин** — одноцепочечный белок с внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным фрагментами (*1p22-p21*). Молекулярная масса 45–47 кДа. Связывает фактор VIIa свёртывания крови. В соотношении 1:1 комплекс CD142/VIIa активирует факторы свёртывания крови (VII, IX и X) и запускает этот каскад. (+) — (норма): эпидермальные кератиноциты, различные эпителии, адвентициальные клетки кровеносных сосудов, астроциты, миокард, шванновские клетки, клетки стромы печени, поджелудочной железы, селезёнки.

### CD143

**Ангиотензинпревращающий фермент** — заякоренный в клеточной мембране член семейства пептидаз M2 (*17q23*). Молекулярная масса 110–180 кДа. Вовлекает в метаболизм вазоактивных пептидов брадикинин и ангиотензин II, участвует в связывании сперматозоидов с яйцеклеткой. (+) — (норма): эндотелий артериол, эндотелий капилляров лёгкого, щётчатая каёмка проксимальных извитых канальцев, клетки гранулёзы, клетки Лейдига.

### CD144

**Кадгерин-5**. Участвует в межклеточных контактах эндотелия. (+) — (норма): эндотелий, мозг.

### CDw145

Экспрессируется на эндотелиальных клетках; другая информация в настоящее время отсутствует.

### CD146

Молекула адгезии клеток меланомы (*11q23.3*). Член суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 118 кДа. Участвует в процессах роста и расселения опухолевых клеток. (+) — (норма): гладкие мышцы, эндотелий, трофобласт, часть активированных Т-клеток, шванновские клетки. (+) — (патология): светлоклеточная саркома (90%), лейомиосаркома, меланома, нейрофиброма (40%), аденокарцинома простаты.

### CD147

**Нейротелин** (*19p13.3*). Одноцепочечная молекула адгезии суперсемейства иммуноглобулинов с внеклеточным, трансмембранным и

цитоплазматическим участками. Молекулярная масса 50–60 кДа. (+) — (норма): лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, эндотелий.

### CD148

Одноцепочечный трансмембранный рецептор с протеинтирозинфосфатазным доменом в цитоплазматической части (*11p.11.2*). Молекулярная масса 240–260 кДа. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты, Т-клетки памяти, ДК, тромбоциты, фибробласты, нейроны, клетки Купфера.

### CDw149

Переименован в CD47R.

### CD150

Костимулирующий рецептор — одноцепочечная трансмембранная молекула суперсемейства иммуноглобулинов (*1q22-q23*). Молекулярная масса 65–95 кДа. (+) — (норма): тимоциты, Т-клетки фенотипа CD45RO, В-клетки, ДК, эндотелий.

### CD151

Трансмембранная молекула семейства тетраспанинов (PETA3, SFA1) (OMIM 602243; *11p15.5*). Молекулярная масса 32 кДа. (+) — (норма): эндотелий, тромбоциты, мегакарициты, эпителий.

### CD152

**CTLA-4** (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4*). Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (OMIM 123890; *2q33*). Гомодимер с дисульфидными связями. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Характеризуют как ингибиторный рецептор Т-клеток, лиганд для В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86). Молекулярная масса 33 кДа. (+) — (норма): активированные Т-клетки, некоторые активированные В-клетки.

### CD153

**CD30L, TNFSF8, CD30LG**. Член суперсемейства фактора некроза опухоли (OMIM 603875; *9q33*) — лиганд для CD30. Трансмембранная молекула молекулярной массой 38–40 кДа. Экспрессируется на макрофагах, нейтрофильных лейкоцитах, активированных Т- и В-лимфоцитах.

### CD154

**CD40L, gp39**. Член суперсемейства фактора некроза опухоли (OMIM 300386; *Xq26*) — лиганд для CD40. Трансмембранная молекула молекулярной массой 32–39 кДа. Взаимодействие CD154<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с CD40<sup>+</sup> АПК — важнейший этап развития гу-

морального и клеточного иммунного ответа. CD154 необходим для формирования В-клеток памяти. (+) — (норма): преимущественно активированные зрелые CD4<sup>+</sup> Т-клетки, небольшая часть активированных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

### CD155

**PVR.** Рецептор для вируса полиомиелита (OMIM 173850; *9q13.2*). Молекулярная масса 80–90 кДа. Участвует в процессах межклеточной адгезии. (+) — (норма): тимоциты, моноциты, макрофаги, нейроны.

### CD156a

**ADAM4** (OMIM 602267; *10q26.3*). Относится к семейству металлопротеаз-дезинтегринов. Молекулярная масса 69 кДа. (+) — (норма): нейтрофильные лейкоциты, моноциты.

### CD156b

**TACE** (*Tumor necrosis factor Alpha Converting Enzyme*). Фермент, конвертирующий ФНО $\alpha$ , — многодоменный трансмембранный белок семейства металлопротеаз-дезинтегринов (*2p25*). Молекулярная масса 100–120 кДа. (+) — (норма): все клетки.

### CD157

**АДФ-рибозилциклаза и гидролаза для АДФ-рибозы** — одноцепочечная молекула, заякоренная в G-белке (OMIM 600387; *4p15*). Молекулярная масса 42–50 кДа. (+) — (норма): гранулоциты, моноциты, макрофаги, предшественники В-клеток, часть Т-клеток, ФДК, линии стромальных клеток костного мозга.

### CD158

**KIR** (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*). Иммуноглобулиноподобные рецепторы NK-клеток. Контролируются генами кластера LRC (*Leukocyte Receptor Cluster*) хромосомы 19 (*19q13.4*). Гликопротеины клеточной поверхности, несущие 2 или 3 внеклеточных домена (KIR2D или KIR3D соответственно). KIR характеризуют как активирующие или ингибирующие рецепторы. Активирующие имеют короткий (индекс «S» в наименовании — от англ. *Short*; KIR2DS или KIR3DS), а ингибирующие — длинный цитоплазматический сегмент (индекс «L» в наименовании — от англ. *Long*; KIR2DL или KIR3DL). Следующая цифра означает номер рецептора. Рецепторы типа «S» взаимодействуют положительно заряженным коротким цитоплазматическим сегментом с отрицательно заряженным адапторным белком DAP12, несущим домены ITAM и участвующим в активации клетки. Рецепторы типа «L» в цитоплаз-

матическом сегменте содержат домены ITIM с функцией подавления клеточной активности. Лиганды: МНС-I. (+) — (норма): NK-клетки, некоторые Т-клетки.

- **CD158a** (KIR2DL1, OMIM 604936).
- **CD158b1** (KIR2DL2, OMIM 604937).
- **CD158b2** (KIR2DL3, OMIM 604938).
- **CD158c** (KIR2DS6/KIRX).
- **CD158d** (KIR2DL4, OMIM 604945).
- **CD158e1** (KIR3DL1, OMIM 604946).
- **CD158e2** (KIR3DS1, OMIM 604957).
- **CD158f** (KIR2DL5, OMIM 605305).
- **CD158g** (KIR2DS5, OMIM 604956).
- **CD158h** (KIR2DS1, OMIM 604952).
- **CD158i** (KIR2DS4, OMIM 604955).
- **CD158j** (KIR2DS2, OMIM 604953).
- **CD158k** (KIR3DL2, OMIM 604947).
- **CD158z** (KIR3DL7/KIRC1).

### CD159a

**NGK2A.** Подобный лектину типа C (*12p13*). Принадлежит семейству рецепторов **NGK2**, преимущественно экспрессируемых NK-клетками. В результате ковалентного связывания с **CD94** формирует ингибиторный рецептор NK-клеток — **CD94/NGK2A**. (+) — (норма): NK-клетки.

### CD160

Гликопротеиновый мультимер с дисульфидными связями (*1q42.3*). Член суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 80 кДа. (+) — (норма): NK-клетки периферической крови, **CD8<sup>+</sup>** Т-клетки, внутриэпителиальные лимфоциты кишечника.

### CD161

Рецептор **PIA** NK-клеток — **NKR-PIA** (*12p13*). Трансмембранный гликопротеин, член семейства лектинов типа C. Молекулярная масса 80 кДа. Участвует в регуляции функций NK-клеток. (+) — (норма): NK-клетки, некоторые **CD4<sup>+</sup>** и **CD8<sup>+</sup>** Т-клетки, преимущественно клетки памяти.

### CD162

**PSGL-1** (*P-Selectin Glycoprotein Ligand*), **SELPLG** (*Selectin P Ligand*) (OMIM 600738; *12q24*). Лиганд селектина P (**CD62P**). Молекулярная масса 220–250 кДа. Образует связанный дисульфидной связью гомодимер,

играет ключевую роль в адгезивных взаимодействиях, опосредует перекатывание лейкоцитов по активированным, содержащим Р-селектин эндотелиальным клеткам. (+) — (норма): большинство Т-клеток, некоторые В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты.

- **CD162R (PSGL-1) (12q24)** — посттрансляционный вариант PSGL-1. Молекулярная масса 240 кДа. (+) — (норма): естественные киллеры.

### CD163

Рецептор для гаптоглобина (OMIM 605545; *12p13.3*). Принадлежит к семейству обогащённых цистеином рецепторов-«мусорщиков» SRCR. Молекулярная масса 130 кДа. (+) — (норма): моноциты/макрофаги.

### CD164

Сиаломуцин; гликопротеин, подобный муцину (OMIM 603356; *6q21*). Молекулярная масса 80 кДа. Участвует в процессах адгезии клеток фенотипа CD34<sup>+</sup>, а также в пролиферации гемопоэтических клеток. (+) — (норма): эпителий, моноциты, клетки стромы костного мозга. (+) — (патология): колоректальная карцинома, аденокарцинома поджелудочной железы.

### CD165

Мембранный гликопротеин. Молекулярная масса 37 кДа. Участвует в процессах адгезии тимоцитов к эпителиальным клеткам тимуса. (+) — (норма): часть периферических лимфоцитов (высокий уровень экспрессии), большинство тимоцитов, клетки эпителия тимуса, моноциты, тромбоциты, нейроны центральной нервной системы (низкий уровень экспрессии). (+) — (патология): многие Т-клеточные острые лимфолейкозы.

### CD166

**ALCAM.** Молекула адгезии, связывающаяся с CD6 (*3q13.1*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 100–105 кДа. (+) — (норма): нейроны, активированные Т-клетки, активированные макрофаги, эпителий тимуса, фибробласты.

### CD167a

**DDR1** — рецептор с дискоидиновым доменом типа I (*6p21.3*). Принадлежит к подсемейству тирозинкиназных рецепторов. Димер с молекулярной массой 63–64 кДа. Активируется коллагеном. (+) — (норма): эпителиальные клетки (молочная железа, почка, лёгкое, пищеварительный тракт, мозг, островки Лангерганса). (+) — (патология): карциномы.

**CD168**

**RHAMM** (*Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility*) — поверхностный, лишённый трансмембранного домена, рецептор для клеток с опосредованной гиалуронатом подвижностью (5q33.2). Молекулярная масса 52–125 кДа. (+) — (норма): эпителий бронхов, нейроны центральной нервной системы. (+) — (патология): некоторые изоформы являются онкогенами и экспрессируются клетками рака груди.

**CD169**

**SIGLEC1** (*Sialic acid binding Ig-like Lectin 1*). Сиалоадгезин (OMIM 600751; 20p13). Молекулярная масса 180 кДа. Трансмембранный иммуноглобулиноподобный лектин 1, связывающий сиаловую кислоту. (+) — макрофаги (кроме клеток микроглии), в том числе при ревматоидном артрите, атеросклерозе.

**CD170**

**SIGLEC5** (*Sialic acid binding Ig-like Lectin 5*) (19q13.3). Иммуноглобулиноподобный лектин 5, связывающий сиаловую кислоту. Гомодимер с молекулярной массой 67 кДа, участвует в процессах межклеточных взаимодействий. (+): нейтрофилы.

**CD171**

Трансмембранная молекула адгезии клеток L1 (*Xq28*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Молекулярная масса 180–200 кДа. Связывает CD171 (гомофильная адгезия), CD9, CD24, CD56, CD51/CD61, CD29/CD49e, ламинин и др. (+) — (норма): постмитотические нейроны, глиоциты, некоторые эпителиальные клетки, CD4<sup>+</sup> (но не CD8<sup>+</sup>) Т-лимфоциты, моноциты, ДК, некоторые В-лимфоциты.

**CD172a**

**SIRP $\alpha$**  (*Signal-Regulatory Protein  $\alpha$* ). Сигнальный регуляторный белок  $\alpha$  (20p30). Трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов; субстрат для связанных с рецептором активированных тирозинкиназ. Участвует в процессах межклеточной адгезии и в ответе клеток на факторы роста. Лиганд для CD47. (+) — моноциты, некоторые Т-клетки.

**CD173**

Антиген группы крови H2 — маркёр ранних гемопоэтических клеток. (+) — (норма): CD34<sup>+</sup> гемопоэтические предшественники. (–) — зрелые лимфоциты.

**CD174**

Антиген группы крови Y Льюис (Lewis — LeY; *19q13.3*). Дифукозилированный олигосахарид типа 2 — маркер раннего гемопоэза. (+) — (норма): гемопоэтические предшественники фенотипа CD34<sup>+</sup>. (–) — зрелые лимфоциты.

**CD175**

Tn. Антиген ранних этапов синтеза муцина.

- **CD175s (STN).**

(+) — (патология): карциномы.

**CD176**

Томсена–Фридренрайха онкофетальный групповой антиген. Выявляют при колоректальной карциноме и колитах.

**CD177**

**NB1, HNA2A.** Антиген нейтрофилов специфический 1 (OMIM 162860). (+) — (норма): миелоидные клетки.

**CD178**

**FasL.** Fas-лиганд (CD95L) для рецептора CD95 (Fas/APO-1) (OMIM 134638; *1q23*). Принадлежит к суперсемейству фактора некроза опухоли. Молекулярная масса 38–42 кДа. Взаимодействие CD178 (CD95L) с CD95 приводит к развитию апоптоза. (+) — (норма): активированные хелперные и цитотоксические Т-клетки, НК-клетки, нейтрофилы, зрелые эритробласты, клетки Сертоли, нейроны, эпителиальные клетки щитовидной железы, яички, передняя камера глаза, плацента. (+) — (патология): клетки Рид–Штернберга.

**CD179**

- **CD179a (VpreB1)** — полипептид суперсемейства иммуноглобулинов (*22q11.22*). Молекулярная масса 16–18 кДа. В результате нековалентного связывания с CD179b формирует суррогатную лёгкую цепь пре-B-клеточного рецептора. (+) — (норма): про-B- и пре-B-клетки.
- **CD179b ( $\lambda$ -5)** — полипептид суперсемейства иммуноглобулинов (*22q11.23*). Молекулярная масса 22 кДа. (+) — (норма): про-B- и пре-B-клетки.

**CD180**

**RP105** — трансмембранный белок с коротким цитоплазматическим регионом (*5q12*). Молекулярная масса 95–105 кДа. Внеклеточный регион белка формирует с молекулой MD-1 рецепторный комплекс RP105/

**MD-1**, относящийся к семейству Toll-подобных рецепторов (TLR — *Toll-Like Receptors*). (+) — (норма): В-клетки мантии и краевой зоны, В-клетки зародышевых центров (слабо), моноциты, ДК.

### **CD181**

Ранее был известен как CDw128a.  $\alpha$ -Цепь рецептора для ИЛ-8; рецептор типа I для хемокинов СХС (CXCR1 — *Chemokine C-X-C receptor 1*) (2q35). Связанный с G-белком гликопротеин, относящийся к семейству родопсинов. Молекулярная масса 58–67 кДа. (+) — (норма): нейтрофильные лейкоциты, моноциты, НК-клетки, некоторые Т-лимфоциты, ДК, базофилы, кератиноциты.

### **CD182**

Ранее был известен как CDw128b.  $\beta$ -Цепь рецептора ИЛ-8, рецептор типа 2 для хемокинов СХС (CXCR2) (2q35). Связанный с G-белком гликопротеин, относящийся к семейству родопсиноподобных рецепторов. (+) — (норма): нейтрофильные лейкоциты, моноциты, ДК, НК-клетки, зрелые гранулоциты, проекционные нейроны, нейроэндокринные клетки. (+) — (патология): карциномы, аденомы гипофиза, феохромоцитомы, медуллярные карциномы.

### **CD183**

GRP9. Трансмембранный рецептор CXCR3 для хемокинов семейства СХС (OMIM 600894). Молекулярная масса 40,6 кДа. Связывается с индуцированными интерфероном хемокинами CXCL9 (монокин MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (Т-клеточный  $\alpha$ -хемоаттрактант I-TAC). Обеспечивает хемотаксическую миграцию клеток. (+) — (норма): активированные Т-эффекторы, клетки памяти (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), Т-клетки при воспалении, эозинофилы, плазматоидные ДК. (–) — наивные Т-клетки.

### **CD184**

Рецептор CXCR4 для хемокинов семейства СХС (2q21). Молекулярная масса 46–52 кДа. Опосредует хемотаксис клеток в ответ на связывание хемокина CXCL12 (SDF1  $\alpha$  и SDF1  $\beta$  — *Stromal cell-Derived Factor 1*). Корцептор для ВИЧ. (+) — (норма): все зрелые клетки крови, эндотелиальные и эпителиальные клетки, астроциты, нейроны.

### **CD185**

Рецептор CXCR5 для хемоаттрактанта В-лимфоцитов ВЛС (*B Lymphocyte Chemoattractant*) (11q23.3). Молекулярная масса 45 кДа. Экспрессирован на зрелых В-клетках и клетках лимфомы Беркитта.



**CD186**

Рецептор CXCR6 для хемокина CXCL16 (*3p21*). Молекулярная масса 40 кДа. Корцептор для ВИЧ. Экспрессирован на активированных Т-лимфоцитах.

**CD191**

MIP-1 $\alpha$ R, RANTES-R. Рецептор CCR1 для хемокинов семейства CC (*3p21*). Молекулярная масса 39 кДа. Экспрессирован на Т-лимфоцитах, моноцитах, некоторых стволовых клетках.

**CD192**

MCP-1-R. Рецептор CCR2 для хемокинов семейства CC — MCP-1, MCP-3 и MCP-4 (*3p21*). Молекулярная масса 40 кДа. Корцептор с CD4 для ВИЧ. Экспрессирован на активированных НК-клетках и мононуклеарных фагоцитах, на некоторых Т-клетках, В-лимфоцитах, эндотелиальных клетках.

**CD193**

Рецептор CCR3 для хемокинов семейства CC — эотаксина, MCP-1, MCP-3, MCP-4, RANTES, MIP-1 $\delta$  (*3p21.3*). Молекулярная масса 45 кДа. Корцептор с CD4 для ВИЧ. Экспрессирован на эозинофилах, моноцитах, некоторых Т-лимфоцитах.

**CD194**

Рецептор CCR4 для хемокинов семейства CC — эотаксина, MCP-1, CCL17/TARC, RANTES, MIP-1 (*3p22.3*). Молекулярная масса 41 кДа. Экспрессирован на тромбоцитах, моноцитах, некоторых Т-лимфоцитах.

**CD195**

Трансмембранный рецептор CCR5 для хемокинов семейства CC (*3p21*). Молекулярная масса 40 кДа. Участвует в процессах хемотаксиса Т-лимфоцитов (чаще Th1), моноцитов, ДК, связывая хемокины CCL3 (MIP-1 $\alpha$  — *Macrophage Inflammatory Protein 1 $\alpha$*  — макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$  — *Macrophage Inflammatory Protein 1 $\beta$*  — макрофагальный воспалительный белок 1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES — *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted chemokine* — хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации).

**CD196**

Рецептор CCR6 для хемокинов семейства CC. Связывается с MIP-3 $\alpha$ /LARC и последовательно проводит сигнал, повышая внутриклеточ-

ный уровень ионов кальция. (+) — (норма): селезёнка, лимфатические узлы, аппендикс, фетальная печень. Экспрессируется на лимфоцитах, Т- и В-клетках, но не на НК-клетках, моноцитах и гранулоцитах.

### CD197

Рецептор CCR7 для хемокинов семейства CC (17q12-q21.2). Молекулярная масса 46–52 кДа. Связывает хемокины CCL19 (MIP-3 $\beta$  — *Macrophage Inflammatory Protein 3 $\beta$*  — макрофагальный воспалительный белок 3 $\beta$ ) и CCL21 (SLC — *Secondary Lymphoid tissue Chemokine* — хемокин вторичной лимфоидной ткани). (+) — (норма): активированные В-клетки, Т-лимфоциты, НК-клетки, ДК. (+) — (патология): ген CD197 индуцируется вирусом Эпштейна–Барр, рецептор опосредует действие вируса на В-клетки.

### CDw198

Рецептор CCR8 для хемокинов семейства CC (3p22). Молекулярная масса 50 кДа. Корецептор с CD4 для ВИЧ. Экспрессирован на Т-лимфоцитах (особенно Th2), моноцитах, НК-клетках.

### CDw199

Рецептор CCR9 для хемокинов семейства CC (3p21.3). Молекулярная масса 43 кДа. Связывает ТЕСК. Корецептор с CD4 для ВИЧ. Экспрессирован на Т-лимфоцитах памяти, мононуклеарных клетках *lamina propria*.

### CD200

OX-2, MOX2, OX2. Мембранный гликопротеин (OMIM 155970; 3q12-q13). Член суперсемейства иммуноглобулинов. (+) — (норма): ФДК, тимоциты, В-клетки, Т-клетки, нейроны, почка, эндотелий.

- CD200R (OX2R) — рецептор для CD200 (OMIM 607546).

### CD201

EPCR (*Endothelial protein C receptor*). Рецептор для белка С эндотелия (20q11.2). Содержит домены  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  молекул МНС-I. Относится к семейству CD1/МНС-I — МНС-подобных гликопротеинов класса I, включающих CD1.

### CD202b

Tie2, Tek. Рецептор для ангиопоэтиновых лигандов, связанный с тирозинкиназами (9p21). Молекулярная масса 145 кДа. Участвует в образовании и функционировании эндотелия сосудов. (+) — (норма): эндотелий, ранние гемопоэтические клетки.

**CD203c**

**E-NPP3/PDNP3.** Трансмембранный белок (6q22). Молекулярная масса 270 кДа. Принадлежит к семейству эктонуклеотидпирофосфатаз/фосфолиэстераз. Участвует в процессах расщепления внеклеточных нуклеотидов, катализирует распад фосфодизэфирных и фосфосульфатных связей в дезоксинуклеотидах, никотинамиддинуклеотидах и нуклеотидных сахарах. (+) — (норма): простата, матка, базофилы, тучные клетки, миелоидные клетки. (+) — (патология): глиомы.

**CD204**

**MSR1 (*Macrophage Scavenger Receptor 1*).** Макрофагальный рецептор «мусорщик» 1 (8p22). Молекулярная масса 220 кДа. Обеспечивает связывание, поглощение и фрагментацию многих отрицательно заряженных макромолекул. (+) — (норма): миелоидные клетки.

**CD205**

**DEC-205.** Лимфоцитарный антиген 75 (LY75 — *Lymphocyte antigen 75*) (2q24). Рецептор ДК для связывания и поглощения антигена. (+) — (норма): ДК.

**CD206**

**MMR.** Рецептор макрофагов для маннозы — мембранный гликопротеин семейства лектинов типа С (10p13). Молекулярная масса 162 кДа. Связывает структуры, содержащие маннозу, на поверхности бактерий, вирусов, грибов. (+) — (норма): макрофаги, ДК.

**CD207**

**LANGERIN (*Langerhans cell specific C-type lectin*).** Специфический лектин типа С клеток Лангерганса (2p13). Молекулярная масса 40 кДа. (+) — (норма): клетки Лангерганса.

**CD208**

**DC-LAMP (*Dendritic Cell-specific Lysosomal-Associated Membrane Protein*).** Связанный с лизосомами мембранный белок, специфичный для ДК (3q26.3-q27). (+) — (норма): ДК.

**CD209**

**DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific ICAM3-Grabbing Nonintegrin*).** Специфичный для ДК неинтегрин, связывающий ICAM3 (OMIM 604672). (+) — (норма): ДК.

- **CD209L (LSIGN, DCSIGNR)** — лиганд для CD209 (OMIM 605872).

**CDw210**

Рецептор для ИЛ-10.

- **CD210a** — субъединица  $\alpha$  рецептора (IL10R $\alpha$ , IL10R1) (1q23).
- **CDw210b** — субъединица  $\beta$  рецептора (IL10R $\beta$ , IL10R2) (21q22.11). Обе субъединицы относятся к семейству рецепторов для интерферона. Их совместная экспрессия обеспечивает трансдукцию сигнала, индуцируемого взаимодействием лиганд–рецептор. (+) — (норма): моноциты, В-клетки, Т-клетки, естественные киллеры, селезенка, тимус, плацента, лёгкое, печень.

**CD212**

Субъединица  $\beta$ 1 рецептора ИЛ-12. Трансмембранный белок типа I. Принадлежит к суперсемейству рецепторов для цитокинов (гемопозитив). (+) — (норма): Т-клетки, НК-клетки.

**CD213**

Рецептор ИЛ-13 (цепи  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2).

- **CD213a1**. Цепь  $\alpha$ 1 рецептора ИЛ-13 (Xq24). Трансмембранный белок с молекулярной массой 65 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. (+) — (норма); экспрессируется повсеместно, включая эндотелий, Т- и В-клетки.
- **CD213a2**. Цепь  $\alpha$ 2 рецептора ИЛ-13 (Xq13.1-q28). Растворимая форма цепи подавляет связывание ИЛ-13 с рецептором. (+) — (норма): плацента.

**CD217**

Рецептор ИЛ-17 (22q11.1). Мембранный гликопротеин. Участвует в активации Т-лимфоцитов и в индукции выработки ИЛ-2.

**CD218**

Рецептор ИЛ-18 (цепи  $\alpha$  и  $\beta$ ). Принадлежит к семейству рецепторов к ИЛ-1.

- **CD218a** IL18R $\alpha$  (цепь  $\alpha$  рецептора ИЛ-18) (2q12). Трансмембранный белок с молекулярной массой 70 кДа. Непосредственно связывает ИЛ-17.
- **CD218b** IL18R $\beta$  (цепь  $\beta$  рецептора ИЛ-18) (2p24.3-2p24.1). Трансмембранный белок с молекулярной массой 70 кДа. Образует гетеродимер с  $\alpha$ -цепью, усиливая связывание рецептора с ИЛ-17. Экспрессия: Т-клетки, НК-клетки, ДК.

**CD220**

**INSR** (*Insulin Receptor*). Рецептор для инсулина (19p13.3-p13.2). Трансмембранный гликопротеин. Состоит из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -цепей. После аутофосфорилирования проявляет собственную тирозинкиназную активность. Экспрессия: гепатоциты, скелетная мышца, адипоциты, клетки плаценты, активированные Т- и В-лимфоциты, моноциты, эритроциты.

**CD221**

**IGF1R** (*Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*). Рецептор для инсулиноподобного фактора роста 1 (15q25-q26). Проявляет тирозинкиназную активность и обладает антиапоптогенными свойствами. Состоит из двух цепей —  $\alpha$  (135 кДа) и  $\beta$  (90 кДа). Экспрессируется на многих клетках и на большинстве опухолей.

**CD222**

**IGF2R** (*Insulin-like Growth Factor 2 Receptor*). Рецептор для инсулиноподобного фактора роста 2 (6q26). Молекулярная масса 250 кДа. Полифункциональный трансмембранный лектин. Имеет короткий цитоплазматический фрагмент с участком, проявляющим способность перемещать лиганды внутрь клетки. Характеризуется как рецептор лизосомных гидролаз. Экспрессируется на многих клетках.

**CD223**

**LAG3** (*Lymphocyte Activation Gene 3*) — ген активации лимфоцитов 3 (OMIM 153337; 12q13.3). Экспрессируется только на активированных Т- и NK-клетках. Активирует моноциты и ДК, взаимодействуя с их молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II.

**CD224**

$\gamma$ -Глутамилтрансфераза (22q11.1-q11.2) — трансмембранный эктофермент, состоящий из двух нековалентно связанных полипептидных цепей — тяжелой (62–68 кДа) и легкой (22 кДа). (+) — (норма): часть Т- и В-лимфоцитов, эпителий сосудов, поджелудочная железа, почечные канальцы, семенники.

**CD225**

**Leu13**. Трансмембранный белок адгезии. Индуцируемый интерфероном трансмембранный рецептор, участвующий в контроле клеточного цикла. Способен передавать сигнал внутрь клетки. (+) — (норма): лейкоциты, эндотелий.

**CD226**

**DNAM-1, PTA1.** Гликопротеин с адгезивными свойствами (*18q22.3*). Молекулярная масса 65 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. (+) — (норма): NK-клетки, тромбоциты, моноциты, некоторые В- и Т-клетки.

**CD227**

**MUC.1.** Эписиалин. Трансмембранный муциновый гликопротеин с большим внеклеточным фрагментом и tandemными повторами из 20 аминокислот. Цитоплазматический фрагмент лишён киназной активности, но участвует в передаче сигнала. Лиганды: CD54, CD169, селектины и др. (+) — (норма): железистые эпителиальные клетки, гемопозитические клетки (включая активированные), Т- и некоторые В-лимфоциты, моноциты, клетки периневрия, ФДК. (+) — (патология): аденокарциномы, анапластические лимфомы, эпителиоидная саркома, менингиома, мезотелиома, миелома, плазмцитома. (–) — карцинома печени и надпочечника.

**CD228**

**Меланотрансферрин (*3q28-q29*).** Поверхностный гликопротеин клеток меланомы. Существует в двух изоформах. Принадлежит к семейству трансферринов. Экспрессирован также на стволовых клетках.

**CD229**

**Ly-9.** Поверхностный антиген Т- и В-лимфоцитов (OMIM 600684; *1q21.3-q22*). Член суперсемейства иммуноглобулинов.

**CD230**

**Прионовый белок.** Экспрессируется на многих клетках.

**CD231**

**TALLA-1.** Антиген Т-клеточного острого лимфолейкоза (*Xq11.4*). Мембранный гликопротеин семейства тетраспанинов. Молекулярная масса 150 кДа. (+) — (норма): нейроны. (+) — (патология): Т-клеточный острый лимфолейкоз, нейробластома. (–) — В-клетки, моноциты.

**CD232**

**Плексин С1 (PLXNC1) (*12q23.3*).** Молекулярная масса 200 кДа. Рецептор для семафоринов, кодируемых генами вирусов. Экспрессируется на многих клетках.

**CD233**

Гликопротеин плазматической мембраны эритроцитов (*17q21-q22*). Молекулярная масса 93–110 кДа. Относится к антигенам группы крови Diego (D1). Через интегральный домен обеспечивает транспорт через мембрану (обмен 1:1) неорганических анионов. Через цитоплазматический домен связан с белками цитоскелета, гемоглобином и белками гликолиза. Сохраняет механические свойства и интегрированность эритроцитов.

**CD234**

Гликопротеин Fy (*1q21-q22*). Антиген группы крови Duffy. Рецептор эритроцитов для многих хемокинов (ИЛ-8, RANTES, MCP-1, GRO, TARC), а также для *Plasmodium vivax* и *P. knowlesi*. Молекулярная масса 35 кДа. (+) — эритроциты; эндотелий посткапиллярных венул, синусоидов селезёнки и костного мозга; клетки Пуркиньи мозжечка, эпителий почки и лёгочных альвеол.

**CD235**

Гликофорины. (+) — (норма): эритроидные клетки.

- **CD235a** (гликофорин А). Несёт детерминанты антигенов групп крови MN и Ss. N-концевой сегмент служит рецептором для вируса гриппа.
- **CD235b** (гликофорин В). Несёт детерминанты антигенов группы крови Ss).
- **CD235ab** (гликофорин А/В).

**CD236**

Гликофорин C/D. (+) — эритроидные клетки.

**CD236R** (гликофорин С). Антиген группы крови Gerbich. Регулирует механическую стабильность эритроцитов. При мутациях кодирующего гена возникают гликофорины D, известные как антигены групп крови Gerbich и Duch, (+) — эритроидные клетки, некоторые стволовые клетки.

**CD238**

Антиген группы крови Kell (*7q33*). Трансмембранный гликопротеин. (+) — (норма): эритроидные клетки, некоторые стволовые клетки.

**CD239**

**B-CAM**. В-клеточная молекула адгезии (*19q13.2*). Антиген группы крови Lutheran. Антиген b группы крови Auberger. Гликопротеин супер-

семейства иммуноглобулинов. (+) — (норма): эритроидные клетки, некоторые стволовые клетки.

#### **CD240CE**

Антигены Rh — Cc и Ee. (+) — (норма): эритроидные клетки.

#### **CD240D**

Антиген Rh D. (+) — (норма): эритроидные клетки.

#### **CD240DCE**

Антиген Rh. Выявляется моноклональными антителами Rh30D/CE. (+) — (норма): эритроидные клетки.

#### **CD241**

Антиген Rh (*6p21.1-p11*). Участвует в процессах транспорта аммония. Является частью макромолекулярных комплексов с CD48, а также антигенов группы крови Ландштейнера–Винера (*Landsteiner–Wiener*) и гликофорина B. (+) — (норма): эритроидные клетки.

#### **CD242**

**ICAM-4** (*Intercellular Adhesion Molecule 4*) — молекула межклеточной адгезии 4. Антиген группы крови Ландштейнера–Винера (*Landsteiner–Wiener*) — LW. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Взаимодействует с интегрином LFA-1. (+) — (норма): эритроидные клетки.

#### **CD243**

**MDR-1**. П-гликопротеин типа 1 (*7q21.1*). Член семейства белков-транспортёров ABC (*ATP-Binding Cassette* — АТФ-связывающих), осуществляющих транспорт различных веществ через наружные и внутренние мембраны клеток. В норме MDR-1 также транспортирует вещества через гематоэнцефалический барьер. В раковых клетках выполняет функцию насоса, выводящего из клеток химиотерапевтические препараты, приводя к снижению их токсичности. Отвечает за развитие множественной лекарственной устойчивости (MDR — *MultiDrug Resistance*). (+) — (норма): кора надпочечников, жёлчные каналы; эндотелий капилляров мозга; яички, плацента, пищеварительный тракт, стволовые клетки.

#### **CD244**

**2B4**. Активационный рецептор NK-клеток (OMIM 605554; *1q22*). Молекулярная масса 70 кДа. Относится к мембранным гликопротеинам подсемейства CD2 и входит в состав суперсемейства иммуноглобулинов. Функционирует как корецептор активирующего рецептора



НК-клеток НКp46. Участвует в цитолитических реакциях НК-клеток. С высокой степенью аффинности связывается с CD48. Экспрессируется на всех НК-лимфоцитах и  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитах, моноцитах, базофилах, на CD8<sup>+</sup> Т-клетках (50%) и на CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах (0,5–5%). На В-клетках отсутствует.

#### CD245

**p220/240.** Рецептор лимфоцитов. Экспрессируется на части Т-клеток.

#### CD246

Киназа анапластической лимфомы (Alk, Alk-1 — *Anaplastic lymphoma kinase*) (2p23). Протеинтирозинкиназный рецептор с внеклеточным и трансмембранным доменами. Играет значимую роль в развитии мозга, влияет на специфические нейроны центральной нервной системы. Сходен с киназами суперсемейства рецепторов для инсулина. (+) — (норма): кишечник, Т-клетки.

#### CD247

Также известный как CD3Z ( $\zeta$ ) (OMIM 186780; 1q22-q23). Полипептидная цепь дзета —  $\zeta$ . Молекулярная масса 12 кДа. В виде гомодимера формирует совместно с цепями  $\delta$ ,  $\gamma$  и  $\epsilon$  CD3 внутриклеточную область комплекса молекул TCR. Каждая из  $\zeta$ -цепей содержит по 3 домена ITAM с функцией проведения сигнала, инициированного взаимодействием лиганд–рецептор. (+) — (норма):  $\alpha\beta$ Т-клетки или  $\gamma\delta$ Т-клетки.

#### CD248

**TEM1.** Эндосиалин (*Endosialin*). Молекулярная масса 175 кДа. Поверхностный эндосиалин. Экспрессируется преимущественно фибробластами и субпопуляцией перицитов (малодифференцированные соединительнотканые клетки, примыкающие к наружной поверхности капилляра), ассоциированных с сосудами. Внутриклеточный маркер эпителиальных опухолей, но не нормального эндотелия. Локализуется совместно с тромбомодулином (CD141) и, возможно, играет роль в ангиогенезе опухолей.

#### CD249

Глютаминиламинопептидаза (аминопептидаза А), ассоциированная с мембраной. Металлопептидаза. Деградирует биоактивные пептиды, включая ангиотензин II. Молекулярная масса 160 кДа. Экспрессия возрастает на клетках карциномы под влиянием сосудистого эндотелиаль-

ного ростового фактора (VEGF) и при взаимодействии между клетками опухоли и стромы (фибробластами).

### CD252

**TNFSF4** [*Tumor Necrosis Factor (ligand) Superfamily, member 4*]. Молекулярная масса 34 кДа. Цитокин семейства лигандов фактора некроза опухоли. Служит лигандом рецептора TNFRSF4. Участвует во взаимодействии между Т-лимфоцитами и АПК, В-клетками, NK-лимфоцитами, тучными клетками. Опосредует адгезию активированных Т-клеток к эндотелию сосудов. CD252 селективно индуцирует Th2-тип иммунного ответа, повышая выработку CD4<sup>+</sup> Т-клетками ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Полиморфизм TNFSF4 повышает риск развития атеросклероза.

### CD253

**TRAIL** (*Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand*). TNFSF10 [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 10*]. Молекулярная масса 33–34 кДа. Цитокин семейства лигандов фактора некроза опухоли. Связывается с некоторыми членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Участвует в регуляции активации Т-клеток человека. CD253 играет важную роль в апоптозе клеток эпителия желудка под влиянием *Helicobacter pylori*. Индуцирует апоптоз преимущественно в трансформированных и опухолевых клетках, хотя активно экспрессируется клетками большинства нормальных тканей. (+) — (патология): выявляют в поражённых участках мозга больных болезнью Альцгеймера.

### CD254

**TNFSF11** [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 11*]. Молекулярная масса 35 кДа. Член цитокинового семейства лигандов фактора некроза опухоли — лиганд остеопротегерина (фактор развития и активации остеокластов). Важен для остеокластогенеза. Один из факторов выживаемости ДК при их взаимодействии с Т-лимфоцитами в очаге воспаления. Может опосредовать связь между сосудистой, скелетной и иммунной системами. Играет центральную роль в регуляции кальцификации сосудов. Экспрессия CD254 повышена при периодонтите.

### CD255

**TWEAK**. TNFSF12 [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 12*]. Молекулярная масса 18 кДа. Член цитокинового семейства лигандов фактора некроза опухоли — лиганд TWEAKR (CD266). Существует в мембраносвязанной и растворимой формах. Экспрессируется

моноцитами, эндотелиальными клетками и лимфоцитами при стимуляции ИФН $\gamma$ .

### CD256

**APRIL. TNFSF13** [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 13*]. Молекулярная масса 16 кДа. Член семейства лигандов фактора некроза опухоли. Служит лигандом для TNFRSF17 — члена семейства рецепторов фактора некроза опухоли. Важен для развития В-клеток. Уровни растворимых CD256 и CD257 молекул повышены в сыворотке при синдроме Шегрена и при множественной миеломе, а уровень CD256 — при хроническом В-клеточном лимфолейкозе. В основном CD256 и CD257 вырабатываются моноцитами и нейтрофилами в костном мозге. Гепарин-сульфат протеогликан служит рецептором CD256. CD256 способствует физиологической выработке тромбоцитов.

### CD257

**TNFSF13B** [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 13b*]. Молекулярная масса 45 кДа. Синонимы — BAFF и BLyS (*B-cell Activating Factor* — В-клеточный активизирующий фактор). Цитокин семейства лигандов фактора некроза опухоли. Служит лигандом рецепторов TNFRF13B, TNFRF17 и TNFSF13C. Экспрессируется на Т-лимфоцитах, макрофагах, ДК. Существует также в секретируемой форме. Аутокринно секретируется активированными В-клетками и действует как сильный активатор их развития. Вместе с CD256 поддерживают выживаемость лейкозных В-клеток. Защищает В-клетки от апоптоза в условиях воспаления. Уровень растворимого CD257 повышен при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, множественной миеломе. Играет роль во взаимодействии между моноцитами (продукентами CD257) и В-лимфоцитами при некоторых аутоиммунных заболеваниях.

### CD258

**TNFSF14** [*Tumor Necrosis Factor (ligand) SuperFamily, member 14*]. Молекулярная масса 28 кДа. Цитокин семейства лигандов фактора некроза опухоли. Служит лигандом для TNFRSF14 и рецептора лимфотоксина  $\beta$ . Трансмембранный белок типа II. Имеет 30% идентичность с FasL и лимфотоксином  $\beta$ . Экспрессируется на активированных лимфоцитах и незрелых ДК, способствуя их созреванию. Стимулирует пролиферацию Т-клеток и запускает апоптоз различных опухолевых клеток. CD258 опосредует взаимодействие между Т-клетками и АПК. Присутствует на

НК-клетках и Т-лимфоцитах кишечника и играет роль в регуляции иммунных процессов на слизистых оболочках.

### CD261

**TNFRSF10A** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 10a*). Молекулярная масса 57 кДа. Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, ответственный за передачу «сигнала смерти». Активируется под влиянием лиганда TNFSF10/TRAIL. Этот цитотоксический лиганд принадлежит к семейству фактора некроза опухоли и индуцирует апоптоз в клетках-мишенях. Запуск апоптоза реализуется с участием дополнительного цитоплазматического адапторного белка, содержащего домен смерти (FADD — *Fas-Associated Death Domain*). CD261 широко распространён на опухолевых (клетки саркомы желудка) и нормальных клетках, включая тимоциты человека, миелоидные предшественники, нейроны, астроциты, олигодендроциты. Полиморфизм CD261 ассоциируется с риском развития рака мочевого пузыря.

### CD262

**TNFRSF10B** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 10b*). Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Содержит внутриклеточный домен смерти. Молекулярная масса 60 кДа. CD262 активируется через лиганд TNFSF10. CD262 широко представлен на нормальных и опухолевых клетках. Выявлен на тимоцитах человека, на клетках HepG2, инфицированных вирусом Денге 2. CD261 и CD262 отличаются по используемым факторам трансдукции сигнала и силе индукции апоптоза опухолевых клеток. Синовиальные клетки больных ревматоидным артритом экспрессируют высокий уровень CD262 и высоко чувствительны к апоптозу, индуцированному через CD262. При холестазе в печени возрастает экспрессия мРНК и белка CD262.

### CD263

**TNFRSF10C** (*Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, member 10c*). Молекулярная масса 65 кДа. Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Заякорен в мембране через гликофосфатидилинозитовый хвост. Апоптоз не запускает, но играет роль антагонистического рецептора, защищающего клетки от апоптоза. CD263 присутствует на клетках многих нормальных тканей и большинства опухолевых линий.

### CD264

**TNFRSF10D** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 10d*). Молекулярная масса 35 кДа. Белок суперсемейства рецепторов факто-

ра некроза опухоли. Содержит усеченный нефункционирующий цитоплазматический домен смерти. Рецептор не запускает апоптоз и играет роль ингибитора апоптоза. На клетках периферической крови здоровых людей экспрессируются разные рецепторы анализируемой серии: TRAILR1 — В-лимфоциты, TRAILR2 — моноциты, TRAILR3 — нейтрофилы. (+) — CD8<sup>+</sup> Т- и NKT-лимфоциты. (–) — CD4<sup>+</sup> Т-клетки.

### CD265

**TNFRSF11A** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 11a*). Молекулярная масса 97 кДа. Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Может взаимодействовать с разными белками TRAF семейства и активировать NF-κB (NF-κB-активатор) и MAPK8/JNK киназы. Участвует в кооперации Т-лимфоцитов и ДК в процессе воспаления. CD265 может играть ключевую роль в регуляции кальцификации сосудов и быть связан с возрастным снижением минерализации, остеопорозом, атеросклерозом и различными метаболическими патологиями. (+) — соматические и гемопоэтические клетки (макрофаги, ДК и другие клетки).

### CD266

**TNFRSF12A** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 12a*). Трансмембранный белок типа I. Член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Молекулярная масса 14 кДа. Активирует NF-κB. индуцирует экспрессию антиапоптозных белков BCL-XL и BCL-W. Участвует в запуске апоптоза некоторых опухолевых клонков, а также может отвечать за индукцию пролиферации клеток эндотелия и ангиогенез. (+) — клетки глиомы, влияет на клеточную устойчивость к цитотоксической терапии, вызывающей апоптоз. CD266 постоянно экспрессируется на культивируемых фибробластах человека, которые в ответ на связывание лиганда TNFSF12/TWEAK вырабатывают хемокин RANTES.

### CD267

**TNFRSF13B** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 13b*). Молекулярная масса 32 кДа. Специфичный для лимфоцитов член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Лиганд — CAML (*Calcium-Modulator and cyclophilin Ligand*) через CD267 вызывает активацию факторов транскрипции NFAT, AP-1 и NF-κB и играет важную роль в гуморальном иммунитете.

### CD268

**BAFFR. TNFRSF13C** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 13c*). Молекулярная масса 25 кДа. Трансмембранный белок типа III

суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, содержащий один внеклеточный домен, обогащённый цистеином. Главный рецептор, необходимый для выживаемости нормальных зрелых В-лимфоцитов и регуляции периферической популяции В-клеток. Поддерживает рост и выживаемость клеток множественной миеломы. Через CD268 регулируется выживаемость и созревание В-клеток при системной красной волчанке.

### CD269

**TNFRSF17** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 17*). Молекулярная масса 27 кДа. Важный регулятор функции В-клеток. Во внеклеточном участке рецептор содержит полный или частичный домен, обогащённый цистеином. Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (рецептор для BAFF и APRIL). (+) — селективно экспрессируется зрелыми В-лимфоцитами и важен для их развития и аутоиммунного ответа. Присутствует на клетках множественной миеломы.

### CD270

**TNFRSF14** (*Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily, member 14*). Молекулярная масса 30 кДа. Активатор лимфоцитов. Белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (рецептор для BTLA, TNFSF14/LIGHT и лимфотоксина альфа). Экспрессируется разными популяциями лимфоцитов и лейкоцитов. Этот рецептор используется вирусом простого герпеса (HSV) для проникновения в активированные Т-лимфоциты.

### CD271

**NGFR** (*Nerve Growth Factor Receptor*). Рецептор фактора роста нервов. Молекулярная масса 75 кДа. CD271 участвует в регуляции выживаемости, дифференцировки и миелинизации нейронов и, в зависимости от типа анализируемых клеток мишеней, индуцирует выживаемость или апоптоз. CD271 служит одним из наиболее специфических маркеров мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга. Может опосредовать клеточную гибель в разных моделях, включая нейроны гиппокампа. Обнаружен в пренатальном гипофизе человека. В развивающейся сетчатке глаза клеточная гибель происходит в результате взаимодействия фактора роста нервов с CD271. Это взаимодействие может играть роль в патогенезе дегенерации нервов при болезни Альцгеймера.

**CD272**

**BTLA** (*B and T Lymphocyte Associated*). Важный негативный регулятор активации Т-лимфоцитов и/или гомеостаза иммунного ответа. (+) — экспрессируется в процессе активации Т-клеток и сохраняется на Th1-клетках, а также на развивающихся Т- и В-клетках, всех зрелых лимфоцитах, селезеночных макрофагах, зрелых ДК костномозгового происхождения. (–) — Th2-клетки.

**CD273**

**PDCD1LD2** (*Programmed Cell Death 1 Ligand 2*). Молекулярная масса 25 кДа. Негативный регулятор активации Т-клеток. Играет важную роль в уклонении опухоли от действия иммунной системы. Экспрессия CD273 может контролироваться на посттранскрипционном уровне через альтернативный сплайсинг. Модуляция изоформы CD273 может влиять на исход иммунного ответа. У человека экспрессия CD273 обратно коррелирует с уровнем CD8<sup>+</sup> Т-клеток, инфильтрирующих рак пищевода.

**CD274**

**B7-H1** или **PD-L1** (см. CD273). Молекулярная масса 40 кДа. Регуляторная молекула, член семейства B7. Присутствует постоянно на моноцитах, макрофагах и ДК и индуцируется на активированных Т- и В-лимфоцитах, клетках эпителия и эндотелия. Белок суперсемейства иммуноглобулинов. Положительная регуляторная роль PD-L1 показана преимущественно *in vitro* и на экспериментальных моделях, тогда как отрицательная регуляторная роль показана при многих заболеваниях человека (рак, ревматоидный артрит, ВИЧ-инфекция). Может вовлекаться в иммунное отклонение при развитии ряда опухолей. Поверхностная экспрессия и количество мРНК PD-L1 и выработка ИЛ-10 возрастают при инфекции ВИЧ-1 и снижаются после высокоактивной противоретровирусной терапии.

**CD275**

**B7-H2**. **ICOSLG** (*Inducible T cell Co-Stimulator Ligand*). **ICOSL** (см. CD274). Молекулярная масса 60 кДа. Экспрессия функциональной молекулы ICOSL может привести к прогрессированию острого миелолейкоза. Костимуляция через ICOS–ICOSL может участвовать в отрицательной регуляции клеточного иммунного ответа и способствовать уклонению опухоли от иммунной системы. Взаимодействие ICOS–ICOSL играет роль в патогенезе волчаночного нефрита. CD275 экспрессируют клетки эпителия дыхательных путей. Возможно, эти молекулы

могут участвовать в презентации антигена эпителиальными клетками, а также в активации Т-клеток памяти.

### CD276

**B7-Н3.** Член семейства B7. Костимулятор молекул B7 (B7.1, или CD80), действующий через молекулы семейства CD28 (CD28, CTLA4 и ICOS). Молекулярная масса 40–45 кДа. (+) — представлен на моноцитах. Его экспрессию на ДК могут индуцировать провоспалительные цитокины. Растворимые молекулы B7-Н3 человека соединяются с активированными Т-лимфоцитами и костимулируют их пролиферацию и выработку этими клетками преимущественно ИФН $\gamma$ . B7-Н3 экспрессируют клетки назального эпителия. Они могут через этот рецептор взаимодействовать с активированными назальными Т-лимфоцитами.

### CD277

**BTN3A1** (*Butyrophilin, subfamily 3, member A1*). Член суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 56 кДа. Присутствует на лимфоцитах, моноцитах. Участвует в активации Т-лимфоцитов.

### CD278

**ICOS** (*Inducible T-cell Co-Stimulator*). Белок семейства рецепторов CD28 и CTLA4. Молекулярная масса 56 кДа. Играет важную роль в межклеточной передаче сигналов, иммунном ответе и регуляции пролиферации клеток. Уровень ICOS повышается на Т-клетках человека после стимуляции с модуляцией выработки Th1- и Th2-цитокинов. Усиливает костимулирующий эффект в отношении Т-клеток памяти. Экспрессия ICOS на активированных Т-хелперах (преимущественно Th2) может усиливать эффекторный Т-клеточный ответ в периферических тканях. Взаимодействие ICOSL–ICOS активно усиливает выработку ИЛ-10. Локальный иммунный ответ может модулироваться под влиянием ICOS на Т-клетках в суставах больных ревматоидным артритом.

### CD279

**PD-1** (*Programmed cell Death*). Поверхностный мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 55 кДа. Участвует в индукции толерантности лимфоцитов. Взаимодействует с CD274. Экспрессируется на активированных Т- и В-лимфоцитах, миелоидных клетках. PD-1 выявляют на Т-лимфоцитах, а его лиганд PD-L1 — на клетках эпителия при воспалении слюнных желёз у больных синдромом Шегрена. Полиморфизм гена, кодирующего PD-1, ассоциируется с чувствительностью к ревматоидному артриту.



**CD280**

**MRC2** (*Mannose Receptor C type 2*). Молекулярная масса 180 кДа. Семейство рецепторов маннозы включает: маннозный рецептор, рецептор М-типа фосфолипазы A<sub>2</sub>. CD280 не функционирует в качестве фагоцитарного рецептора *in vitro*. CD280 играет важную физиологическую роль в деградации и ремодулировании внеклеточного матрикса в процессе развития тканей и гомеостаза. Вызывая дисбаланс метаболизма коллагена, CD280 может участвовать в развитии патологических процессов, таких, как воспаление, фиброз и метастазирование опухоли.

**CD281**

**TLR1** (*Toll-Like Receptor 1*). Молекулярная масса 90 кДа. Член семейства Toll-подобных рецепторов, играющих главную роль в распознавании патогенов и активации врождённого иммунитета. Реагирует с бактериальным липопротеином.

**CD282**

**TLR2** (*Toll-Like Receptor 2*). Молекулярная масса 85 кДа. Член семейства Toll-подобных рецепторов. Реагирует с пептидогликаном. Экспрессируется, преимущественно, лейкоцитами периферической крови и опосредует ответ на грамположительные бактерии и грибы через стимуляцию NF-κB.

**CD283**

**TLR3** (*Toll-Like Receptor 3*). Молекулярная масса 100 кДа. Член семейства Toll-подобных рецепторов. В большом количестве представлен в плаценте, поджелудочной железе и на миелоидных ДК. Распознаёт двуцепочечную РНК, ассоциированную с вирусной инфекцией. Вызывает активацию NF-κB и выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов типа I. Может участвовать в противовирусной защите.

**CD284**

**TLR4** (*Toll-Like Receptor 4*). Молекулярная масса 85 кДа. Член семейства Toll-подобных рецепторов. Экспрессируется преимущественно на клетках плаценты и незрелых миелоидных ДК. Связывает ЛПС, присутствующий у большинства грамотрицательных бактерий. Мутации гена обуславливают различия по отвечаемости на ЛПС.

**CD286**

**TLR6** (*Toll-Like Receptor 6*). Член семейства Toll-подобных рецепторов. Функционально димеризуется с TLR2 для реализации клеточного ответа на бактериальные липопротеины.

**CD288**

**TLR8** (*Toll-Like Receptor 8*). Член семейства Toll-подобных рецепторов. Экспрессируется преимущественно лейкоцитами лёгких и периферической крови. Взаимодействует с пареховирусом человека типа I и активирует сигналы, приводящие к выработке провоспалительных молекул.

**CD289**

**TLR9** (*Toll-Like Receptor 9*). Молекулярная масса 115–120 кДа. Член семейства Toll-подобных рецепторов. Экспрессируется преимущественно в тканях, обогащённых иммунными клетками (селезёнка, лимфатические узлы, костный мозг), а также на лейкоцитах периферической крови. Лиганд — неметилованные CpG олигонуклеотиды бактериальной ДНК. CpG стимулирует экспрессию TLR9 на В-клетках.

**CD290**

**TLR10** (*Toll-Like Receptor 10*). Член семейства Toll-подобных рецепторов. N-гликозилированный белок. Высокоэкспрессирован на клетках в селезёнке, лимфатических узлах, тимусе, лёгких. Выявляют на В-клетках периферической крови, плазмоцитоидных ДК миндалин. Генетические варианты TLR10 связаны с риском развития бронхиальной астмы.

**CD292**

**BMPR1A** (*Bone Morphogenetic Protein Receptor, type 1A*). Молекулярная масса 50–58 кДа. Рецептор белка, участвующего в остеогенезе (BMP). Принадлежит к семейству трансмембранных серин-треониновых киназ, включающих рецепторы типа I (BMPR1A и BMPR2A) и типа II (BMPR2). Тесно связаны с рецепторами активина (ACVR1 и ACVR2). Лигандами CD292 служат члены суперсемейства ТФРβ. Поверхностная экспрессия и интернализации BMPR1A нарушены у больных прогрессирующей фиброзной остеодисплазией (болезнь Лихтейнштайна–Брайцева). У эмбрионов и взрослых людей CD292 высоко и специфически экспрессируется всеми клетками ганглиев нервной системы кишечника. Генетические мутации зародышевой линии в BMPR1A выявляют у некоторых больных юношеским полипозом и больных болезнью Коудена.

**CDw293**

**BMPR1B** (*Bone Morphogenetic Protein Receptor, type 1B*) (см. CD292). CDw293 член семейства трансмембранных серин-треониновых киназ. Молекулярная масса 50–58 кДа. Лиганды CDw293 — белки, участвующие в остеогенезе (BMP), входящие в суперсемейство фактора некроза

опухоли  $\beta$ . BMP вовлекаются в эндохондриальное образование кости и в эмбриогенез. Через BMPR1B опосредуется апоптоз остеобластных клеток, независимо от их дифференцировки. Мутации гена, кодирующего CDw293, ассоциированы с первичной лёгочной гипертензией.

### CD294

**GPR44** (*G Protein-Coupled Receptor 44*). Член семейства рецепторов, соединённых с белком G. Интегральный мембранный белок, содержащий 7 трансмембранных доменов. Молекулярная масса 55–70 кДа. CD294 в качестве хемоаттрактантного рецептора простагландина D2 опосредует его провоспалительное действие. Провоспалительные эффекты CD294 связаны с привлечением эозинофилов и Th2-клеток в очаг воспаления. Присутствует на базофилах, эозинофилах. Селективно экспрессируется на Th2-, но не Th1-лимфоцитах. При атопическом дерматите увеличивается количество CD4<sup>+</sup> CD294<sup>+</sup> Th2-клеток. Характерна ассоциация генетических вариантов CD294 с бронхиальной астмой.

### CD295

**LEPR** (*Leptin Receptor*). Молекулярная масса 130–150 кДа. Лиганд CD295 — гормон лептин, участвующий в контроле состояния сытости, расхода энергии, потребления пищи и ряда репродуктивных процессов. Лептин регулирует пролиферативную и антиапоптотическую активность многих типов клеток, включая Т-лимфоциты; стимулирует макрофаги и нейтрофилы в процессе воспаления. Через CD295 лептин замедляет апоптоз зрелых нейтрофилов *in vitro*. (+) — CD295 выявляют на поверхности клеток многих тканей: в мозге, плаценте, поджелудочной железе, надпочечниках, печени, сердце, лёгких, на гемопоэтических клетках, а также на опухолевых клетках (рак лёгких, желудка, эндометрия, молочной железы, на лейкозных клетках). Тромбоциты рассматривают как главный источник лептиновых рецепторов в циркуляции.

### CD296

**ART1** (*ADP-Ribosyl Transferase 1*). Молекулярная масса 37 кДа. АДФ-рибозилтрансфераза катализирует рибозилирование АДФ на остатке аргинина в белке. Аргининспецифические моно-АДФ-рибозилтрансферазы опосредуют модификацию белков на посттрансляционной стадии. ART1 локализуется на поверхности клеток многих тканей, включая лейкоциты, и прикреплен к мембране через GPI-якорь. CD296 участвует в контроле цитолитической активности, пролиферации и межклеточной адгезии ЦТЛ. На поверхности нейтрофилов человека ART1 участвует в реализации их каталитической активности.

**CD297**

**ART4** (*ADP-RibosylTransferase 4*) антиген группы крови Dombrock. Моно-АДФ-рибозилтрансфераза типа 4 относится к семейству эктоферментов, катализирующих перенос АДФ-рибозы из  $\text{NAD}^+$  в намеченный белок. Молекулярная масса 38 кДа. Антиген группы крови Dombrock локализуется на геномном продукте, заякоренном через GPI на мембране эритроцита. Аллельные варианты CD297 могут быть связаны с трансфузионными осложнениями.

**CD298**

**ATP1B3** (*ATPase, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting, Beta 3 polypeptide*). Молекулярная масса 50–60 кДа. CD298 является одной из бета-субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы, интегрального мембранного белка, ответственного за установление и поддержание электрохимического градиента ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , проникающих через плазматическую мембрану, что важно для электрической возбудимости нервов и мышц.

**CD299**

**CLEC4M** (*C-type Lectin domain family 4 member M*). Интегральный мембранный белок типа II на 77% идентичный CD209. Молекулярная масса 45 кДа. Участвует в распознавании разных гликопротеинов через лектиновый домен, опосредующий узнавание углеводов. CD299 выявляют в клетках слизистых оболочек влагалища и прямой кишки. CD299 рассматривают как кофактор в половом пути трансмиссии ВИЧ-1. Опосредует проникновение в клетки вируса Эбола.

**CD300a**

**CMRF35H**. Член суперсемейства иммуноглобулинов с одним V-подобным иммуноглобулиновым доменом. В цитоплазматическом домене содержит ITIM. Молекулярная масса 60 кДа. Обладает свойством иммунорегуляторных сигнальных молекул. Присутствует преимущественно на миелоидных клетках (моноциты, нейтрофилы), а также на некоторых Т- и В-клетках.

**CD300c**

**CMRF35A**. Лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор. Так же как CD300a — член семейства иммунорегуляторных сигнальных молекул, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа. Экспрессирован на моноцитах, нейтрофилах, некоторых Т- и В-лимфоцитах.

**CD300e**

**CMRF35L1.** Экспрессирован на моноцитах, макрофагах.

**CD301**

**CLEC10A** (*C-type Lectin domain family 10, member A*). Молекулярная масса 38 кДа. Член суперсемейства молекул с доменом, подобным лектину С-типа. Трансмембранный белок типа II функционирует как поверхностный клеточный антиген, в частности, на макрофагах. Участвует в адгезии, межклеточной передаче сигналов, в воспалительном и иммунном ответах. Может связывать Т-независимые антигены.

**CD302**

**DCL-1.** Трансмембранный лектин С-типа I. DCL-1 — необычный лектиновый рецептор, важный не только для эндоцитоза и фагоцитоза, но и для адгезии и миграции клеток. В качестве фузионного белка с DEC-205 (CD205) экспрессируется на линиях клеток Березовского—Штенберга, имеющих многие характеристики АПК и связанных с развитием классической лимфомы Ходжкина. Молекулярная масса 30 кДа. В норме экспрессируется на моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и ДК.

**CD303**

**CLEC4C** (*C-type Lectin domain family 4, member C*) (см. CD301). Молекулярная масса 38 кДа. Трансмембранный белок типа II может играть роль в реализации функций ДК (в частности, плазмитоидных ДК). Подавляет синтез ИФН $\alpha$  этими клетками.

**CD304**

**NRP1** (*NeuRoPilin 1* — нейронный рецептор). Молекулярная масса 140 кДа. Связанный с клеточной мембраной корецептор тирозинкиназного рецептора (VEGFR2) для членов семейств фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF; мощный медиатор проницаемости эндотелия, хемотаксиса и пролиферации) и семафорина. Многофункциональный рецептор, участвующий в ангиогенезе, росте аксонов, а также выживаемости, миграции и инвазии клеток. Нейронный рецептор CD304 экспрессируется ДК и покоящимися Т-клетками человека. Высокий уровень CD304 на клетках многих опухолей усиливает ангиогенез. Сверхэкспрессия гена NRP1 коррелирует с плохим прогнозом глиомы человека.

**CD305**

**LAIR-1** (*Leukocyte-Associated Ig-like Receptor 1*). Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и семейству ингибиторных рецепторов,

ассоциированных с лейкоцитами. Молекулярная масса 40 кДа. Особенность LAIR-1 — широкая представленность в иммунной системе и неспособность распознавать молекулы МНС-I. CD305 экспрессирован на большинстве периферических мононуклеарных клеток, включая NK-клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, моноциты, ДК, а также тимоциты. Плотность экспрессии CD305 непосредственно связана с подавлением функций Т-лимфоцитов человека, включая цитотоксичность, пролиферацию, выработку цитокинов. Хроническая с обострениями инфекция вирусом Эпштейна–Барр ассоциируется с низкой экспрессией LAIR-1 на NK-клетках.

### CD306

**LAIR-2** (*Leukocyte-Associated Ig-like Receptor 2*). Сходен с LAIR-1. Экспрессирован на мононуклеарных лейкоцитах и обладает свойствами ингибиторного рецептора.

### CD307

**FCRL5** (*Fc Receptor-Like 5*). Молекулярная масса 100 кДа. CD307 участвует в клеточной дифференцировке, иммунном ответе и, возможно, в развитии В-клеточных опухолей.

### CD309

**VEGFR2/KDR** [*Kinase insert Domain Receptor (a type III receptor tyrosine kinase)*]. Рецептор — тирозинкиназа. Один из рецепторов для важного ангиогенного цитокина VEGF (сосудистый пермеабилзирующий фактор). Молекулярная масса 230 кДа. CD309 присутствует на плазматической мембране, эндосомах и окооядерной области клеток эндотелия и колокализуется с передающей сигнал ГТФазой, вовлекаемой в эндцитоз рецептора. В ответ на связывание лиганда тирозинкиназный домен VEGFR2 проводит внутрь клетки сигналы, ответственные за митогенное действие, хемотаксис, клеточную проницаемость и выживаемость сосудиного эндотелия. Экспрессия CD309 играет важную роль в ангиогенезе, в том числе саркомы Капоши, связанной с синдромом приобретённого иммунодефицита.

### CD312

**EMR2** (*Egf-like module containing, Mucin-like, hormone Receptor-like 2*). Принадлежит к классу В семейства спаниновых трансмембранных рецепторов, 7-кратно пронизывающих клеточную мембрану (TM7). Молекулярная масса 90 кДа. Экспрессируется преимущественно миелоидными клетками, а также гладкомышечными клетками. CD312 опо-

средуют межклеточное прилипание через лиганд хондроитинсульфат из группы глюкозаминогликанов.

### CD314

**KLRK1** (*Killer cell Lectin-like Receptor subfamily K, member 1*). Молекулярная масса 42 кДа. В качестве активационного рецептора экспрессируется на всех НК-клетках,  $\gamma\delta$ T-клетках и на большинстве CD8<sup>+</sup> T-клеток. CD314 принадлежит к семейству молекул NKG2, экспрессируемых, главным образом, НК-клетками и представленных трансмембранными белками с характерным типом II мембранной ориентации (внеклеточный С-конец) и с зависимым от кальция С-типом лектиновым доменом. В ответ на инфицирование цитомегаловирусом человека фибробласты экспрессируют лиганды NKG2D и становятся чувствительными к лизису НК-клетками.

### CD315

**PTGFRN** (*Prostaglandin F2a Receptor Negative regulator*). Молекулярная масса 135 кДа. Регуляторный белок рецептора простагландина F2 $\alpha$ . Поверхностный белок суперсемейства иммуноглобулинов, включающий 6 внеклеточных иммуноглобулиновых доменов. С высокой специфичностью и стехиометричностью ассоциирует с CD81 или с CD81 и CD9 (комплекс CD81–CD9–FPRP), но не с интегринами или другими TM4SF-белками. PTGFRN взаимодействует с рецептором простагландина F2 $\alpha$  и, возможно, с другими 7-кратно пронизывающими мембрану трансмембранными рецепторами, что приводит к снижению способности данных рецепторов связывать лиганд.

### CD316

Предыдущее название CD81P3. **IGSF8** (*Immunoglobulin SuperFamily, member 8*). **PGRL** (*Prostaglandin regulatory-like*) / (OMIM 606644; 1q23.1). Молекулярная масса 63 кДа. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Ассоциируется с тетраспанинами CD9, CD81 и CD82, образуя сеть молекулярных взаимодействий — тетраспаниновую паутину. (+) — на поверхности свежевыделенных гепатоцитов в связи с CD81, на большинстве В- и Т-лимфоцитов, НК-клеток. CD316 образует высокостехиометрический комплекс с CD82 и участвует в подавлении миграции раковых клеток, опосредованном через CD82.

### CD317

**BST2** (*Bone marrow Stromal cell antigen 2*). Костномозговые стромальные клетки вовлекаются в развитие и рост В-лимфоцитов. Играет роль в развитии пре-В-клеток и в патогенезе ревматоидного артрита.

**CD318**

**CDCP1** (*CUB Domain Containing Protein 1*). Молекулярная масса 140 кДа. Под влиянием плазмина (сывороточная протеаза) и при адгезии происходит конверсия gp140 в p80. Фосфорилирование gp140 и p80 опосредуется через Src-семейство киназ на тирозиновых остатках, в частности, в эпидермальных ранах. Присутствует на поверхности метастазирующих клеток рака толстой кишки, лёгких, грудной железы, на лейкозных бластных клетках (преимущественно CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> миелолейкозных бластах), гемопоэтических стволовых клетках, негемопоэтических клетках с фенотипом стволовых и родоначальных (мезенхимальные стволовые клетки, нервные родоначальные клетки). Экспрессируется эпителиальными клетками нормальной толстой кишки.

**CD319**

**SLAMF7** (*SLAM Family member 7*). Молекулярная масса 66 кДа. Участвует в регуляции адгезии лимфоцитов. Экспрессируется активированными NK-клетками, цитотоксическими лимфоцитами, активированными В-клетками, зрелыми ДК. CRACC является аутолигандом, и гомофильное взаимодействие CRACC регулирует цитолитическую активность NK-клеток.

**CD320**

**8D6A**. Белок массой 30 кДа, присутствующий на ФДК, блокада которого приводит к нарушению костимулирующей функции в отношении В-лимфоцитов.

**CD321**

**F11R** (*F11 Receptor*). Белок суперсемейства иммуноглобулинов. Молекулярная масса 32–35 кДа. Участвует в трансмиграции мононуклеарных клеток через стенки сосудов в очаги воспаления. Локализуется в области межклеточного контакта покоящихся эндотелиальных клеток. При обработке основным фактором роста фибробластов (bFGF) перемещается на клеточную поверхность.

**CD322**

**JAM2** (*Junctional Adhesion Molecule 2*). JAM2 локализуется в области тесного контакта между клетками высокого эндотелия в лимфоидных органах, где лимфоциты постоянно покидают кровоток (трансмиграция). Присутствует также на эндотелии артериол и вокруг воспалительных и опухолевых очагов. Действует как адгезивный лиганд для взаимодействия между многими иммунными клетками и может играть роль в хоминге лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы.



**CD324**

**CDH1** (*Cadherin 1*). Молекулярная масса 120 кДа. CD324 классическая молекула из суперсемейства кадгеринов. Лиганд — CD103. E-кадгерин играет роль в развитии опухолей и их метастазировании. Мутации *CDH1* гена коррелируют с раком желудка, молочной железы, толстой кишки, щитовидной железы, яичников и др. Снижение экспрессии и функции CDH1 делает вклад в прогрессирование рака, усиливая пролиферацию, инвазию и/или метастазирование. Распределение E-кадгерина в клетках эмбриона человека зависит от стадии развития. Белок Vpг ВИЧ-1 повышает экспрессию кадгерина на клетках-мишенях. Адгезивные механизмы, опосредованные через E-кадгерин, участвуют во взаимодействии сперматозоида с оболочкой яйцеклетки.

**CD325**

**CDH2** (*Cadherin 2, type 1*). Молекулярная масса 140 кДа. N-кадгерин — трансмембранный гликопротеин. CD325 участвует в процессе гастрюляции и нужен для установления левоправой асимметрии. В центральной нервной системе участвует в адгезии синапсов, пре- и постсинапсов. N-кадгерин усиливает клеточную подвижность и инвазивность, играет ключевую роль в миграции клеток меланомы через эндотелий сосудов, вовлекается в прогрессирование первичного рака толстой кишки, участвует в контроле выживаемости поверхностных эпителиальных клеток яичников человека.

**CD326**

**TACSTD1** (*Tumor-Associated Calcium Signal Transducer 1*). Трансмембранный гликопротеин. Молекулярная масса 30–40 кДа. Ассоциирован с доброкачественной и опухолевой пролиферацией. Экспрессируется на поверхности большинства нормальных клеток аденоматозного и простого эпителия, клетках желудочно-кишечных карцином и вовлекается в гомофильную адгезию на базолатеральной мембране. CD326 рассматривают как мишень для иммунотерапии карцином человека.

**CD327**

**SIGLEC6** (*Sialic acid binding Ig-like Lectin 6*). Член суперсемейства иммуноглобулинов (подсемейство сиалоадгезинов). Участвует в межклеточной адгезии. Экспрессирован на наружной мембране клеток и способен связывать расположенные на клетках-партнёрах сиаловые кислоты, входящие в состав гликопротеинов и гликолипидов. Имеет цитоплазматический тирозиновый ингибиторный мотив ITIM (*Immunoglobulin receptor family Tyrosine-based Inhibitory Motif*). Высокий уровень экспрессии

CD327 выявляют в цито- и синцитиотрофобластах плаценты человека. Умеренная экспрессия белка характерна в селезёнке, лейкоцитах периферической крови (почти исключительно на В-клетках) и клетках тонкой кишки. Участвует в регуляции сывороточного уровня лептина.

### CD328

**SIGLEC7** (*Sialic acid binding Ig-like Lectin 7*). Молекулярная масса 75 кДа. SIGLEC7 и SIGLEC9 являются связанными с CD33-ингибирующими рецепторами NK-клеток. SIGLEC7 как ингибирующий рецептор, связывающий сиаловые кислоты, экспрессируется NK-клетками (преимущественно), субпопуляциями периферических Т-клеток (CD8<sup>+</sup> Т-клетки), моноцитами (слабо).

### CD329

**SIGLEC9** (*Sialic acid binding Ig-like Lectin 9*) (см. CD328). Молекулярная масса 50 кДа. Молекула адгезии. Играет роль ингибирующего рецептора за счёт наличия цитоплазматического тирозинового ингибиторного мотива ИТМ. Связывание сиаловых кислот приводит к подавлению активности естественных киллеров, снижению передачи сигнала с Т-клеточного рецептора, а в случае нейтрофилов, находящихся в очаге воспаления, — к индукции апоптоза. В макрофагах связывание SIGLEC9 усиливает образование ИЛ-10 и понижает ФНО $\alpha$ . SIGLEC9 экспрессирован в больших количествах на моноцитах и нейтрофилах и в меньшей степени на естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах. Провоспалительные цитокины повышают уровень CD329 на нормальных нейтрофилах. У больных острым септическим шоком или ревматоидным артритом на нейтрофилах экспрессия SIGLEC9 повышена.

### CD331

**FGFR1** (*Fibroblast Growth Factor Receptor 1*). Молекулярная масса 130 кДа. CD331 — член семейства FGFR. Рецептор для факторов роста фибробластов (FGF). FGFR1 экспрессируется ранними предшественниками гемопоэтических и эндотелиальных клеток, а также субпопуляциями клеток эндотелия в сосудах опухолей. CD331 критичен для гемопоэза, но не ангиогенеза. Приблизительно 5% CD34<sup>+</sup> клеток, выделенных из костного мозга, пуповинной крови и мобилизованных в периферической крови, экспрессируют FGFR1. Мутация гена, кодирующего CD331, приводит к развитию синдрома Пфейффера (острое доброкачественное вирусное заболевание с поражением лимфоидной ткани, генерализованное или регионарное увеличение лимфатических узлов).

**CD332**

**FGFR2** (*Fibroblast Growth Factor Receptor 2*) (см. CD331). Молекулярная масса 115–135 кДа. FGFR2 — высокоаффинный рецептор для кислого и основного фактора роста фибробластов (FGF) и фактора роста кератиноцитов (KGF). Амплификация гена, кодирующего FGFR2, ассоциирована со многими типами опухолей. FGFR2 играет важную роль в регуляции передачи сигналов в остеобластах, участвуя в нормальной оссификации черепа у человека. Активация FGFR2 снижает присоединение остеобластов к фибронектину, приводит к индукции апоптоза остеобластов. Мутации гена CD332 ассоциированы со многими синдромами преждевременного зарастания швов черепа и костной мальформации.

**CD333**

**FGFR3** (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*) (см. CD331). Молекулярная масса 115–135 кДа. Член семейства FGFR. Связывает кислый и основной фактор роста фибробластов, участвует в развитии и сохранении костной ткани. Мутации гена CD333 приводят к преждевременному сращению швов черепа, разнообразным типам костной дисплазии (ахондроплазии и танатофорической дисплазии). Мутация гена, кодирующего FGFR3, влияет на развитие, но не на прогрессирование рака мочевого пузыря. Повышенная экспрессия FGFR3 может играть важную канцерогенную роль в печени.

**CD334**

**FGFR4** (см. CD331). Молекулярная масса 110 кДа. Взаимодействует преимущественно с кислым фактором роста фибробластов (FGF). Повышена экспрессия на опухолях женской половой сферы. Участвует в развитии рака молочной железы и яичников. Аллель *Arg388* гена, кодирующего FGFR4, ассоциирован с повышением частоты и клинической агрессивности рака простаты.

**CD335**

**NCR1** (*Natural Cytotoxicity triggering Receptor 1*). Молекулярная масса 46 кДа. Член семейства рецепторов естественной цитотоксичности (NCR). Экспрессируются почти исключительно NK-клетками и выполняют функцию главных активирующих рецепторов. Плотность NCR на NK-клетках коррелирует с цитолитической активностью против опухолевых клеток. Связывание NCR с предполагаемым лигандом опухолевых клеток может запускать апоптоз NK-лимфоцитов. NKp46-рецепторы участвуют в клеточно-опосредованном лизисе клеток, инфи-

цированных внутриклеточными патогенами. Ослабление этой функции ассоциируется с тяжёлыми проявлениями инфекционных заболеваний.

### CD336

**NCR2** (*Natural Cytotoxicity triggering Receptor 2*) (см. CD335). Молекулярная масса 44 кДа. Член семейства рецепторов естественной цитотоксичности (NCR), важных для распознавания опухолевых клеток-мишеней. Экспрессируется только на активированных НК-клетках человека. CD336 существенен не только для противоопухолевой защиты, но и участвует в «самоубийстве» НК-клеток.

### CD337

**NCR3** (*Natural Cytotoxicity triggering Receptor 3*) (см. CD335). Молекулярная масса 30 кДа. Экспрессируется на субпопуляции НК-клеток периферической крови человека и вовлекается в киллинг опухолевых клеток НК-лимфоцитами. Участвует в запуске активации НК-клеток при взаимодействии со стромальными клетками костного мозга *in vitro*. Опосредованная через НК-клетки индукция созревания ДК зависит от CD337. Уровень CD337 в крови и синовиальной жидкости возрастает у больных ревматоидным артритом и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса в синовии.

### CD338

**ABCG2** [*ATP-Binding Cassette, sub-family G (WHITE), member 2*]. Мембранный белок суперсемейства транспортёров АТФ-связывающих каскад (ABC — *ATP-binding cassette*). Молекулярная масса 72 кДа. CD338 экспрессируется в большом количестве на синцитиотрофобластах плаценты, на апикальной мембране эпителия тонкой кишки, на мембране канальцев печени и на клетках эндотелия микрососудов мозга человека. CD338 экспрессируется и функционирует как транспортёр в мозге; выявлен на многих стволовых клетках и может защищать их от экзогенных и эндогенных токсинов; защищает развивающийся плод от воздействия потенциально токсичных ксенобиотиков. Повышенная экспрессия CD338 ассоциируется с высокими уровнями устойчивости ко многим противораковым агентам, включая антрациклины, митоксантрон и камптотецины, повышая выведение лекарственных средств. Взаимодействует с гемом и другими порфиринами, защищает клетки и/или ткани от накопления протопорфирина при гипоксии.

### CD339

**JAG1** [*Jagged 1 (Alagille syndrome)*]. «Зазубренный» белок типа I (JAG1). Аналог соответствующего белка дрозофил. Трансмембранный белковый

лиганд для эволюционно консервативного Notch1 рецептора. Молекулярная масса 150 кДа. JAG1 играет важную роль в гемопоэзе. Микроделеция гена JAG1 (*20p12*) приводит к развитию синдрома Алажиля (артериопечёночная дисплазия, синдром Алажиля–Ватсона) — генетического заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу.

- Семейство Notch гетеродимерных трансмембранных белков играет интегральную роль в судьбе клеток, положительно или отрицательно влияя на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. У человека выявлены 4 Notch-рецептора — Notch1, Notch2, Notch3 и Notch4. Notch1 состоит из внеклеточного домена с 36 повторами, подобными эпидермальному фактору роста, одного трансмембранного домена и внутриклеточного домена, состоящего из молекулы, ассоциированной с RBP-ЖК, акрилиновых доменов и региона, обогащённого последовательностью пролин-глутамат-серин-треонин. Известно несколько лигандов Notch-рецепторов: Delta-1, Delta-2, Delta-3, Delta-4, гомологичные Delta дрозофил, и Jagged-1, Jagged-2, гомологичные Serrate дрозофил. При связывании лигандами Notch-рецепторы протеолитически расщепляются, при этом освобождается внутриклеточный домен Notch (NICD), который перемещается в ядро и активирует гены-мишени. Notch-рецепторы, экспрессируемые на гемопоэтических стволовых клетках, взаимодействуют с лигандами на костномозговых стромальных клетках и контролируют развитие и дифференцировку Т-лимфоцитов. Дефицит и мутации Notch-рецепторов и лигандов приводят к тяжёлым дефектам внутриутробного развития мышей.

Notch-рецепторы и их лиганд JAG1 с высокой частотой присутствуют на культивируемых и первичных клетках множественной миеломы и глиомы человека. Мутация гена *Jag1* приводит к развитию аутосомно-доминантного синдрома Алажиля, характеризующегося пятью главными симптомами: холестазом, деформацией позвоночника, дефектами сердца, глаз и лица, а также хронической почечной недостаточностью и гипертензией.

### CD340

**ERBB2** (*v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*). Член тирозинкиназного семейства рецепторов типа III. Повышенную экспрессию CD340 выявляют при многих формах рака, включая рак молочной железы и яичника. Она коррелирует с плохим прогнозом. CD340 рассматривают как биомаркер и мишень для иммунотерапии рака.

**CD344**

**FZD4** [*Frizzled homolog 4 (Drosophila)*]. Аналог соответствующего белка дрозофилы (*D. melanogaster*). Относится к семейству (FZD1-10) белка «завивки» (*frizzled*). Большинство рецепторов *frizzled* соединены с  $\beta$ -катениновым сигнальным путём. FZD4 играет важную роль в ангиогенезе сетчатки. Мутации в N- или C-концевых регионах *FZD4* ассоциируются с семейной аутосомно-доминантной экссудативной витреоретинопатией.

**CD349**

**FZD9** [*Frizzled homolog 9 (Drosophila)*]. Экспрессируется в мозге, в частности в гиппокампе. CD349 также выявлен в клетках рака желудка. В астроцитах человека FZD9 присутствует в микрососудах и опухолевых клетках. FZD9 — один из маркёров мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга.

**CD350**

**FZD10** (см. CD344). Большое количество мРНК FZD10 обнаружено в плаценте и тканях эмбриона: почках, лёгких и мозге. В мозге взрослых в большом количестве представлен в мозжечке. Обильно экспрессируется в культивируемых опухолевых клетках (рака шейки матки, толстой кишки и др.). FZD10 имеет 65,7% аминокислотную гомологию с FZD9. Усиление регуляции мРНК FZD10 в некоторых типах клеток человека может привести к канцерогенезу через активацию  $\beta$ -катенинового сигнального пути.

**CD351**

**FCAMR**, высокоаффинный Fc-рецептор к IgA, IgM. (+) — T- и B-клетки, макрофаги/моноциты.

**CD352**

**SLAMF6, Ly108, NTB-A**. Трансмембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, принадлежащий к подсемейству CD2. Участвует в активации NK-клеток. (+) — дендритные, T-, B-, NK-клетки, макрофаги/моноциты, гранулоциты.

**CD353**

**SLAMF8, BLAME**. Присутствует на B-клетках и на макрофагах/моноцитах. Играет роль в дифференцировке B-лимфоцитов и модуляции сигнала с BCR.

**CD354**

**TREM1**. Поверхностный рецептор, активация которого вызывает выброс клетками провоспалительных хемокинов и цитокинов. (+) — дендритные, Т-, В-, НК-клетки, макрофаги/моноциты, гранулоциты.

**CD355**

**CR1AM**, цитотоксическая и регуляторная молекула Т-клетки. Взаимодействие с **CADMI** приводит к усилению цитотоксичности и увеличению секреции ИФН $\gamma$ . (+) — Т-, В-, НК-клетки.

**CD357**

**TNFRSF18**, 18-й член суперсемейства рецепторов ФНО, **GITR**. Вовлечен во взаимодействия между активированными Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками. Участвует в активации NF- $\kappa$ B. (+) — дендритные, Т-, В-, НК-клетки, макрофаги/моноциты.

**CD358**

**TNFRSF21**, 21-й член суперсемейства рецепторов ФНО, рецептор **DR6** (от *Death Receptor*). Лигандом служит N-APP. Участвует в активации NF- $\kappa$ B и индукции апоптоза. (+) — Т-, В-клетки, макрофаги/моноциты.

**CD359**

**PI16**. Ингибитор сериновых протеаз. Присутствует на Т-клетках.

**CD360**

**IL21R**. Гетеромеризуется с общей  $\gamma$ -субъединицей рецепторов интерлейкинов (**CD132**), (+) — дендритные, Т-, В-, НК-клетки, макрофаги/моноциты, гранулоциты.

**CD361**

**EVI2B** — сайт эктопической вирусной интеграции 2В. (+) — Т-, В-клетки, макрофаги/моноциты, гранулоциты.

**CD362**

**Syndecan-2**. Поверхностный протеогликан, содержащий гепарансульфат. Играет роль в регуляции пролиферации и адгезии. (+) — Т-, В-клетки, макрофаги/моноциты, гранулоциты, кератиноциты.

**CD363**

**S1PR1**, сфингозин-1-фосфатный рецептор 1. Рецепторы этого семейства передают сигнал внутрь клетки через G-белки. Активация этого рецептора вызывает адгезию клеток. (+) — Т-, В-, НК-клетки, эндотелий.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

- Авидность 111
- Адаптивный иммунитет 12
- Адгезия клеток 70
- Адрессин 71
- Активация комплемента 44
- Активная форма кислорода 55
- Аллелизм множественный 152
- Аллерген 103
- Аллоантиген 192
- Аллотип 107
- Аллотрансплантация 192
- Анафилатоксин 175
- Анергия клона 191
- Антиген 103
  - CD 16
  - главного комплекса гистосовместимости 151
  - лейкоцитарный человека 149
  - распознавание 14
  - связывание 110
  - тимуснезависимый 129
- Антигенная детерминанта 103, 111
- Антитело 103
- Апоптоз 18, 165
- Апоптосома 183
- Ареактивность 126
- Аутоантиген 103
- Аутоиммунный ответ 14
- Аутокиллер 187
- Аутокринный эффект цитокина 74
- Аффинность 111

### Б

- Базофил 175, 190
- Барьер гематотимический 26
- Белок
  - С4-связывающий 51
  - С-реактивный 34

- FADD 184
- G 99, 270
- MASP 49
- MCP 51
- MHC 151
- MX 62
- Ras 136
- TRADD 185
- TRAM 38
- TRIF 38
- кальмодулин 136
- кальциневрин 136
- липополисахаридсвязывающий 33
- сурфактанта лёгких 35
- Бляшка Пейерова 31
- Болезнь трансплантат против хозяина 166

### В

- Вакцина 102
- Воспаление 14
- Воспалительный цитокин 75
- Врожденный иммунитет 11
- Вторичный фолликул 28
- Второй сигнал 67

### Г

- Гемопозитический цитокин 75
- Генетический полиморфизм MHC 152
- Гены
  - главного комплекса гистосовместимости 150
  - иммуноглобулинов 111
  - Т-клеточного рецептора 134
- Гепарин 175
- Гепатоцит 30
- Герминативный центр 28
- Гипервариабельный участок 109
- Гипермутация 117



- Гиперчувствительность  
– замедленного типа 179  
– немедленного типа 174  
Гистамин 164, 176  
Главный комплекс  
гистосовместимости 149  
Глюкокортикоид 195  
Гранзим 18  
Гуморальный иммунитет 167
- Д**  
Двойное распознавание 69  
Делеция клона 126, 191  
Дефензин 57  
Диацилглицерин 136  
Домен иммуноглобулиновый 109
- Е**  
Естественный киллер 20, 41
- З**  
Зародышевый центр 28
- И**  
Идиотип 107  
Изотип  
– иммуноглобулина 106  
– переключение 119  
Иммунитет 11  
– адаптивный 66  
– врождённый 33  
– протективный 101  
Иммунная  
– память/*b* 101  
– толерантность 191  
Иммунное отклонение 165  
Иммунный ответ 12  
Иммуноген 103  
Иммуногенез 126  
Иммуноглобулин 105  
– CDR 109  
– FWR 110  
– структура 109
- Иммунология 11  
Иммунорегуляторный цитокин 76  
Иммunosuppressorный цитокин 77  
Ингибитор C1 50  
Индурация 180  
Инозитолтрифосфат 136  
Интегрин 71  
Интерлейкин  
– ИЛ-4 164, 187, 190  
– ИЛ-5 164  
– ИЛ-10 190  
– ИЛ-13 187  
Интерферон I типа 59
- К**  
Кальмодулин 136  
Кальциневрин 136  
Каркасная область 110  
Каскад  
– киназ 38  
– комплемента 43  
Каспаза 183  
Киназа  
– Fyn 137  
– IP3 136  
– IκB 37  
– Jaks 96  
– Lck 137  
– MAP 38, 137  
– P1 62  
– PI3K 136  
– Src 136  
– ZAP-70 136  
Кислорода активная форма 55  
Кислородный взрыв 55  
Класс иммуноглобулина 106  
Кластеризация рецепторов 135  
Клетка  
– В 18, 101  
– В1 127  
– В2 124  
– В активация 121  
– В дифференцировка 122

- В маргинальной зоны 129
- М 16
- NK 20, 41
- NKT 146, 187
- Т 16, 101
- Т CD4<sup>+</sup> 141
- Т CD8<sup>+</sup> 141
- Th0 142
- Th01 143, 187
- Th2 143
- Th17 143
- Т дифференцировка 139
- Т регуляторная 143
- Т-хелпер 142
- антигенпрезентирующая 16, 149
- В1 38
- γδТ 146
- дендритная 154
- звездчатая 30
- Ито 30
- Кахаля 227
- Кулфера 30
- Лангерганса 16
- лимфоидный предшественник 124
- нянька 25
- памяти 18
- плазматическая 69, 101
- пре-В 125
- про-В 125
- тучная 174
- Т-хелпер 18
- Клеточный иммунитет 167
- Клон лимфоцитов 66
  - анергия 191
  - делеция 191
- Кодоминантность 152
- Кожа 23
- Кольцо лимфоидное Пирогова–  
Вальдейера 31
- Комплекс
  - CD3 133
  - МНС 149
  - гистосовместимости главные 149
  - корцепторный BCR 122
- Комплемент 43, 167
- Корцептор 67
  - CD8 и CD4 133
- Ксенотрансплантация 192
- Л**
- Лейкотриен 176
- Лектин маннозосвязывающий 34
- Лизосома 55
- Лимфатический узел 26
- Лимфоидная ткань слизистых  
оболочек 23
- Лимфотоксин 76
- Лимфоцит
  - В 18, 101
  - В1 127
  - В2 124
  - В активация 121
  - В дифференцировка 122
  - В маргинальной зоны 129
  - NK 20, 41
  - NKT 146, 187
  - Т 16, 101
  - Т CD4<sup>+</sup> 141
  - Т CD8<sup>+</sup> 141
  - Th0 142
  - Th1 143, 187
  - Th2 143
  - Th17 143
  - Т дифференцировка 139
  - Т регуляторный 143
  - Т-хелпер 142
  - Т цитотоксический 177
  - В1 38
  - внутриэпителиальный 32
  - γδТ 38, 146
  - эффекторный 69
- М**
- Макрофаг 53, 179, 190
- Медиатор
  - воспаления 76

- липидный 176
  - Миелоидная дендритная клетка** 155
  - Митохондриальный апоптоз** 183
  - Множественный аллелизм** 152
  - Мозг костный** 22
  - Мозговой тяж** 28
  - Молекула**
    - A1D 119
    - B7 55, 157
    - CD 16
    - CD1 154
    - CD2 26, 72, 104
    - CD3 41, 104, 137
    - CD4 16, 104, 134
    - CD5 123
    - CD7 140
    - CD8 18, 32, 104
    - CD11 155
    - CD11/CD18 73, 175
    - CD14 35, 54
    - CD16 187
    - CD19 41, 122
    - CD21 122
    - CD22 188
    - CD25 140
    - CD27 96
    - CD28 137, 138
    - CD29 73
    - CD30 96, 165, 182
    - CD34 73, 140
    - CD36 183
    - CD40 55, 96, 157
    - CD40L 179
    - CD44 101, 140, 175
    - CD45 101
    - CD49 73
    - CD50 73
    - CD54 73, 104
    - CD55 51
    - CD56 187
    - CD58 73, 101
    - CD59 51
    - CD62 73
    - CD64 55
    - CD66 52
    - CD79 120
    - CD80 104
    - CD81 122
    - CD85 156
    - CD95 96, 182
    - CD102 73
    - CD103 73
    - CD106 73, 104
    - CD115 54
    - CD117 104, 125
    - CD120 182
    - CD123 156
    - CD141 156
    - CD163 54
    - CD303 156
    - CD304 156
    - DAF 51
    - FADD 184
    - Fas 182
    - HLA 149
    - ICAM 52, 72
    - LFA 72
    - MHC 55, 151
    - PDGF 180
    - RAG 114
    - STAT 98
    - TAPA 122
    - TNFR 96
    - TNFRI 182
    - TRADD 185
    - VCAM 52
    - VLA 52, 72
  - главного комплекса гистосовместимости 151
  - Моноцит** 53
  - Мукозальная лимфоидная ткань** 23
- Н**
- Натуральный киллер** 41
  - Нейтрофил** 51, 190
  - Непродуктивная рекомбинация** 117

**О**

- Область FWR 110
- Олигоденилатсинтаза 62
- Опсонизация 167
- Опсонин 34
- Орган иммунной системы 23
- Острое отторжение 192
- Ответ
  - гуморальный 163
  - иммунный 12
  - иммунный супрессия 186
  - иммунный типа Th1 160
  - иммунный типа Th2 163
- Отек ангионевротический наследственный 50
- Отклонение иммунное 165
- Отсроченное отторжение 193
- Отторжение трансплантата 192

**П**

- Память иммунная 70, 101
- Паракринный эффект цитокина 74
- Пептид противомикробный 57
- Первичный фолликул 28
- Переключение изотипа 119
- Перфорин 18
- Печень 23, 29
- Плазматическая клетка 69
- Плазмоцитоидная дендритная клетка 156
- Подкласс иммуноглобулина 107
- Полиморфизм MHC 152
- Последовательность
  - ITAM 133
  - ITIM 188
- Презентация 68, 152
- Простагландин 176
- Пространство Диссе 30
- Протеосома 153
- Противовоспалительный цитокин 77
- Процессинг 68
- Пульпа 28

Путь MyD88-зависимый/  
независимый 37

**Р**

- Распознавание
    - антигена 14
    - двойное 69
  - Рекомбиназа 113
  - Рекомбинация 113
  - Рецептор
    - BCR 120
    - c-Kit 125
    - DR 182
    - Fc 55, 168
    - KIR 43, 188
    - MAFA 190
    - NOD 35
    - PIR-B 188
    - RIG-подобный 35
    - scavenger 54
    - TCR 131
    - Toll-подобный 35
    - антигенраспознающий В-клеток 120
    - антигенраспознающий редактирование 126
    - антигенраспознающий Т-клеток 131
    - гемопозитических цитокинов 96
    - для M-CSF 54
    - ингибирующий 188
    - интерферонов 96
    - комплемента 49, 54
    - паттернраспознающий 33
    - связывающий маннозу 54
    - фактора некроза опухоли 96, 182
    - хемокинов 99
  - Рецепторный апоптоз 183
- С**
- Сверхострое отторжение 192
  - Селезенка 28

Селектин 71, 215  
Селекция негативная 126  
Сенсибилизация 103  
Синапс иммунный 157  
Система  
– иммунная 11  
– комплемента 43  
– лимфоидная 21  
Смена изотипа 119  
Соматическая рекомбинация 113  
Специфичность 14  
Сродство антигена и антитела 111  
Суперантиген 153  
Супрессия иммунного ответа 181

## Т

Тельце Гассалья 26  
Тимоцит 26  
Тимус 25  
Ткань иммунопривилегированная 195  
Толерантность иммунная 14, 126  
Торможение иммунного ответа 181  
Трансплантация 192  
– законы 149  
– костного мозга 194  
– отторжение 192  
Тромбопоэтин 75  
Тучная клетка 174  
Тяж мозговой 28

## У

Узел лимфатический 26  
Участок CDR 109

## Ф

Фагоцитоз 51  
Фактор  
– AP-1 138  
– B 44  
– D 44  
– DAF 51  
– DAG 136

– G-CSF 75  
– GM-CSF 75  
– H 51  
– I 51  
– IRF3 38  
– M-CSF 75  
– MyD88 37  
– NFAT 136  
– NF-κB 138  
– Notch 268  
– P 44  
– активации тромбоцитов 177  
– врождённого иммунитета 62  
– гуморальный 24  
– колониестимулирующий 75  
– некроза опухоли 64, 96  
– роста трансформирующий 75  
– роста тромбоцитарный 180  
– стволовых клеток 75, 125  
– транскрипции AP-1 182  
– транскрипции NFAT 182  
– фон Виллебранда 211  
Фолдинг 153  
Фолликул 28  
Фосфолипаза C 136

## Х

Хелпер 18  
Хемокин 77

## Ц

Центр зародышевый  
(герминативный) 28  
Центробласт 127  
Цепь иммуноглобулина 109, 117  
Цитокин 74  
Цитотоксин 177  
Цитотоксический Т-лимфоцит 18  
Цитотоксичность антителозависимая 173

## Э

Эндокринный эффект цитокина 74  
Эндоцитоз 157

Эозинофил 173, 190  
Эпитоп 103, 111  
Эритропоэтин 75  
Эффект цитокина 74

Fab-фрагмент 109  
Fc-фрагмент 109