

ISSN 2686-9519



РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А. И. ГЕРЦЕНА
HERZEN STATE PEDAGOGICAL UNIVERSITY OF RUSSIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. А. И. ГЕРЦЕНА

АМУРСКИЙ ЗООЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
AMURIAN ZOOLOGICAL JOURNAL

Т. XVI, № 3 2024. ПРИЛОЖЕНИЕ
VOL. XVI, NO. 3 2024. SUPPLEMENT

Иммунитет брюхоногих и двустворчатых МОЛЛЮСКОВ

Immunity of gastropods and bivalves





1797

Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена

Herzen State Pedagogical University of Russia

ISSN 2686-9519 (online)

azjournal.ru

2024. Том XVI, № 3. Приложение

2024. Vol. XVI, no. 3. Supplement

<https://doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>

АМУРСКИЙ ЗООЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

AMURIAN ZOOLOGICAL JOURNAL

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77 – 74268,
выдано Роскомнадзором 09.11.2018

Рецензируемое научное издание

Журнал открытого доступа

Учрежден в 2009 году

Выходит 4 раза в год

Mass Media Registration Certificate EL No. FS 77 – 74268,
issued by Roskomnadzor on 9 November 2018

Peer-reviewed journal

Open Access

Published since 2009

4 issues per year

Редактор выпуска

В. В. Глупов (Новосибирск, Россия)

Issue Editor

Victor V. Glupov (Novosibirsk, Russia)

Редакционная коллегия

Главный редактор

А. Н. Стрельцов (Санкт-Петербург, Россия)

Ответственный секретарь

Е. А. Быкова (Санкт-Петербург, Россия)

И. Х. Алекперов (Баку, Азербайджан)

В. В. Аникин (Саратов, Россия)

М. Асади (Ардебиль, Иран)

Г. Л. Атаев (Санкт-Петербург, Россия)

А. А. Барбарич (Южно-Сахалинск, Россия)

Е. А. Беляев (Владивосток, Россия)

Л. Я. Боркин (Санкт-Петербург, Россия)

Н. Е. Вихрев (Москва, Россия)

Б. А. Воронов (Хабаровск, Россия)

Ю. Н. Глущенко (Владивосток, Россия)

О. Э. Костерин (Новосибирск, Россия)

П. Я. Лаврентьев (Акрон, США)

А. А. Легалов (Новосибирск, Россия)

А. С. Лелей (Владивосток, Россия)

Е. И. Маликова (Благовещенск, Россия)

Нго Суан Куанг (Хошимин, Вьетнам)

В. А. Нестеренко (Владивосток, Россия)

М. Г. Пономаренко (Владивосток, Россия)

Л. А. Прозорова (Владивосток, Россия)

М. Г. Сергеев (Новосибирск, Россия)

С. Ю. Синев (Санкт-Петербург, Россия)

Н. Такафуми (Киото, Япония)

И. В. Фефелов (Иркутск, Россия)

А. В. Чернышев (Владивосток, Россия)

Юмин Гуо (Пекин, КНР)

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена

191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

E-mail: izdat@herzen.spb.ru

Телефон: +7 (812) 312-17-41

Объем 96,3 Мб

Подписано к использованию 30.09.2024

При использовании любых фрагментов ссылка на «Амурский зоологический журнал» и на авторов материала обязательна.

Editor-in-chief

Alexandr N. Streltsov (St Petersburg, Russia)

Assistant Editor

Elizabeth A. Bykova (St Petersburg, Russia)

Ilham Kh. Alakbarov (Baku, Azerbaijan)

Vasiliy V. Anikin (Saratov, Russia)

Mohammad Asadi (Ardabil, Iran)

Gennady L. Ataev (St Petersburg, Russia)

Alexandr A. Barbarich (Южно-Сахалинск, Russia)

Evgeniy A. Belyaev (Vladivostok, Russia)

Lev Ya. Borkin (St Petersburg, Russia)

Nikita E. Vikhrev (Moscow, Russia)

Boris A. Voronov (Khabarovsk, Russia)

Yuri N. Gluschenko (Vladivostok, Russia)

Oleg E. Kosterin (Novosibirsk, Russia)

Peter Ya. Lavrentyev (Akron, USA)

Andrey A. Legalov (Novosibirsk, Russia)

Arkadiy S. Leley (Vladivostok, Russia)

Elena I. Malikova (Blagoveschensk, Russia)

Ngo Xuan Quang (Ho Chi Minh, Vietnam)

Vladimir A. Nesterenko (Vladivostok, Russia)

Margarita G. Ponomarenko (Vladivostok, Russia)

Larisa A. Prozorova (Vladivostok, Russia)

Mikhail G. Sergeev (Novosibirsk, Russia)

Sergei Yu. Sinev (St Petersburg, Russia)

Nakano Takafumi (Kyoto, Japan)

Igor V. Fefelov (Irkutsk, Russia)

Aleksei V. Chernyshov (Vladivostok, Russia)

Guo Yumin (Beijing, China)

Publishing house of Herzen State Pedagogical

University of Russia

48, Moika Emb., St Petersburg, Russia, 191186

E-mail: izdat@herzen.spb.ru

Phone: +7 (812) 312-17-41

Published at 30.09.2024

The contents of this journal may not be used in any way without a reference to the “Amurian Zoological Journal” and the author(s) of the material in question.



Санкт-Петербург, 2024

© Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена, 2024



<https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>
<https://zoobank.org/References/F784511F-C9FA-4CCF-8D4D-881B858AD679>

Монография

УДК 594, 576.895.122, 571.27

ИММУНИТЕТ БРЮХОНОГИХ И ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ

Г. А. Атаев[✉], Е. Е. Прохорова, А. С. Токмакова

Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. реки Мойки, д. 48,
191186, г. Санкт-Петербург, Россия

Сведения об авторах

Атаев Геннадий Леонидович
E-mail: ataev.gennady@gmail.com
SPIN-код: 6944-3950
Scopus Author ID: 6602555237
ResearcherID: Q-7655-2016
ORCID: 0000-0002-4740-2117

Прохорова Елена Евгеньевна
E-mail: elenne@mail.ru
SPIN-код: 9064-0306
Scopus Author ID: 36632856500
ResearcherID: J-7895-2016
ORCID: 0000-0002-4451-5124

Токмакова Арина Сергеевна
E-mail: arina.tokmakova@gmail.com
SPIN-код: 8976-2758
Scopus Author ID: 55623548000
ResearcherID: O-1711-2017
ORCID: 0000-0003-3202-4827

Аннотация. В последние десятилетия возрос интерес к исследованиям в области сравнительной иммунологии. Наиболее изучаемыми моделями среди беспозвоночных стали представители типов Моллюски и Членистоногие. В монографической статье выполнен сравнительно-иммунологический анализ защитных реакций брюхоногих и двустворчатых моллюсков: рассматриваются результаты современных исследований, а также основные гипотезы, объясняющие природу и механизмы иммунного ответа, разбираются как клеточные, так и гуморальные аспекты иммунных реакций. Ключевым звеном в обоих случаях признаются клетки гемолимфы, поэтому отдельно рассматриваются вопросы гемопоэза, клеточной дифференцировки и функциональной активности гемоцитов, включая их поведение при иммунизации моллюсков различными факторами. Особое внимание уделено анализу аналогичности иммунных реакций моллюсков и позвоночных животных. Обзор предназначен для зоологов, паразитологов, иммунологов, а также преподавателей и студентов биологических факультетов университетов.

Права: © Авторы (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Ключевые слова: моллюски, кровеносная система, гемоциты, гемопоэз, иммунные реакции, паразито-хозяйинные взаимоотношения

Для цитирования: Атаев, Г. А., Прохорова, Е. Е., Токмакова, А. С. (2024) Иммуниет брюхоногих и двустворчатых моллюсков. *Амурский зоологический журнал*, т. XVI, № 3. Приложение, 74 с. <https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>

Получена 5 июля 2024; прошла рецензирование 7 сентября 2024; принята 15 сентября 2024.

For citation: Ataev, G. L., Prokhorova, E. E., Tokmakova, A. S. (2024) Immunity of gastropods and bivalves. *Amurian Zoological Journal*, vol. XVI, no. 3. Supplement, 74 p. <https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>

Received 5 July 2024; reviewed 7 September 2024; accepted 15 September 2024.

<https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>
<https://zoobank.org/References/F784511F-C9FA-4CCF-8D4D-881B858AD679>

UDC 594, 576.895.122, 571.27

Monograph

IMMUNITY OF GASTROPODS AND BIVALVES

G. L. Ataev✉, E. E. Prokhorova, A. S. Tokmakova

Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., 191186, Saint Petersburg, Russia

Authors

Gennady L. Ataev

E-mail: ataev.gennady@gmail.com

SPIN: 6944-3950

Scopus Author ID: 6602555237

ResearcherID: Q-7655-2016

ORCID: 0000-0002-4740-2117

Elena E. Prokhorova

E-mail: elenne@mail.ru

SPIN: 9064-0306

Scopus Author ID: 36632856500

ResearcherID: J-7895-2016

ORCID: 0000-0002-4451-5124

Arina S. Tokmakova

E-mail: arina.tokmakova@gmail.com

SPIN: 8976-2758

Scopus Author ID: 55623548000

ResearcherID: O-1711-2017

ORCID: 0000-0003-3202-4827

Abstract. Recent decades have seen a growing interest in comparative immunology. Among invertebrates, molluscs and arthropods are the most extensively studied models. This monographic article is a comparative immunological analysis of the defense reactions in gastropods and bivalves. It discusses the results of contemporary studies and the main hypotheses explaining the nature and mechanisms of the immune response. It also analyses cellular and humoral aspects of immune reactions. In both cases, hemolymph cells are identified as a key link. Hence, the authors highlight the importance of hematopoiesis, cellular differentiation and functional activity of hemocytes, including their behavior during immunization of molluscs with various stimuli. A special focus is given to the analysis of similarities between the immune reactions of molluscs and vertebrates. The review is intended for zoologists, parasitologists, immunologists, as well as university teachers and students of biology.

Copyright: © The Authors (2022).

Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Keywords: molluscs, circulatory system, hemocytes, hematopoiesis, immune reactions, host-parasite relationships

For citation: Ataev, G. L., Prokhorova, E. E., Tokmakova, A. S. (2024) Immunity of gastropods and bivalves. *Amurian Zoological Journal*, vol. XVI, no. 3. Supplement, 74 p. <https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>

Received 5 July 2024; reviewed 7 September 2024; accepted 15 September 2024.

Для цитирования: Атаев, Г. Л., Прохорова, Е. Е., Токмакова, А. С. (2024) Иммуниетет брюхоногих и двустворчатых моллюсков. *Амурский зоологический журнал*, т. XVI, № 3. Приложение, 75 с. <https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-3-s>

Получена 5 июля 2024; прошла рецензирование 7 сентября 2024; принята 15 сентября 2024.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава I. Кровеносная система гастропод и бивальвий	6
Глава II. Клетки гемолимфы	10
Глава III. Иммунные реакции	18
3.1. Клеточный иммунитет	18
3.2. Гуморальный иммунитет	23
Глава IV. Молекулярные основы распознавания чужеродного	29
4.1. Лектины	29
4.2. Молекулы, содержащие домены суперсемейства иммуноглобулинов	39
4.3. Toll-подобные рецепторы	42
4.4. Сканенджер-рецепторы	43
4.5. Молекулы адгезии	43
Глава V. Основы устойчивости взаимоотношений моллюсков с патогенами	45
Заключение	50
Литература	53

Введение

В последнее время заметно увеличился интерес к защитным реакциям животных разных систематических групп. Во многом это стало следствием переоценки роли реакций врождённого иммунитета у млекопитающих. Возникла потребность в понимании эволюционных аспектов их становления, что потребовало разработки новых моделей для раскрытия механизмов иммунитета представителей различных таксонов, в том числе и беспозвоночных.

На сегодняшний день защитные реакции обнаружены у всех многоклеточных животных, имеющих обособленную внутреннюю среду. Они обеспечивают защиту этой среды от проникновения патогенов. При этом среди объектов сравнительно-иммунологического изучения всё чаще используются беспозвоночные животные. Понятие «иммунитет» в отношении последних подразумевает их способность адресно распознавать фактор иммунизации, а также активировать защитные механизмы, которые в итоге приводят к элиминации чужеродного фактора.

В качестве основных моделей для изучения иммунитета среди беспозвоночных в настоящее время рассматриваются артроподы (в основном насекомые) и моллюски (в основном брюхоногие и двустворчатые).

В результате применения новых методов и подходов к изучению иммунитета моллюсков за последние десятилетия появились многочисленные работы, которые позволили во многом по-новому оценить природу и механизмы защитных реакций этих животных. Однако, результаты, полученные для разных объектов, разными методами и, к тому же, описанные с использованием различной терминологии, зачастую оказываются противоречивыми.

Анализ накопленного материала неоднократно становился предметом обзорных статей, посвящённых различным аспектам иммунных реакций брюхоногих и двустворчатых моллюсков (Атаев, Полевщиков 2004; Атаев и др. 2005b; 2020; Adema,

Loker 2015; Melillo et al. 2018; Li et al. 2020 и др.). Предпринимались также отдельные попытки рассмотреть проблему иммунитета моллюсков в целом (Tripp 1974; Pila et al. 2016b; Malagoli 2016; Schultz, Adema 2017; Gerdol et al. 2018; Атаев и др. 2023).

Кроме теоретического значения для развития сравнительной иммунологии исследования иммунитета моллюсков имеют большое практическое значение. Многие гастроподы и бивальвии широко используются в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности, а некоторые представители являются видами-биоиндикаторами в экологических исследованиях. В подобных работах учитывается влияние различных факторов на внутреннюю среду моллюсков (Gestal, Castellanos-Martínez 2015).

Особое внимание при изучении иммунитета брюхоногих и двустворчатых моллюсков уделяется их защитным реакциям на вирусные, бактериальные, протозойные, а также метазойные инфекции. Среди этих факторов иммунизации наиболее интенсивно изучаются иммунные реакции моллюсков на заражение трематодами, в жизненных циклах которых они выполняют роль промежуточных хозяев. При этом дефинитивными хозяевами трематод являются позвоночные (в том числе человек и экономически важные животные), у которых эти паразиты вызывают опасные заболевания — трематодозы.

Результаты сравнительно-иммунологических исследований также важны для решения ключевого вопроса современной паразитологии — определения основ устойчивости паразито-хозяинных систем. Благодаря внедрению новых подходов, стали возможны исследования паразито-хозяинных отношений на молекулярном уровне — генотипической совместимости моллюсков и трематод, а также межмолекулярных взаимодействий компонентов системы иммунитета и паразита в ходе трематодной инвазии. Активное развитие исследований иммунитета моллюсков требует осмысления постоянно увеличи-

вающегося массива новых данных. Это обстоятельство и подтолкнуло нас к рассмотрению иммунных реакций брюхоногих и двустворчатых моллюсков на основе современных представлений.

Традиционно анализируются два аспекта иммунных реакций животных: клеточный и гуморальный. Однако, ключевым звеном осуществления иммунных реакций моллюсков на любом уровне признаются циркулирующие клетки кровеносной системы, которые кроме участия в элиминации чужеродного, также задействованы в образовании гуморальных факторов (Adema, Loker 2015). Соответственно провести чёткую границу между клеточным и гуморальным иммунитетом зачастую невозможно.

Установлено, что механизмы элиминации чужеродных факторов предопределены генотипом особи. Защитная система животных включает в себя как естественные физические и химические барьеры, предотвращающие проникновение патогенов, так и систему клеточных и гуморальных иммунных реакций. Клеточное звено представлено иммуноцитами, реализующими основные формы иммунного ответа — фагоцитоз, воспаление, инкапсуляция. Гуморальное звено представлено растворимыми компонентами внутренней среды организма, участвующими в реакциях нейтрализации патогенов, а также опосредующими клеточные реакции и регулируемыми иммунный ответ (цитокины). Гуморальные факторы способны вырабатывать не только иммуноциты, но и другие клетки (эпителиоциты, фибробласты и др.). При этом следует ещё раз отметить, что границы между клеточными и гуморальными аспектами иммунного ответа во многом условны, так как основные иммунные реакции реализуются при совместном действии этих систем.

Глава I. Кровеносная система гастропод и бивальвий

Кровеносная система моллюсков разных таксонов имеет много общего: она

является в разной степени незамкнутой, включает сердце, центральные сосуды, лакуны и синусы, а в циркулирующей по ним жидкости имеются клетки — гемциты. В то же время даже представители одного класса могут заметно отличаться между собой по строению и функционированию кровеносной системы. Ниже приводится краткое описание кровообращения моллюсков, а также его особенностей, присущих гастроподам и бивальвиям.

Общая характеристика

Только центральная часть кровеносной системы образуется сосудами, включая их сократимый участок — сердце. Этот орган может быть представлен у моллюсков парными или одиночными предсердиями и желудочками (у большинства брюхоногих и двустворчатых моллюсков желудочек один). От сердца, обеспечивающего совместно с клапанами направление и силу кровотока, кровь направляется по аортам в артерии, которые переходят в лакуны (иногда в циркуляции также участвуют сократимые вены, участки которых могут преобразовываться в так называемые жаберные сердца).

Проходя по лакунам, кровеносная жидкость омывает внутренние органы моллюска и далее собирается в венозный синус, из которого полностью, либо частично направляется в органы дыхания. Затем артериальная кровь собирается в вену, ведущую в предсердие. У бивальвий и большинства гастропод в вену также могут открываться выносящие почечные сосуды, отходящие от переднего участка почки. Следовательно, в сердце у них поступает условно артериальная (смешанная) кровь. Среди гастропод только у гетеробранхий, например, у пульмонат и некоторых опистобранхий, циркулирующая жидкость проходит через почки перед поступлением в жабры. Полностью эта схема среди моллюсков реализуется только у представителей цефалопод, у которых в предсердия поступает исключительно артериальная кровь.

Таким образом, кровеносная система моллюсков кроме вен, сердца и артериальных сосудов на большем протяжении является незамкнутой. При этом по своей природе её полость является первичной (вторичная полость редуцирована до перикарда и полости гонад). Эти особенности позволяют использовать для циркулирующей жидкости кровеносной системы моллюсков термин гемолимфа (как у членистоногих и онихофор).

Важно отметить, что у моллюсков прослеживается тенденция к развитию замкнутой кровеносной системы. В полной мере она не реализуется ни в одной группе, однако наиболее близка к замкнутому типу у представителей лёгочных моллюсков — стебельчатоглазых (*Stylommatophora*) и, особенно, у головоногих. У них циркуляция гемолимфы в тканях осуществляется не только по лакунарной системе, но и по артериолам и капиллярам. Более того, у головоногих часть сосудов имеет собственную эндотелиальную выстилку (очевидно, вторичную по происхождению). В то же время у многих двустворчатых моллюсков гемолимфа очень ограниченно заключена в сосуды: в жаберные и почечные вены, а также начальные участки артериальной системы.

Несмотря на кажущееся несовершенство незамкнутой кровеносной системы брюхоногих и двустворчатых моллюсков, она является эффективной. Благодаря отсутствию закрытого контура сосудов, обладающих собственными стенками, и наличию непрерывного потока крови, обмен веществ между клетками и циркуляционной средой происходит очень быстро, так как у этих моллюсков отсутствует эндотелий капилляров, который является непроницаемым для белковых коллоидов плазмы крови. Соответственно, для создания положительного давления фильтрации в лакунах незамкнутой кровеносной системы требуется создание меньшего коллоидно-осмотического давления, чем в капиллярах, выстланных эндотелием. Кроме того, незамкнутая система позволила многим моллюскам, исходно морским живот-

ным, адаптироваться к жизни в пресноводных и наземных условиях.

Функции гемолимфы

Гемолимфа моллюсков выполняет те же функции, что кровь и лимфа у животных с замкнутой кровеносной системой (кольчецы, позвоночные): осуществляет транспорт кислорода и углекислого газа, питательных веществ и продуктов выделения. Для выполнения этих задач она содержит различные органические вещества, в том числе белки. Их концентрация в плазме гемолимфы значительно выше, чем в интерстициальной тканевой жидкости (в отличие от концентрации неорганических ионов, которая находится на одном уровне в циркулирующих и тканевых жидкостях). В результате устанавливается коллоидно-осмотическое давление, обеспечивающее транспорт из лакун и артериальных капилляров в окружающие ткани. В венозных синусах и капиллярах образуется отрицательное коллоидно-осмотическое давление, что приводит к обратному транспорту жидкости из интерстиция в кровоток.

У гастропод и некоторых бивальвий имеются особые транспортные белки, обеспечивающие транспорт кислорода — гемоцианин, либо гемоглобин. Внеклеточно расположенный дыхательный пигмент гемоцианин находится в плазме в коллоидной форме. Он содержит медь и в соединении с кислородом придаёт гемолимфе голубой цвет, но, отдавая кислород, становится бесцветным. Гемоглобин у моллюсков либо растворён в плазме, либо находится в циркулирующих клетках — гемоцитах. В соединении с кислородом он окрашивает гемолимфу в красный цвет, а отдавая кислород — тёмно-красный. Валентность железа при этом не меняется, поэтому гемоглобин не окисляется (как часто утверждается), а оксигенируется.

Транспорт CO_2 в основном обеспечивается фракцией плазмы (лишь незначительно связан гемоглобином). Растворённый в ней диоксид кислорода представлен в виде H_2CO_3 . Фермент карбоангидраза (карбо-

натдегидратаза) катализирует образование H_2CO_3 из CO_2 и H_2O .

Кровеносная система большинства моллюсков участвует в экскреции продуктов белкового метаболизма. Выделительная система основана на взаимодействии с кровеносной. Ультрафильтрация первичной мочи из гемолимфы большинства моллюсков осуществляется в перикардialных железах, расположенных на стенках предсердия (реже и желудочка) в перикардialную полость. Далее ультрафильтрат через нефростом и реноперикардialный канал выводится в полость нефридия (почки). В результате выборочной абсорбции в нефридиальном эпителии образуется вторичная моча, выходящая через нефридиопор в мантийную полость, из которой у бивальвий и большинства гастропод вымывается с током воды наружу.

У наземных пульмонат в результате удлинения нефридия образуется мочеточник, который открывается во внешнюю среду рядом с анусом и пневмостомом. Другим отличием наземных пульмонат (а также некоторых литоральных прозобранхий) является отсутствие реноперикардialных желёз, в результате чего не образуется ультрафильтрат. Концентрированная моча у них образуется в основном за счёт работы нефридиальных клеток.

Следует также отметить роль гемолимфы в локомоции моллюсков (движении ноги, сифона и др.). Циркулирующая жидкость действует как гидравлический антагонист мышечным сокращениям. При этом, для создания локальных давлений гемолимфы в лакунах имеются клапаны, препятствующие обратному кровотоку.

Конечно, важнейшей функцией гемолимфы моллюсков является участие в иммунных реакциях, но её мы здесь не рассматриваем, так как им, собственно, и посвящена данная монография.

Особенности кровеносной системы брюхоногих и двустворчатых моллюсков

У гастропод имеются два основных типа дыхания — жаберный и лёгочный.

При этом, если у переднежаберных моллюсков газообмен происходит в первичных жабрах (ктенидиях), то у представителей гетеробранхий — заднежаберных моллюсков — ктенидии могут замещаться вторичными жабрами, или газообмен осуществляется через поверхность тела, часто покрытую сосочками для увеличения её площади (голожаберные моллюски).

У прозобранхий часть гемолимфы на пути к предсердию омывает нефридий, а затем по афферентному жаберному сосуду попадает в ктенидий. Только после этого, обогащённая кислородом гемолимфа по эфферентной вене направляется в предсердие. В то же время, гемолимфа может и непосредственно из почки попадать в вену на пути в предсердие. В результате сердце снабжается смешанной гемолимфой.

У лёгочных моллюсков мантийная полость преобразуется в лёгкое с сократимым отверстием — пневмостомом. Сердце пульмонат прокачивает артериальную гемолимфу, так как циркуляционная система у них более замкнутая по сравнению с прозобранхиями и бивальвиями (рис. 1А). Как правило, вся гемолимфа улиток перед предсердием протекает по капиллярной сети, пронизывающей стенку лёгкого. В результате пульмонаты употребляют для дыхания атмосферный кислород. Однако, даже у них сохраняется способность использования покровных эпителиев в качестве респираторных поверхностей. Так, ювенильные особи водных пульмонат, например, прудовиков, не поднимаются на поверхность для вентиляции лёгких. При этом они используют «кожное» дыхание. То же происходит со взрослыми улитками, зарывающимися в ил на зимовку.

У большинства гастропод имеется одно предсердие и один желудочек. Только у более архаичных прозобранхий (диатокардий) мантийный комплекс симметричен и включает два предсердия, два ктенидия, две почки. У остальных брюхоногих остаётся только исходно левое предсердие.

Стенка предсердия содержит подоциты, и в ней осуществляется ультрафиль-

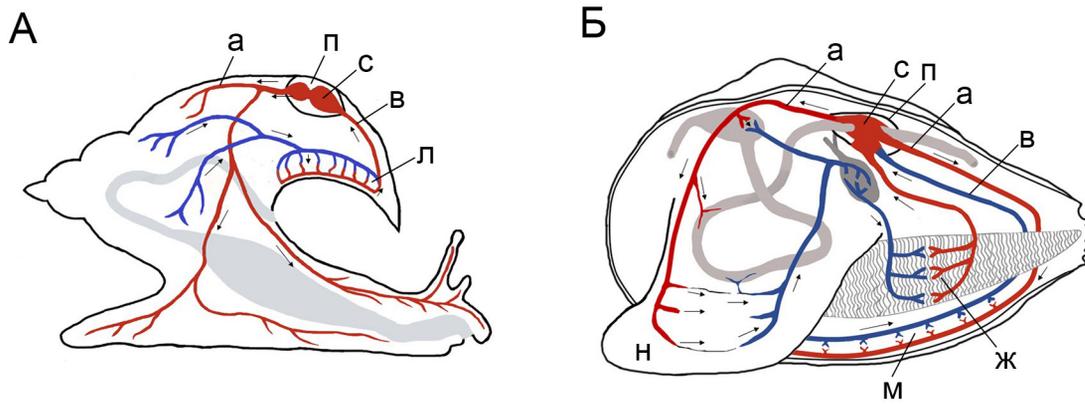


Рис. 1. Общепринятые схемы строения кровеносной системы моллюсков. А — брюхоногие моллюски (на примере пульмонат); Б — двустворчатые моллюски. Условные обозначения: *a* — артерии; *в* — вены; *ж* — жабры; *л* — лёгкое; *м* — мантия; *н* — нога; *п* — перикард; *с* — сердце

Fig. 1. Generally accepted schemes of the structure of the circulatory system of molluscs. А — gastropods (using pulmonates as an example); Б — bivalvia. Legend: *a* — arteries; *в* — veins; *ж* — gills; *л* — lung; *м* — mantle; *н* — foot; *п* — pericardium; *с* — heart

трация. Стенки желудочка по сравнению с предсердием более мускулистые, что обеспечивает во время его систолы мощный импульс для циркуляции гемолимфы.

У гастропод дыхательный пигмент гемоцианин чаще растворён в плазме. У пресноводных пульмонат семейства Planorbidae и некоторых мезогастропод в плазме растворён гемоглобин. У большинства заднежаберных моллюсков дыхательные пигменты не обнаружены, хотя для некоторых морских зайцев (Aplysiidae) показан растворённый в плазме гемолимфы гемоцианин.

Гемолимфа двустворчатых моллюсков составляет около половины объёма их тела. Тем не менее кровообращение у многих из них не является основным механизмом распределения кислорода по телу животного (рис. 1Б). Например, у глубоководного гребешка *Placopecten* лишь треть потребности тканей в кислороде обеспечивается за счёт циркуляции гемолимфы. Другой особенностью двустворчатых моллюсков является смешанный состав гемолимфы, направляемой в предсердия.

Сам газообмен у бивальвий может осуществляться не только в жабрах (следует учитывать их разнообразие у разных групп), но и через внутренний эпителий

мантии и даже покровы ноги и других органов, омываемых водой в мантийной полости. При этом бивальвии заметно уступают гастроподам по способности извлекать кислород из воды (менее 10%). Столь низкий уровень его ассимиляции обусловлен отсутствием в гемолимфе большинства двустворчатых дыхательных пигментов, как в гемоцитах, так и в плазме. Этот недостаток компенсируется объёмом проходящей через мантийную полость воды, а также гипертрофией жабер, особенно выраженной у пластинчатожаберных.

Однако, у некоторых первичножаберных бивальвий, сохранивших ктенидии, в гемолимфе обнаружен гемоцианин. Внеклеточный гемоглобин был найден в гемолимфе моллюсков семейства Arcidae. Иногда гемоглобин и миоглобин встречаются в мышечных тканях бивальвий, что придаёт им красный цвет.

Сердце у двустворчатых моллюсков расположено в перикардальной полости и состоит из двух предсердий и непарного желудочка. При этом, у большинства бивальвий через полость перикарда и желудочек проходит прямая кишка. Необычное расположение ректума возникло в результате объединения двух желудочков, между которыми он исходно находился (такое

положение сохранилось у низших двустворчатых).

Глава II. Клетки гемолимфы

Основными эффекторными элементами иммунных реакций моллюсков являются циркулирующие клетки гемолимфы — гемоциты. Последние участвуют в различных физиологических процессах в организме моллюсков. Они присутствуют во многих тканях, где участвуют в процессах тромбообразования, регенерации (Polglase et al. 1983; Franchini, Ottaviani 2000; Furuta, Yamaguchi 2001; Hermann et al. 2005), формировании раковины (Mount et al. 2004), переносе газов и питательных веществ (Sminia 1972). Кроме этого, одной из важнейших функций клеток гемолимфы является участие в реализации основных форм и этапов иммунного ответа моллюсков (см. глава III).

Гемоциты моллюсков участвуют в распознавании патогенов (Song et al. 2010; Gust et al. 2013; Castillo et al. 2015), фагоцитозе (Sminia 1972; 1981; van der Knaap 1981; Yamaguchi et al. 1988; Ataev et al. 2016; Pila et al. 2016b; 2017), инкапсуляции чужеродных объектов (Sminia 1974; Harris 1975; Lie, Heyneman 1976; Loker et al. 1982; Jourdane, Cheng 1987; Ataev, Coustau 1999; Furuta, Yamaguchi 2001; Прохорова и др. 2015), образовании цитотоксических молекул — метаболитов кислорода и азота, антимикробных белков (Dikkeboom et al. 1988; Adema et al. 1992; 1994; Humphries, Yoshino 2008; Seppälä, Leicht 2013; Li et al. 2020), выработке опсоинов (например, лектины) (Horák, Deme 1998) и цитокинов (De Jong-Brink 1995; Gust et al. 2013) (рис. 2).

Классификация гемоцитов

Несмотря на долгую историю изучения клеток гемолимфы моллюсков, до настоящего времени отсутствует их общепринятая классификация. К тому же авторы могут применять для их обозначения различные определения. Чаще всего клетки называют гемоцитами, но также используются термины «амёбоциты», «лейкоциты»,

«лимфоциты» и др. (см. Pila et al. 2016b; Ataev и др. 2020 и др.). Кроме того, нет единства и в определении функционального значения конкретных типов гемоцитов, а также путей их дифференцировки и специализации.

В результате для моллюсков не только крупных таксонов, но даже одного рода и даже вида параллельно могут использоваться разные классификации циркулирующих клеток и отмечаться разное количество типов гемоцитов (табл. 1). Тем не менее большинство современных исследователей признают наличие двух основных клеточных популяций гемолимфы (рис. 3–5).

Первый тип составляют макрофагоподобные клетки, формирующие псевдоподии, в разной степени гранулярные, с выраженной способностью к фагоцитозу и образованию агглютинаций. В современной литературе их обычно обозначают как гранулоциты или гранулярные гемоциты. Часто гранулоциты подразделяют на подтипы по количеству гранул или содержанию вакуолей, лизосом, митохондрий и включений. Именно гранулоциты у большинства моллюсков являются преобладающим клеточным типом.

Второй тип — гиалиноциты — клетки со слабой способностью к адгезии и небольшим количеством гранул в цитоплазме. В литературных источниках они также обозначаются как округлые клетки, агранулярные клетки или агранулоциты (рис. 3, 4).

В отдельную группу некоторые авторы выделяют бластоподобные клетки. Чаще всего этим термином обозначаются клетки похожие на гиалиноциты, но отличающиеся от последних большим ядерно-цитоплазматическим соотношением (Gorbushin, Iakovleva 2006; Portet et al. 2019).

Для моллюсков в целом отмечается большая полиморфность клеток гемолимфы. Это обусловило дискуссию о том, относятся ли гемоциты разных морфотипов к самостоятельным клеточным типам или представляют собой единую популяцию клеток,

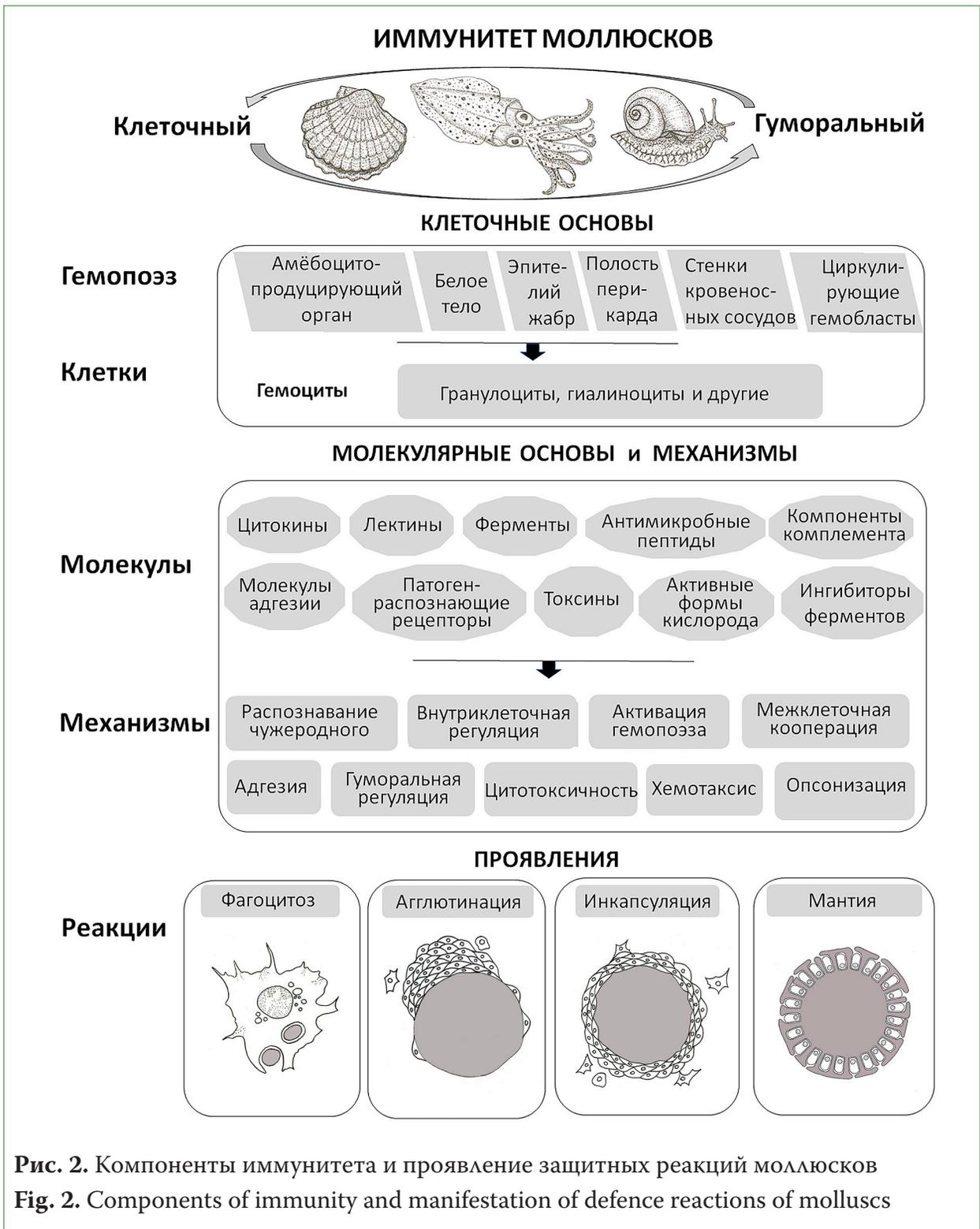


Рис. 2. Компоненты иммунитета и проявление защитных реакций моллюсков
Fig. 2. Components of immunity and manifestation of defence reactions of molluscs

способных к специализации в зависимости от локализации и выполняемых функций.

Применение метода проточной цитофлуориметрии позволяет выделять среди основных клеточных популяций отдельные субпопуляции, клетки которых отличаются по метаболической активности и функциональному состоянию (Прохорова

и др. 2018; Prokhorova et al. 2018; Tokmakova et al. 2020; Serebryakova et al. 2022).

Численность и соотношение гемоцитов разных типов в циркуляции являются видоспецифическими признаками. Однако они весьма вариабельны в рамках одного вида и зависят от возраста и физиологического состояния моллюсков. В частности для

Таблица 1

Клеточный состав гемолимфы моллюсков

Table 1

Cellular composition of the hemolymph of molluscs

Вид моллюска	Количество выделяемых типов гемоцитов	Авторы
1	2	3
GASTROPODA, PANPULMONATA		
<i>Achatina achatina</i> , <i>A. fulica</i> , <i>Biomphalaria glabrata</i> , <i>Bulinus natalensis</i> , <i>Helix aspersa</i> , <i>Lymnaea stagnalis</i>	2	Adema et al. 1992
<i>Biomphalaria glabrata</i>	2	Jeong, Heyneman 1976 Прохорова и др. 2018 Yoshino, Coustau 2011 Yoshino et al. 2013
<i>Biomphalaria glabrata</i>	3	Matricon-Condrat, Letocart 1999 Portet et al. 2019
<i>Biomphalaria glabrata</i> , <i>B. straminea</i>	5	Cavalcanti et al. 2012
<i>Cantareus aspersus</i>	2	Furuta, Yamaguchi 2001
<i>Helix aspersa maxima</i>	2	Adamowicz, Bolaczek 2003
<i>Incilaria bilineata</i> , <i>Incilaria fruhstorferi</i>	3	Futura et al. 1990 Furuta, Yamaguchi 2001
<i>Indoplanorbis exustus</i>	2	Mahilini, Rajendran 2008
<i>Lymnaea natalensis</i>	3	El-Sayed et al. 2014
<i>Lymnaea stagnalis</i>	1	Sminia et al. 1983 van der Knaap et al. 1993 Boisseaux et al. 2016
<i>Lymnaea truncatula</i>	2	Rondelaud, Barthe 1981
<i>Lymnaea stagnalis</i> , <i>L. peregra</i> , <i>Planorbarius corneus</i> , <i>Planorbis planorbis</i>	4	Стадниченко и др. 1981
<i>Oncomelania hupensis</i>	2	Sasaki et al. 2003
<i>Planorbarius corneus</i>	2	Ottaviani, Franchini 1988 Прохорова и др. 2018
<i>Planorbis planorbis</i>	2	Прохорова и др. 2018
GASTROPODA, CAENOGASTROPODA		
<i>Bellamyia bengalensis</i> , <i>Pila globosa</i>	3	Ray et al. 2013
<i>Bithynia. funiculata</i> , <i>B. siamensis siamensis</i> , <i>B. siamensis</i>	3	Suwannatrai et al. 2019
<i>Littorina littorea</i>	3	Gorbushin, Iakovleva 2006
<i>Oncomelania hupensis</i>	2	Pengsakul et al. 2013
<i>Pila globosa</i>	2	Mahilini, Rajendran 2008

Таблица 1. Окончание
Table 1. End

1	2	3
<i>Pomacea canaliculata</i>	3	Cueto et al. 2015
<i>Viviparus sp.</i>	2	Hyman 1967
<i>Viviparus viviparus</i>	2	Серебрякова и др. 2024
<i>Viviparus viviparus</i>	3	Стадниченко и др. 1981
BIVALVIA		
<i>Cerastoderma edule</i>	2	Le Grand et al. 2013
<i>Crassostrea gigas</i>	3	Bachère et al. 2004
<i>Crassostrea gigas</i>	2	Ruddell 1971
<i>Crassostrea virginica</i>	3	Allam et al. 2002
<i>Cerastoderma edule</i> , <i>Ensis siliqua</i> , <i>Mytilus edulis</i>	2	Wootton et al. 2003
<i>Mytilus edulis</i>	2	Pipe et al. 1997
<i>Mytilus californianus</i>	3	Bayne et al. 1979
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	2	Andreeva et al. 2019 Parrino et al. 2019
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	3	Carballal et al. 1997 Cajaraville, Pal 1995
<i>Mercenaria mercenaria</i> , <i>Ruditapes philippinarum</i>	2	Allam et al. 2002
<i>Modiolus kurilensis</i>	4	Grinchenko et al. 2015
<i>Panopea globosa</i>	2	Hernández-Méndez et al. 2020
<i>Pinctada imbricata</i>	3	Kuchel et al. 2010
<i>Scrobicularia plana</i>	3	Wootton, Pipe 2003
<i>Tapes philippinarum</i>	4	Cima et al. 2000
<i>Tridacna crocea</i>	3	Nakayama et al. 1997

пульмонат *Biomphalaria glabrata* и *Bulinus africanus* показана зависимость численности гемоцитов от размеров улиток (Stumpf, Gilbertson 1978; Yssel, Wolmarans 1989). У бивальвий *Modiolus kurilensis* число циркулирующих гемоцитов имеет прямую корреляцию с температурой и солёностью, а обратную — с концентрацией кислорода в окружающей среде (Сокольникова 2021). В результате клеточный состав гемолимфы моллюсков одного вида может отличаться в разных местах обитания.

Иммунизация также влияет на соотношение гемоцитов разных популяций и субпопуляций. Например, у гастропод *Planorbarius corneus* и бивальвий *Anadara trapezia* соотношение гранулоцитов и гиалиноцитов различается между интактными и заражёнными трематодами моллю-

сками (Dang et al. 2013; Ataev et al. 2016; Serebryakova et al. 2022). Для бурой мидии *Perna perna* отмечено значительное изменение количества и размера циркулирующих гемоцитов при инвазии динофлагеллятами *Prorocentrum lima* (Neves et al. 2019).

Различия в характеристике гемоцитов также могут быть связаны с применением разных методов для их изучения (микроскопия, иммуноцитохимия, проточная цитофлуориметрия), а также использованием различных признаков для их характеристики: морфологические, ультраструктурные, функциональные особенности, биохимические маркеры (Pila et al. 2016a; Атаев и др. 2020).

Отсутствие единой классификации гемоцитов затрудняет проведение срав-

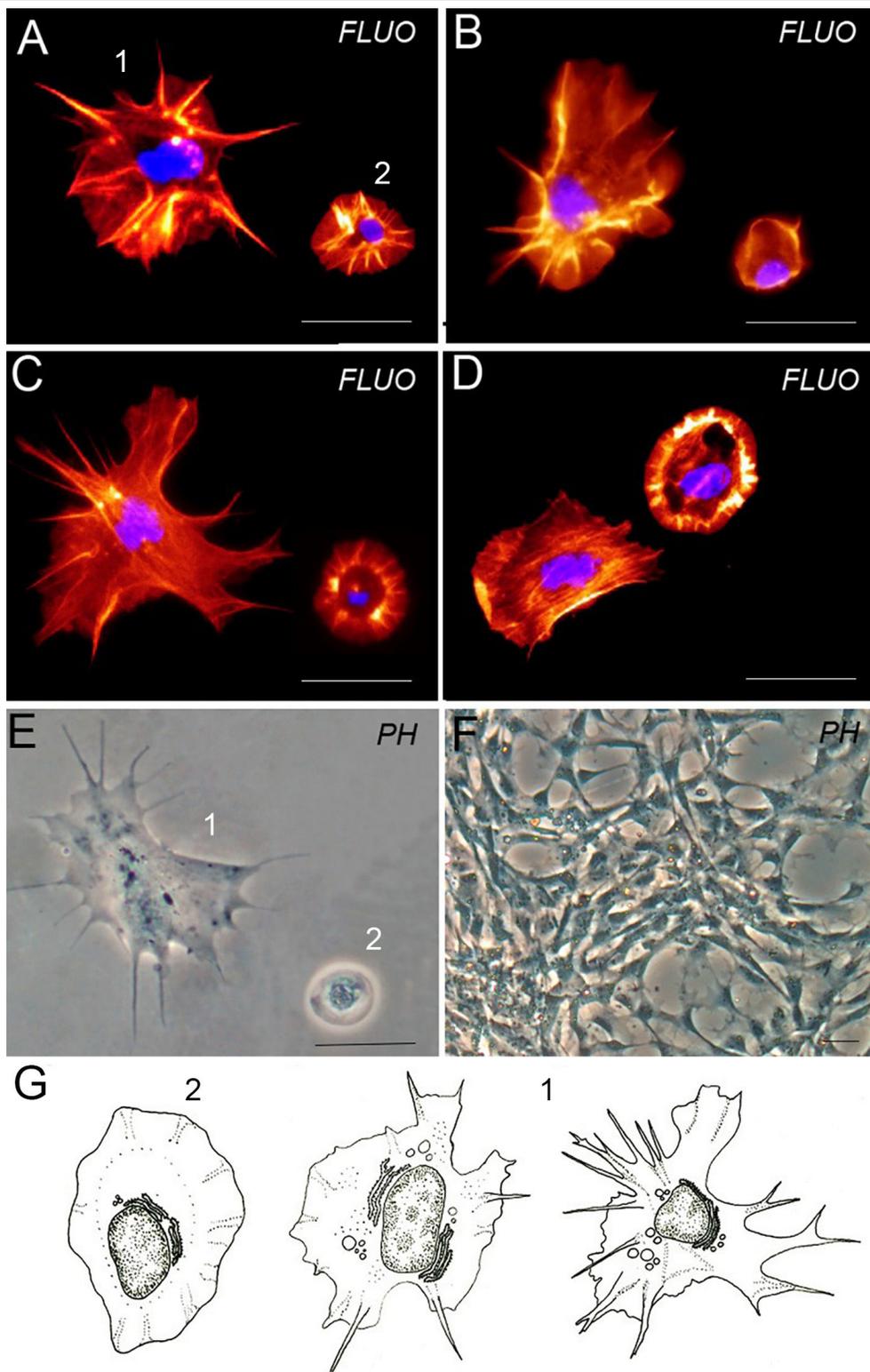


Рис. 3. Морфология гранулоцитов (1) и гиалиноцитов (2) лёгочных моллюсков *Biomphalaria glabrata* (A); *Planorbis planorbis* (B); *Planorbarius corneus* (C); *Succinea putris* (D); *Lymnaea stagnalis* (E, F) (Tokmakova et al. 2020); схема гемоцитов (G). FLUO — флуоресцентная микроскопия; PH — фазовый контраст. Масштаб = 10 μ m

Fig. 3. Morphology of granulocytes (1) and hyalinocytes (2) of the pulmonary molluscs *Biomphalaria glabrata* (A); *Planorbis planorbis* (B); *Planorbarius corneus* (C); *Succinea putris* (D); *Lymnaea stagnalis* (E, F) (Tokmakova et al. 2020); scheme of hemocytes (G). FLUO — fluorescence microscopy; PH — phase contrast. Scale bar = 10 μ m

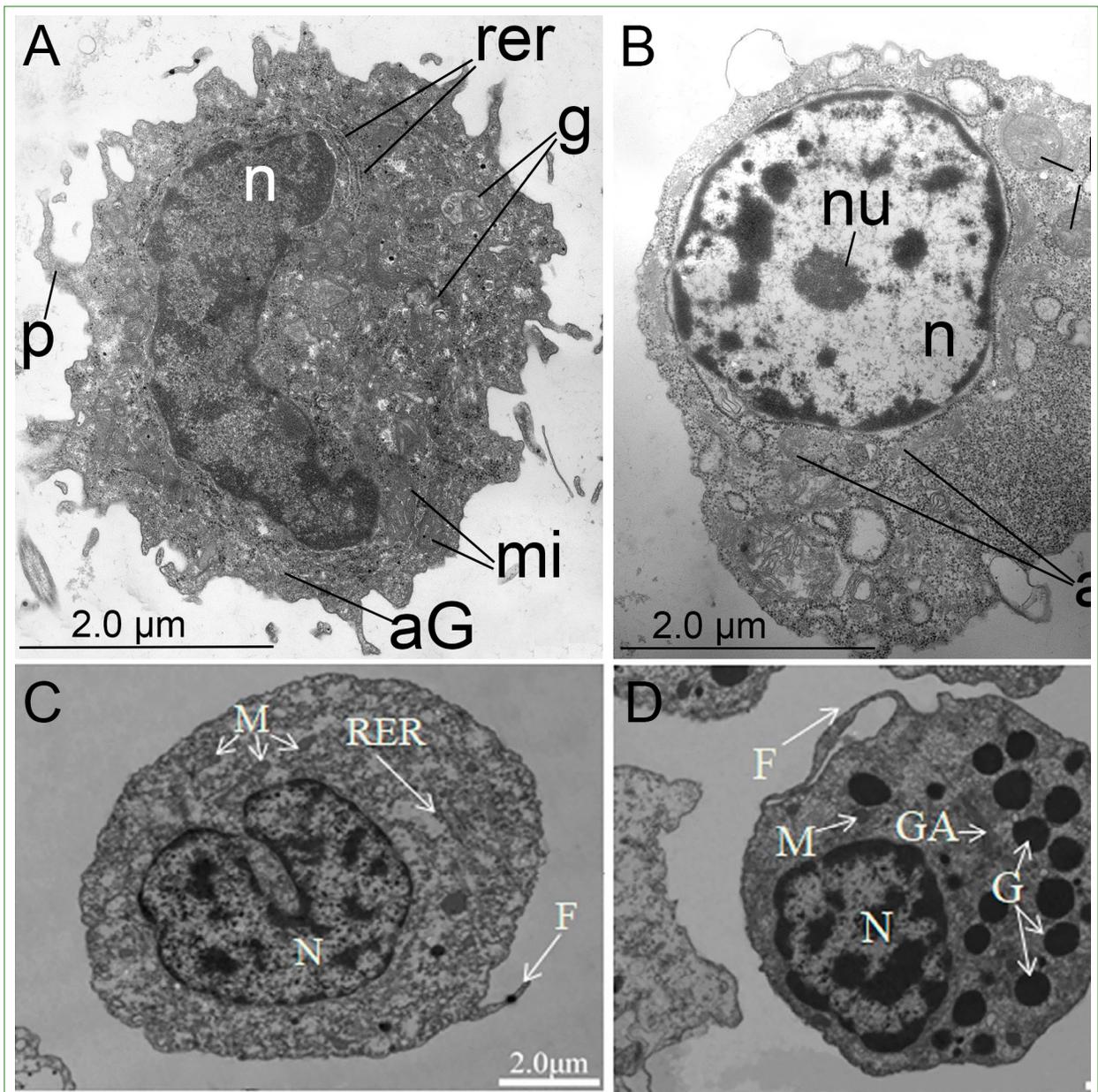
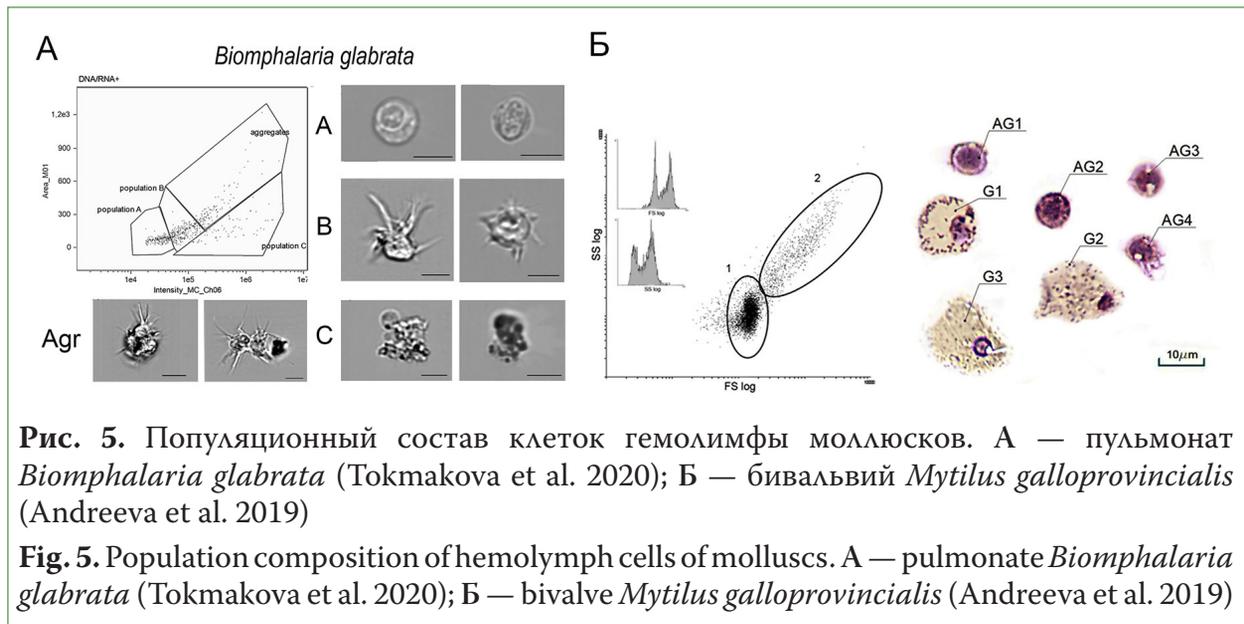


Рис. 4. ТЭМ микрофотографии гранулоцитов (А, D) и гиалиноцитов (В, С). А–В — пульмонат *Biomphalaria glabrata* (Prokhorova et al. 2018); С–D — бивальвий *Ruditapes philippinarum* (Liu, Zhao 2018). Условные обозначения: *aG* — аппарат Гольджи; *g* — гранулы; *mi* — митохондрии; *n* — ядро; *nu* — ядрышко; *p* — псевдоподии; *rer* — грЭПР; *F* — филоподии; *G* — гранула; *GA* — аппарат Гольджи; *M* — митохондрии; *N* — ядро; *P* — псевдоподии; *RER* — грЭПР

Fig. 4. TEM micrographs of granulocytes (A, D) and hyalinocytes (B, C). A–B — of pulmonate *Biomphalaria glabrata* (Prokhorova et al. 2018); C–D of bivalvia *Ruditapes philippinarum* (Liu, Zhao 2018). Legend: *aG* — Golgi apparatus; *g* — granules; *mi* — mitochondria; *n* — nucleus; *nu* — nucleolus; *p* — pseudopodia; *rer* — grEPR; *F* — filopodia; *G* — granule; *GA* — Golgi apparatus; *M* — mitochondria; *N* — nucleus; *P* — pseudopodia; *RER* — grEPR

нительного анализа клеток гемолимфы между разными группами моллюсков. Так как этот вопрос остаётся открытым, мы используем категорию «тип гемоцитов»

только для обозначения клеточных популяций, различающихся по морфологическим и функциональным характеристикам, не затрагивая их происхождение.



Гемопозэ

В настоящее время отсутствует общепринятая гипотеза о механизме гемопозэ моллюсков. При этом мультипликация гемоцитов у них может отличаться даже на уровне одного отряда.

Более исследованы в этом отношении лёгочные моллюски (Атаев, Прохорова 2013; Pila et al. 2016a; Атаев и др. 2020 и др.). У большинства изученных pulmonат образование циркулирующих клеток гемолимфы происходит в амёбоцито-продуцирующем органе (АПО), который расположен между перикардальным и мантийным эпителиями, но, вероятно, является производным перикардального эпителия (Pan 1958; Lie et al. 1975; Jeong et al. 1983; Sullivan 1988; Атаев, Прохорова 2013) (рис. 6) и состоит из небольших скоплений клеток удлинённой формы — «узелков». В случае справедливости такой трактовки АПО, следует признать его мезодермальное происхождение подобно органам гемопозэ других животных.

Клетки в составе АПО способны к делению. Их митотическая активность возрастает при иммунизации, в частности, при трематодной инвазии, пересадке трансплантатов, инъекциях бактерий и продуктов жизнедеятельности патогенов (Lie et al. 1976; Joky et al. 1985; Атаев, По-

левщиков 2004; Salamat, Sullivan 2008; 2009; Sullivan et al. 2011; Атаев, Прохорова 2013; Sullivan et al. 2014; Zhang et al. 2016; Токмакова 2018).

Отдельно стоит упомянуть о предложенной для pulmonат схеме дифференцировки гемоцитов. Как было отмечено ранее, при иммунизации моллюсков происходит изменение соотношения клеточных популяций. Например, у *Planorbarius corneus* в случае заражения трематодами *Plagiorchis* sp. наблюдалось уменьшение в циркуляции доли гиалиноцитов, сопровождающееся ростом доли гранулоцитов. Такие изменения могут быть обусловлены переходом клеток из одной популяции в другую. При этом среди гранулоцитов увеличивается число зрелых и функционально активных клеток. Возможно, это косвенно свидетельствует о существовании одной линии дифференцировки клеток гемолимфы (Serebryakova et al. 2022). Гемопоэтические стволовые клетки, локализованные в АПО, способны делиться, обеспечивая мультипликацию прогемоцитов. Последние дифференцируются в гиалиноциты, а те позднее — в гранулоциты. Такой вывод подтверждают результаты работы Сминия с соавторами, полученные при изучении pulmonат *Lymnaea stagnalis* (Sminia et al. 1983). Они предположили, что гастроподы имеют один основной тип гемоцитов. Этот

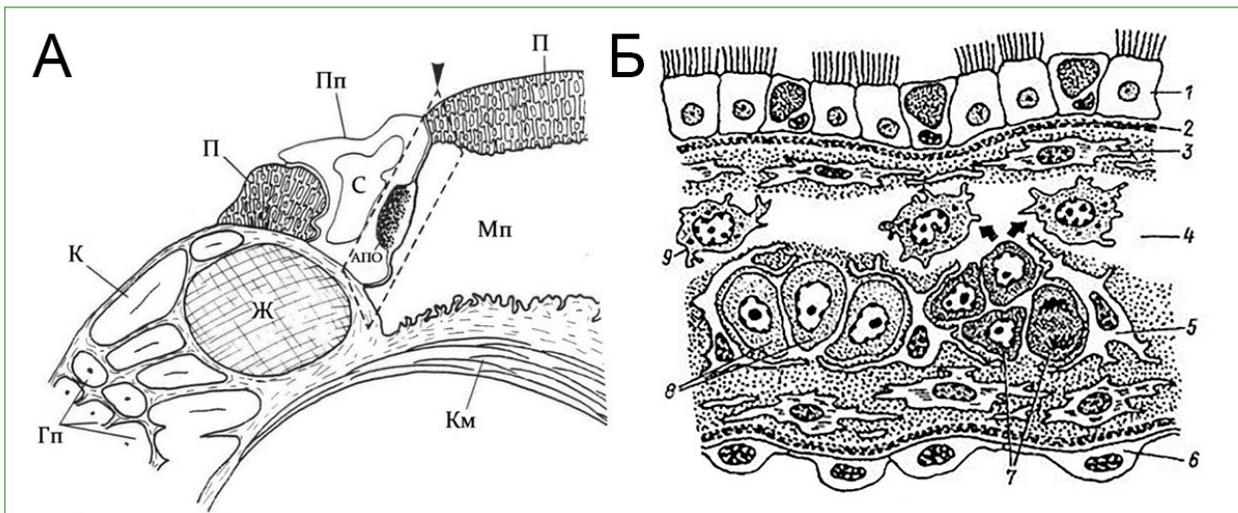


Рис. 6. Амёбоцито-продуцирующий орган (АПО) *Biomphalaria glabrata*. А — локализация АПО (по Joky 1982 с изменениями). Условные обозначения: *gn* — гепатопанкреас; *ж* — желудок; *к* — кишка; *км* — коллумелярная мышца; *мп* — мантийная полость; *п* — почка; *пп* — перикардальная полость; *с* — сердце. Б — структура АПО (по Jeong et al. 1983 с изменениями). Условные обозначения: 1 — мантийный эпителий, 2 — базальная мембрана; 3 — гладкомышечные клетки; 4 — кровеносный синус; 5 — фибробласт; 6 — перикардальный эпителий; 7 — недифференцированные клетки; 8 — созревающие гемоциты; 9 — зрелый гемоцит

Fig. 6. Amoebocyte-producing organ (APO) of *Biomphalaria glabrata*. А — APO localization (according to Joky 1982 with modifications). Legend: *gn* — hepatopancreas; *ж* — stomach; *к* — intestine; *км* — collumellar muscle; *мп* — mantle cavity; *п* — kidney; *пп* — pericardial cavity; *с* — heart. Б — APO structure (according to Jeong et al. 1983 with modifications). Legend: 1 — mantle epithelium; 2 — basement membrane; 3 — smooth muscle cells; 4 — blood sinus; 5 — fibroblast; 6 — pericardial epithelium; 7 — undifferentiated cells; 8 — maturing hemocytes; 9 — mature hemocyte

тип представлен в циркуляции несколькими морфологическими формами, различающимися по функциональной активности. Именно округлые клетки (гиалиноциты) имеют более высокий пролиферативный потенциал и являются предшественниками гранулоцитов. Позднее к сходному мнению пришли Мартинс-Соуза с коллегами при работе с *Biomphalaria glabrata* и *B. tenagophila* (Martins-Souza et al. 2009).

У представителей ценогастропод — ампулярий *Pomacea canaliculata* — образование гемоцитов происходит во внешней стенке «дыхательных» и почечных вен, а также в гемолимфе, заполняющей просвет перикарда (Accorsi et al. 2014). Образованные гемоциты хранятся в специальном органе («ампуле») мешковидной формы, который расположен в перикардальной полости и соединяется с сердцем через переднюю аорту.

Существуют также гипотезы, допускающие у pulmonat образование гемоцитов из клеток соединительной ткани (Sullivan 1990; Souza, Andrade 2006), либо пролиферацию самих циркулирующих клеток гемолимфы (Sminia et al. 1983; Monteil, Matricon-Gondran 1991; Portet et al. 2019).

Последняя рассматривается также в качестве возможного механизма образования гемоцитов у прозобранхий, у которых пока не выявлено обособленных центров гемопоэза (Gorbushin, Iakovleva 2006).

Сходные варианты формирования циркулирующих элементов предполагаются и у двустворчатых моллюсков: дифференцировка в гемоциты клеток соединительной ткани (Smolowitz et al. 1989); пролиферация циркулирующих гемобластов — клеток-предшественников, которые обладают свойствами стволовых клеток (Matozzo

et al. 2008); наличие специализированных участков гемопоэза, например, в стенках кровеносных сосудов (Tirapé et al. 2007) и участках жаберного эпителия (Jemaà et al. 2014). В последнем случае пролиферация дифференцированных гемоцитов происходит в специализированных участках жабер, например, у устрицы *Crassostrea gigas*. Показано, что при иммунизации устриц бактериями *Vibrio splendidus* происходит активация гемопоэза в канальцах жаберных нитей (Li et al. 2017).

Оригинальную гипотезу происхождения гемоцитов у двустворчатых моллюсков высказал В. А. Дьячук (Dyachuk et al. 2015), изучавший личиночные стадии развития мителид. В момент, когда личинки начинают питаться, они подвергаются риску инвазии различными патогенами. Однако у этих личинок отсутствуют специализированные участки образования защитных клеток. Таким образом, автор предполагает, что гемоциты формируются из клеток-предшественников пищеварительной системы или мезотелиальных клеток.

Глава III. Иммунные реакции

3.1. Клеточный иммунитет

Основными формами клеточного иммунного ответа, описанными у моллюсков, являются фагоцитоз и инкапсуляция (рис. 2). Именно в этих реакциях проявляется цитотоксичность гемоцитов. Таким образом, гемоциты реализуют формы клеточного ответа, за которые у позвоночных отвечают клетки гранулоцитарной и моноцитарно-макрофагальной линий.

Среди гемоцитов фагоцитарная активность наиболее выражена у гранулоцитов. Последние способны к фагоцитозу бактерий, дрожжей, эритроцитов, частиц зимозана, латексных шариков и др. (van der Knaap 1981; Yamaguchi et al. 1988; Ford 1992; Ataev et al. 2016; Pila et al. 2016b; Novoa et al. 2002 и др.). Для гемоцитов показана способность к продукции всего набора гидролитических ферментов, а также активных метаболитов кислорода и азота (Schmitt et al. 2012; Soudant et al. 2013; Allam, Raftos

2015; Schultz, Adema 2017; Zannella et al. 2017 и др.).

Различная способность циркулирующих клеток к адгезии и фагоцитозу может быть обусловлена разным набором молекул адгезии у разных типов гемоцитов (Hermann et al. 2008). Эта особенность сказывается на участии последних в клеточных защитных реакциях.

Фагоцитарную активность гемоциты проявляют как в циркуляции, так и в тканях. Например, у ампулярий *Potamocanaliculata* были обнаружены островки плотноупакованных гемоцитов, заполняющие гемоцелиальные пространства между складками почечного эпителия. Клетки, находящиеся в составе таких островков, способны участвовать в захвате и фагоцитозе инородных частиц из окружающей гемолимфы (Cueto et al. 2015).

Цитотоксичность гемоцитов проявляется в их способности продуцировать вещества, обеспечивающие деструкцию клеток и тканей патогенов. К ним относятся гидролитические ферменты и активные кислородные метаболиты молекулярного кислорода и азота (reactive oxygen species, ROS и reactive nitrogen species, RNS). ROS и RNS являются высокореактивными окислителями, которые могут повреждать структурные и функциональные компоненты патогенов, а также выполнять роль регуляторов иммунного ответа, активируя сигнальные пути хозяина (Lugrin et al. 2014). У позвоночных животных цитотоксичность хорошо изучена для клеток врождённого иммунитета, таких как нейтрофилы и макрофаги (Купер 1980; Buchmann 2014).

У моллюсков выявлены основные ферменты, участвующие в продукции ROS и RNS — супероксиддисмутаза, NADPH-оксидаза, NADPH-зависимая нитритная окись-синтаза, NO-синтаза, галогенидпероксидаза, фенолоксилаза и др. (Lockyer et al. 2007; Novas et al. 2007; Butt, Raftos 2008; Humphries, Yoshino 2008; Dyachuk 2016). Гемоциты вырабатывают ROS и RNS при иммунизации патогенами различной

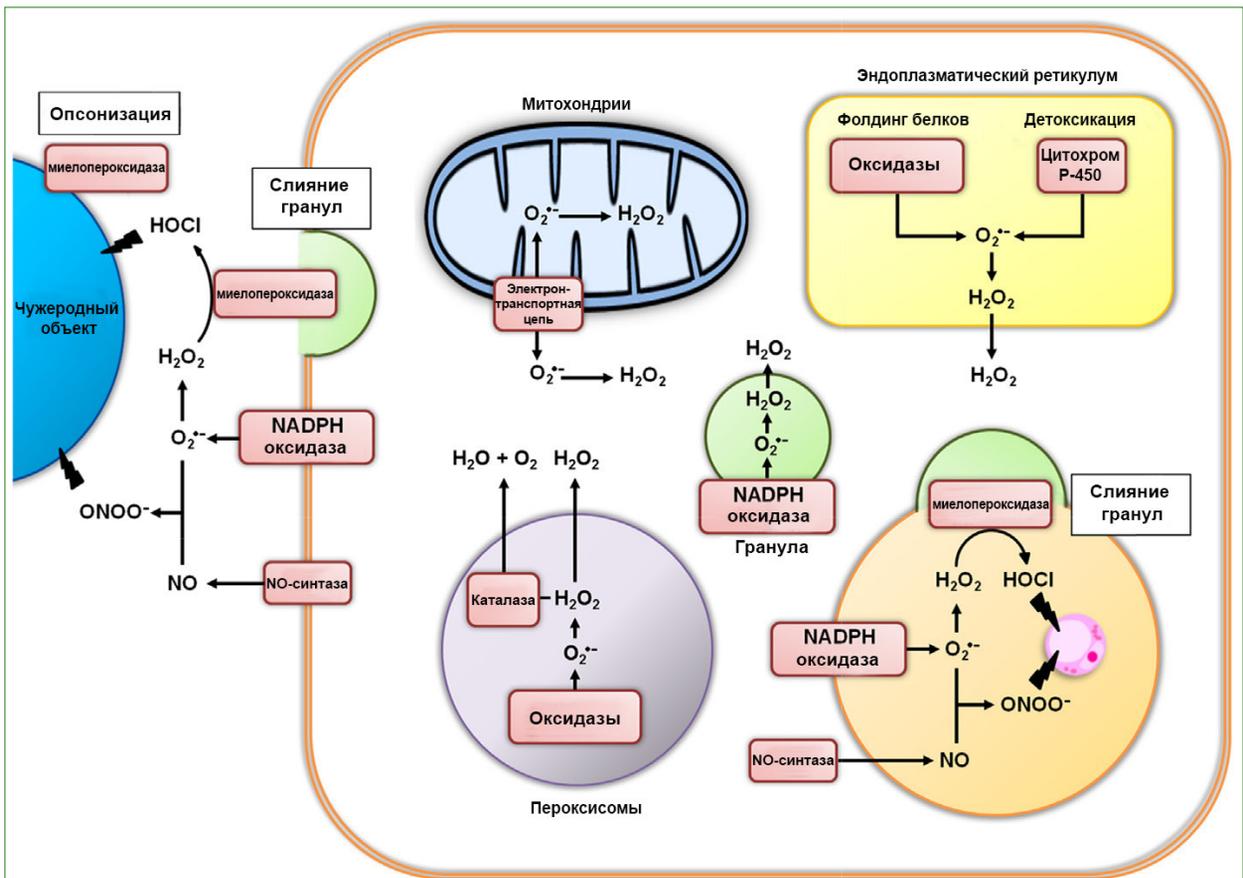


Рис. 7. Система выработки активных кислородных метаболитов кислорода и азота в гемоцитах двустворчатых моллюсков (по Donaghy et al. 2015 с изменениями)

Fig. 7. The system for producing reactive oxygen metabolites of oxygen and nitrogen in bivalve hemocytes (according to Donaghy et al. 2015 with modifications)

природы — от бактерий и протистов до метазойных паразитов (трематоды, скребни, нематоды и др.) (рис. 7).

Продукция супероксиданиона ($O_2^{\cdot-}$) установлена для гемоцитов гастропод *Lymnaea stagnalis*, *Helix aspersa*, а также бивальвий *Crassostrea ariakensis*, *Mercenaria mercenaria* при фагоцитозе частиц зимозана (Dikkeboom et al. 1988); гастропод *Biomphalaria glabrata*, *Lymnaea stagnalis*, *Viviparus ater* (Conte, Ottaviani 1995; Hahn et al. 2001; Moné et al. 2010) при заражении трематодами.

У гастропод способность гемоцитов продуцировать ROS коррелирует со степенью резистентности к трематодной инвазии (Dikkeboom et al. 1988; Adema et al. 1994; 2001). При этом, материнские спороцисты трематод *Schistosoma mansoni* активируют у биомфаларий образование ROS гемоцитами. При трематодной инва-

зии прудовиков *Lymnaea stagnalis* в узком просвете между тегументом спороцист и стенкой гемоцитарной капсулы, обнаруживаются пероксидаза, радикалы супероксида и пероксида водорода (van der Кнаар, Loker 1990). Применение ингибитора NADPH-оксидазы задерживает элиминацию спороцист *Trichobilharzia ocellata* и *Schistosoma mansoni* гемоцитами устойчивых к инвазии линий *Lymnaea stagnalis* и *Biomphalaria glabrata* соответственно (Adema et al. 1994; 2001; Dikkeboom et al. 1988). Инкубация гемоцитов *B. glabrata* со стимуляторами секреции реактивных форм кислорода, напротив, приводит к увеличению продукции кислородных метаболитов (Zelck et al. 2006).

Инъекция бактерий моллюскам *Mytilus edulis* приводит к активации продукции гемоцитами супероксиданиона (Pipe et al. 1997). У других бивальвий *Perna perna* про-

дукция супероксиданиона гемоцитами повышается в ответ на стресс (Barracco et al. 1999; Novoa et al. 2002). Также у двустворчатых моллюсков повышенный уровень производства ROS отмечен в неопластических клетках (Le Grand et al. 2013), которые возникают вследствие неоплазии — патологического процесса, связанного с образованием злокачественных опухолей (Barber 2004; Carballal et al. 2015; Pila et al. 2016a). Высказано предположение, что они возникают из мезенхимальных или гемопоэтических стволовых клеток (Barber 2004; Carballal et al. 2015). Таким образом, в некоторых работах проводят аналогии между неопластическими клетками и незрелыми гемоцитами, так как они имеют общие морфологические и функциональные характеристики.

Моллюски имеют защитные системы, препятствующие повреждению их собственных тканей ROS и RNS. В гемоцитах вырабатывается целый набор антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы (Zielinski, Pörtner 2000).

Другой механизм клеточной цитотоксичности представлен фенолоксидазной системой, обеспечивающей синтез меланиновых пигментов. Синтез меланина осуществляется в процессе фенолоксидазного каскада (каскада меланизации). В нём участвуют ферменты, обозначенные общим названием фенолоксидазы (включая тирозиназы, катехолоксидазы и лакказы) (Walker, Ferrar 1998). Запуск фенолоксидазного каскада происходит при переходе неактивной формы фенолоксидазы (профенолоксидаза) в активную фенолоксидазу.

Меланизация патогенов и повреждённых тканей является одним из проявлений врождённых защитных процессов у беспозвоночных. Наиболее полно этот процесс изучен у членистоногих (Cerenius et al. 2010). У моллюсков меланизация сопровождается формированием раковин (Waite, Wilbur 1976), заживление ран и инкапсуляцию чужеродных объектов. Имеются данные о присутствии фенолокси-

даз в мантии, кишечнике и других органах моллюсков (Luna-Acosta et al. 2011; Zhou et al. 2012; Huan et al. 2013; Jiang et al. 2014; Yu et al. 2014; Бабич и др. 2017).

Фенолоксидазная система, которая у других беспозвоночных является внеклеточным эффекторным механизмом, у моллюсков может также представлять ключевую внутриклеточную систему защиты. Гемоциты могут способствовать образованию меланотических узелков, ограничивающих распространение патогенных организмов или повреждённых тканей (Luna-Gonzalez et al. 2002; Jiménez-Vega et al. 2005).

Внутриклеточная активность фенолоксидазы была обнаружена у двустворчатых моллюсков *Chamelea gallina*, *Pinctada imbricata*, *Ruditapes philippinarum*, *Saccostrea glomerata* и *Tapes decussatus* (Aladaileh et al. 2007; Kuchel et al. 2010). У *Saccostrea glomerata* инкапсуляция гиф грибов сопровождается меланизацией, которая происходит как внутри инкапсулирующих гемоцитов, так и во внеклеточном матриксе капсулы (Aladaileh et al. 2007). Кроме того, фенолоксидазная активность проявляется при разрушении фаголизосом паразита *Marteilia sydneyi* гемоцитами *Saccostrea glomerata* (Butt, Raftos 2008; Kuchel et al. 2010). Отложение фенолоксидазы было обнаружено в фагосомах, содержащих поглощённых паразитов. Аналогичная активность фенолоксидазы была связана с внутриклеточными процессами в фаголизосомах у *Mytilus edulis* (Renwranz et al. 1986), *M. galloprovincialis* (Carballal et al. 1997) и *Scapharca inaequalis* (Holden et al. 1994).

Фенолоксидазная система также рассматривается как один из факторов, обеспечивающих резистентность к инвазии. Имеются данные, что повышенная чувствительность устриц *Saccostrea glomerata* к заражению одноклеточным паразитом *Marteilia sydneyi* связана с пониженной активностью фенолоксидаз в гемоцитах (Butt, Raftos 2008).

В дополнение к внутренней защите, осуществляемой циркулирующими гемо-

цитами и факторами плазмы, установлена роль иммунных факторов, связанных с поверхностями слизистых оболочек. Было показано, что экстрапаллиальная полость (пространство между краем мантии и раковины) двустворчатых моллюсков является в этом отношении важным защитным барьером (Fisher 2004; Mount et al. 2004). В составе слизи, покрывающей мантийный эпителий, обнаружены функционально активные «периферические» гемоциты, которые способны фагоцитировать биотические и абиотические частицы и секретировать гидролитические и антимикробные вещества (Allam 1998; Allam, Paillard 1998). Кроме этого, такие клетки могут перемещаться в обоих направлениях за счёт трансэпителиальной миграции (Allam 1998), обеспечивая функционирование барьерной системы аналогичной той, которую выполняют дендритные клетки у позвоночных.

Феномен миграции гемоцитов из циркуляции в ткани подробно описан у pulmonat как первичная клеточная реакция (Cheng, Jourdane 1987; Атаев, Полевщиков 2004; Токмакова 2018; Атаев и др. 2020). Гемоциты из близлежащих тканей и циркуляции устремляются в очаг воспаления, где способны к дальнейшей агрегации, агглютинации, инкапсуляции и фагоцитозу проникших патогенов. Эта реакция неспецифична, так как протекает сходным образом в ответ на внедрение чужеродных факторов любой природы (алло- и ксено-трансплантаты, паразиты и др.) (Jourdane, Cheng 1987; Атаев, Coustau 1999; Прохорова и др. 2015; Токмакова 2018).

Однако недостаток имеющихся в циркуляции гемоцитов может приводить к активации гемопоэза и запуску вторичной клеточной реакции. При этом возможны несколько основных вариантов её реализации (рис. 2).

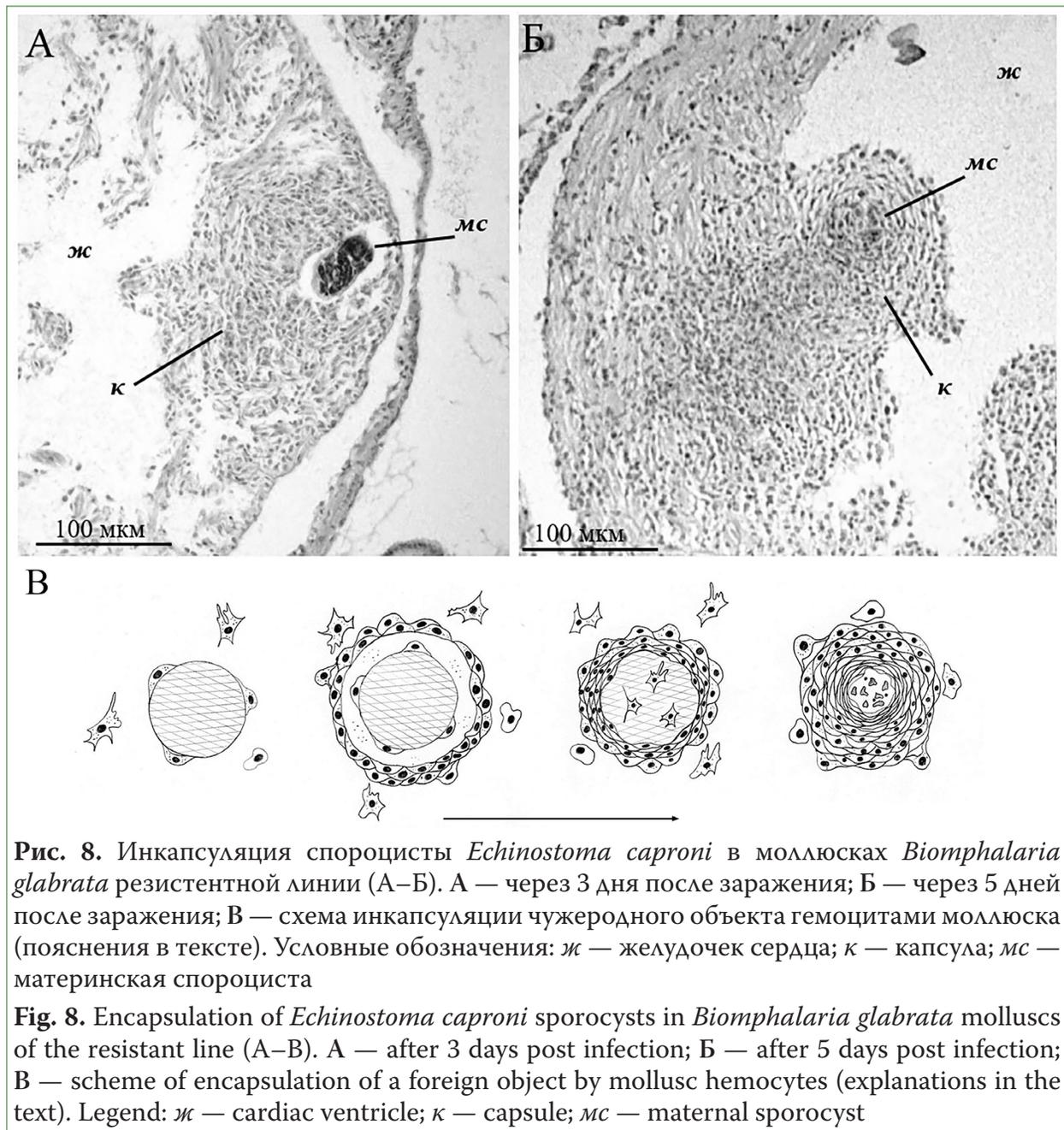
Первый и наиболее универсальный клеточный механизм, обеспечивающий уничтожение патогенов — инкапсуляция. Лучше всего описаны гемоцитарные капсулы, формирующиеся вокруг трематод во

внутренних органах лёгочных моллюсков (Атаев, Coustau 1999) (рис. 8). При этом между внутренней поверхностью капсулы и телом паразита сохраняется узкий просвет, в котором накапливаются цитотоксические вещества, выделяемые клетками гемолимфы (Connors, Yoshino 1990; Connors et al. 1991; Adema et al. 2001; Атаев и др. 2005a). Внутри такой капсулы происходит гибель паразита, а затем фагоцитоз его останков и внутренних слоёв капсулы (Атаев, Coustau 1999; Атаев, Полевщиков 2004). Сходный механизм описан у pulmonat при инкапсуляции трансплантатов различной природы (Jourdane, Cheng 1987; Прохорова и др. 2015).

Много работ в этом направлении выполнено на бивальвиях. В целом клеточная иммунная реакция у них протекает сходно с pulmonатами, например, инкапсуляция копепод *Myicola ostreae*, поселяющихся в жабрах устриц (Batista et al. 2009). Показано, что гранулоциты *Saccostrea glomerata* способны агрегировать *in vitro* вокруг гиф грибов и изменять их морфологию с образованием капсулы (Aladaileh et al. 2007). Хейнер и Этжес (Huehner, Etges 1981) также обнаружили, что инкапсуляция трематод *Aspidogaster conchicola* в пресноводных мидах осуществляется морфологически дифференцированными гранулоцитами — «фиброцитами». Также у двустворчатых моллюсков инкапсуляция некоторых патогенов (протисты перкинсиды, лабиринтулы, грибы) в конечном счёте может приводить к образованию гранулёмы (Soudant et al. 2013; Allam, Raftos 2015), а в области между мантией и створкой раковины — к биоминерализации чужеродного объекта с образованием жемчужин (Carella et al. 2015).

Другой тип клеточных реакций — образование «нейтральных» агглютинаций гемоцитов в районе локализации паразита. При этом инкапсуляции последнего не происходит (Атаев, Coustau 1999).

Своеобразным вариантом клеточной реакции является формирование гемоцитарной мантии вокруг паразита в резуль-



тате извращения защитной клеточной реакции моллюска на паразитирование паразитов трематод (рис. 9). Последние оказываются изолированными от окружающих тканей хозяина, однако не подвергаются воздействиям иммунной системы, скорее наоборот находятся под её защитой. Изначально такое образование было описано у спороцист отряда Plagiorchiata (Schell 1965; Добровольский, Райхель 1973). Однако в настоящее время предлагается расширить применение термина «мантия» («paletot») на все случаи гемоцитарной изоляции трематод, при которой паразит не только не

погибает, но и способен завершить своё развитие. Остальные отличия характеризуют частные случаи адаптаций трематод к паразитизму и не меняют общей картины взаимоотношений, складывающихся у них с моллюском-хозяином.

Обычно мантия покрывает всё тело паразита. При этом у него сохраняется возможность использовать ресурсы хозяина. Однако она может и прерываться в определённых участках. Такой пример демонстрируют спороцисты рода *Leucochloridium*, вокруг зрелых отростков которых образуется сплошная мантия,

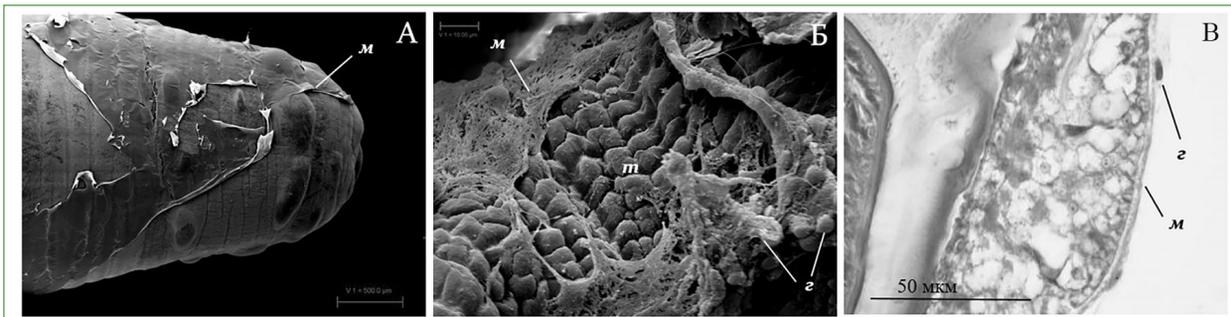


Рис. 9. Формирование гемоцитарной мантии на поверхности спороцисты *Leucochloridium paradoxum*. А — зрелый отросток; Б — столон спороцисты; В — гистологический срез через отросток спороцисты. Условные обозначения: г — гемоциты; м — гемоцитарная мантия

Fig. 9. Formation of the palletot on the surface of the *Leucochloridium paradoxum* sporocyst. А — mature broodsac; Б — sporocyst stolon; В — histological section through the broodsac. Legend: г — hemocytes; м — palletot

но в районе центральной части stolона (предположительно выполняющей репродуктивную и трофическую функции) она представлена крупноячеистой сетью из гемоцитов (Ataev et al. 2013; Токмакова 2018).

Таким образом, в процессе эволюции клеточного иммунитета моллюсков защитный барьер, представленный на начальном этапе фагоцитозом корпускулярных патогенов циркулирующими клетками, дополнился сложным комплексом последовательных клеточных реакций, направленных на изоляцию и уничтожение чужеродного. Это приобретение в полной мере реализуется и в отношении партенит трематод. Вероятно, фагоцитарная активность как самодостаточная клеточная реакция реализуется только в отношении микропатогенов. Однако в случае трематодной инвазии фагоцитоз может сопровождать каждый этап реализации защитной реакции, но особенно его проявление заметно на заключительных этапах — при ликвидации тканей паразита и клеточного дегриса, представленного в том числе остатками гемоцитарных капсул.

3.2. Гуморальный иммунитет

Гуморальный иммунитет включает в себя механизмы элиминации патогенов с помощью молекул и молекулярных комплексов, находящихся вне клеток. При этом, гуморальные компоненты иммуни-

тета могут функционировать как в виде секретируемых в плазму молекул, так и в контакте с рецепторными комплексами гемоцитов. Они обеспечивают распознавание чужеродного, активацию гемоцитов, опсонизацию патогенов (повышающую эффективность фагоцитоза), антибактериальный эффект, регуляцию иммунных реакций, а также обладают агглютинирующей и литической активностями (Jourdane, Cheng 1987; van der Knaap, Loker 1990; Sullivan, Spence 1999; Connors 2003).

В реализации иммунных реакций моллюсков участвуют такие группы гуморальных факторов как протеазы, ингибиторы протеаз, компоненты комплемента, антибактериальные белки, токсины, белки острой фазы, активные кислородные метаболиты, антиоксидантные ферменты и др. (Olafsen 1988; Song et al. 2010; Adema, Loker 2015; Castillo et al. 2015; Dinguirard et al. 2018; Li et al. 2020) (табл. 2).

Антимикробные пептиды и белки (antimicrobial peptides / proteins, AP) являются ключевой группой гуморальных факторов в системе врождённого иммунитета. Это сборная группа молекул, включающая в себя катионные амфипатические полипептиды (до 100 аминокислотных остатков) и белки. Они способны нарушать целостность клеточных мембран, в том числе за счёт формирования пор, а также проникать в микробные клетки (Ganz 2003) (рис. 10).

Таблица 2

Гуморальные факторы иммунитета брюхоногих и двустворчатых моллюсков
по данным разных авторов

Table 2

Humoral factors of immunity of gastropods and bivalves according to data from different authors

GASTROPODA	BIVALVIA
<i>Антимикробные белки</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • митамацин (LBP/BPI) • перфорин MPEG1a • теромацин • ахацин • аплизианин • глабрализин • биомфализины 	<ul style="list-style-type: none"> • дефенсины • митицины • митилины • мацины • митимицины • митицизины • митихитины • митикалины • большие дефенсины
<i>Протеазы</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • лизоцимы • серпины • катепсин • эластаза • цинк-зависимая металлопротеаза • цистатины 	<ul style="list-style-type: none"> • лизоцимы С-типа • лизоцимы G-типа • лизоцимы I-типа • хламицин • катепсины • тимоцин • моллюскин
<i>Компоненты комплемента</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • C1q • C3 • тиоэфирсодержащий белок (ТЕР) 	<ul style="list-style-type: none"> • C1q • C3 • тиоэфирсодержащий белок 1 (ТЕР-1) • тиоэфирсодержащий белок 2 (ТЕР-2)
<i>Цитокины</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • транскрипционный фактор NF-κB • ингибирующий миграцию макрофагов фактор (MIF) • фактор некроза опухолей α (TNF-α) • трансформирующий фактор роста бета b1 (TGF-b1) • интерлейкин IL-1a, b (IL-1a, b) • интерлейкин 2 (IL-2) • интерлейкин 6 (IL-6) • тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AB) 	<ul style="list-style-type: none"> • гомолог транскрипционного фактора NF-κB • В-тимозин • цитидиновая дезаминаза • гомолог фактора некроза опухолей (TNF)
<i>Литературные источники</i>	
<p>Hughes et al. 1990, 1991, 1992; Ottaviani et al. 2003; Mitta et al. 2005; Guillou et al. 2007; Myers et al. 2008; Gestal et al. 2010; Ittiprasert et al. 2010; Lockyer et al. 2012; Galinier et al. 2013; Baron et al. 2016; Adema et al. 2017; Tetreau et al. 2017; Lassalle et al. 2020; Li et al. 2020</p>	<p>Charlet et al. 1996; Hubert et al. 1996; Mitta et al. 1999; Nilsen et al. 1999; De Zoysa et al. 2009; Prado-Alvarez et al. 2009; Venier et al. 2009; Wu et al. 2009; Gerdol et al. 2011; Sonthi et al. 2011; He et al. 2012; Moreira et al. 2012; Sathyan et al. 2012; Li et al. 2013; Liao et al. 2013; Martinez-Lopez et al. 2013; Wang et al. 2013; Hu et al. 2014; Qin et al. 2014; Zhang et al. 2014; Domeneghetti et al. 2015; Gerdol, Venier 2015; Ertl et al. 2016</p>

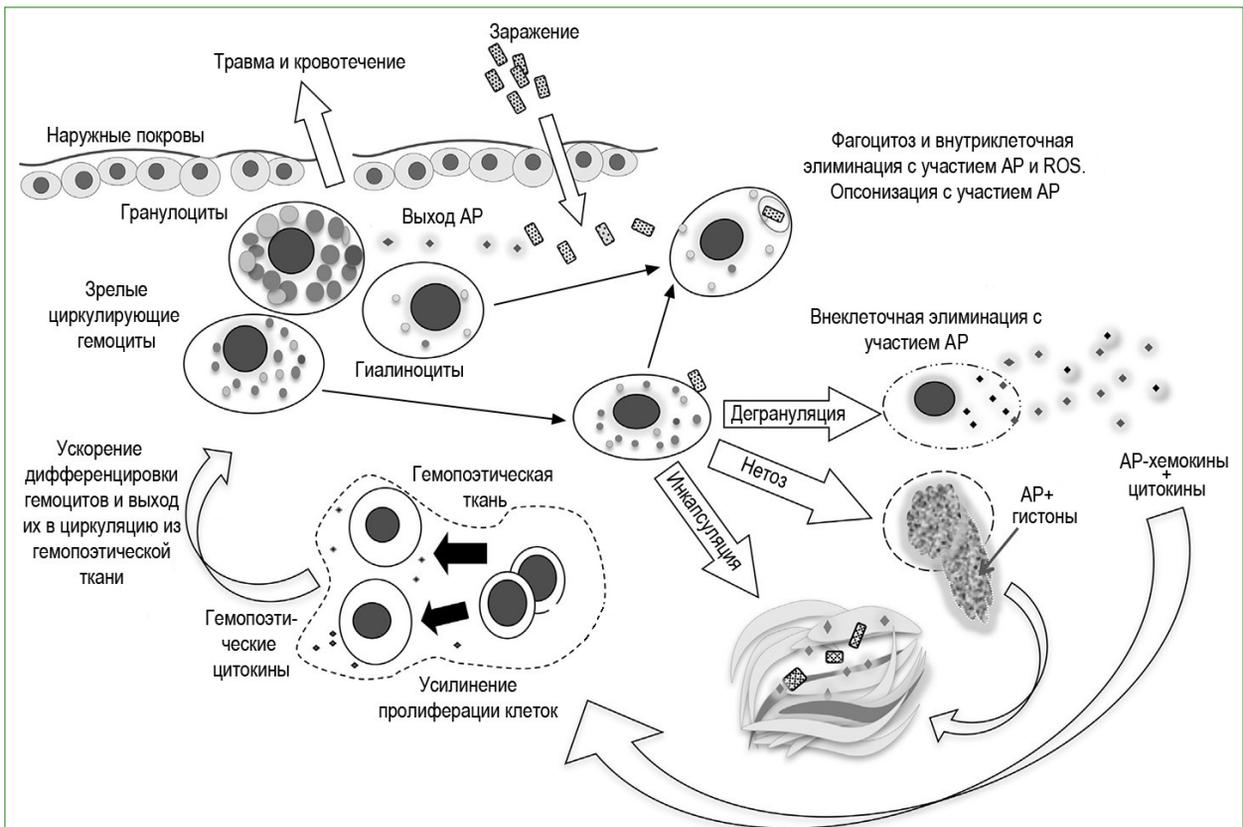


Рис. 10. Участие антимикробных белков и пептидов в иммунных реакциях моллюсков (по Smith, Dyrzynda 2015 с изменениями)

Fig. 10. Participation of antimicrobial proteins and peptides in the immune responses of molluscs (according to Smith, Dyrzynda 2015 with modifications)

AP накапливаются в гранулах фагоцитов и участвуют в элиминации фагоцитированных патогенов, а также в процессах внеклеточной цитотоксичности, определяющих резистентность не только к бактериальным, протозойным и грибковым инфекциям, но и к трематодной инвазии (Galiniere et al. 2013; Tetreau et al. 2017; Li et al. 2020). Высокая вариабельность AP моллюсков вероятно является одним из адаптационных механизмов к обитанию в средах с разным набором патогенов.

Наибольшее разнообразие AP описано у бивальвий — более 20 катионных белков (табл. 2). Для некоторых AP двустворчатых моллюсков характерно значительное внутривидовое разнообразие. У *Mytilus galloprovincialis*, *Crassostrea gigas* и *Ruditapes philippinarum* набор мРНК, кодирующих митимицин С и дефенсина, индивидуален для отдельных особей (Costa et al. 2009; Schmitt et al. 2010; Wang et al.

2015). Разные группы AP *Crassostrea gigas* обладают избирательной активностью в отношении различных бактерий, а по мере столкновения с новыми патогенами появляются разные изоформы этих белков (Gueguen et al. 2006; Gonzalez et al. 2007).

Аналогичное явление описано и для гастропод. У иммунизированных моллюсков *Biomphalaria glabrata* формируются многочисленные варианты транскриптов AP биомфализина, в зависимости от особенностей паразита (Pinaud et al. 2019). Биомфализины способны связываться с поверхностью спорозист, бактериями и дрожжами (Li et al. 2020). Высказано предположение, что биомфализин достался моллюскам от бактерий в результате горизонтального переноса генов (Galiniere et al. 2013).

Противовирусная активность AP у моллюсков изучена недостаточно. Только для отдельных AP показана способность связываться с вирусами и нейтрализовать

их. Так, митицин С бивальвий *Mytilus galloprovincialis* предотвращает репликацию герпесвируса OsHV-1, а гемоцианины *Crassostrea gigas* и *Haliotis rubra* препятствуют проникновению вируса HSV-1 в клетки (Watson et al. 2022).

Разнообразие AP у позвоночных животных делает их посредниками между системами врождённого и адаптивного иммунитета: являясь мощными хемокинами, AP привлекают дендритные клетки в очаги воспаления, что способствует активации адаптивного иммунитета (Yang et al. 2001). Поэтому у беспозвоночных, в частности у моллюсков, именно AP рассматривают в качестве одного из компонентов так называемой гуморальной иммунной памяти (рис. 11, см. подробнее в разделе Заключение) (Portela et al. 2013; Pinaud et al. 2016).

Система комплемента является одной из основных составляющих гуморального иммунитета. Компоненты комплемента обеспечивают опсонизацию и лизис клеток патогенов (рис. 12). Система комплемента включает растворимые белки плазмы, а также мембраносвязанные белки. Она может быть активирована различными биохимическими путями (альтернативный, лектиновый и классический), которые включают компоненты как врождённого, так и адаптивного иммунитета (Dunkelberger, Song 2010). Компоненты комплемента наряду с гемоцитами у моллюсков вырабатываются в клетках гепатопанкреаса, гонад, покровных эпителиев и жабер (Zhang et al. 2008; Castillo et al. 2009; Moreira et al. 2012; Yazzie et al. 2015; Lu et al. 2020; Seppälä et al. 2021).

Долгое время существование комплемента у беспозвоночных оставалось спорным вопросом. В настоящее время у моллюсков и насекомых выявлены две основные молекулы системы комплемента — C1q и C3 (Sun et al. 2021). Кроме того, у моллюсков обнаружена сериновая протеаза MASP-1 (Mannan-binding lectin serine protease 1, сериновая протеаза маннозосвязывающего лектина) (Li et al. 2015b), что свидетельствует в пользу существования у

них лектинового пути активации комплемента. Запуск лектинового пути происходит через связывание C-лектинов (см. ниже) с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (Li et al. 2015; Wang et al. 2018). Стоит отметить, что некоторые лектины (например, MBL и фиколины) структурно схожи с иммуноглобулинами позвоночных.

Ключевой компонент запуска каскада комплемента — C1q — у моллюсков крайне вариабелен. Так, у двустворчатых моллюсков *Mytilus galloprovincialis* и *Crassostrea gigas* выявляется соответственно до 168 и 300 последовательностей, кодирующих C1q (Gestal et al. 2010; Gerdol et al. 2011). При этом наибольшее их разнообразие наблюдается в гемоцитах (Gerdol et al. 2015). У *Mercenaria mercenaria* обнаружено 408 генов C1q, содержащих 420 доменов. Интересно, что подавляющее большинство генов продублированы тандемно (Farhat et al. 2022). Дупликация генов обеспечивает диверсификацию распознающих молекул. Различия в структуре белков C1q могут обеспечить очень широкий потенциал распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, даже в отсутствие иммуноглобулинов. Транскрипты, гомологичные компоненту комплемента C1q идентифицированы у кальмаров *Euprymna scolopes* и *E. tasmanica* (McFall-Ngai et al. 2010).

Функциональная роль C1q у моллюсков подтверждается протеомными исследованиями. Так белок-агглютинин MkC1qDC из плазмы гемолимфы двустворчатого моллюска *Modiolus kurilensis* проявляет антибактериальные свойства против грамотрицательных и грамположительных бактерий и способен связываться с рядом сахаридов Ca²⁺-зависимым образом (Grinchenko et al. 2021).

Независимо от пути активации запуск комплемента приводит к протеолизу C3 компонента комплемента. Образующиеся при этом молекулы участвуют в противодействии патогенам и регуляции иммунного ответа.

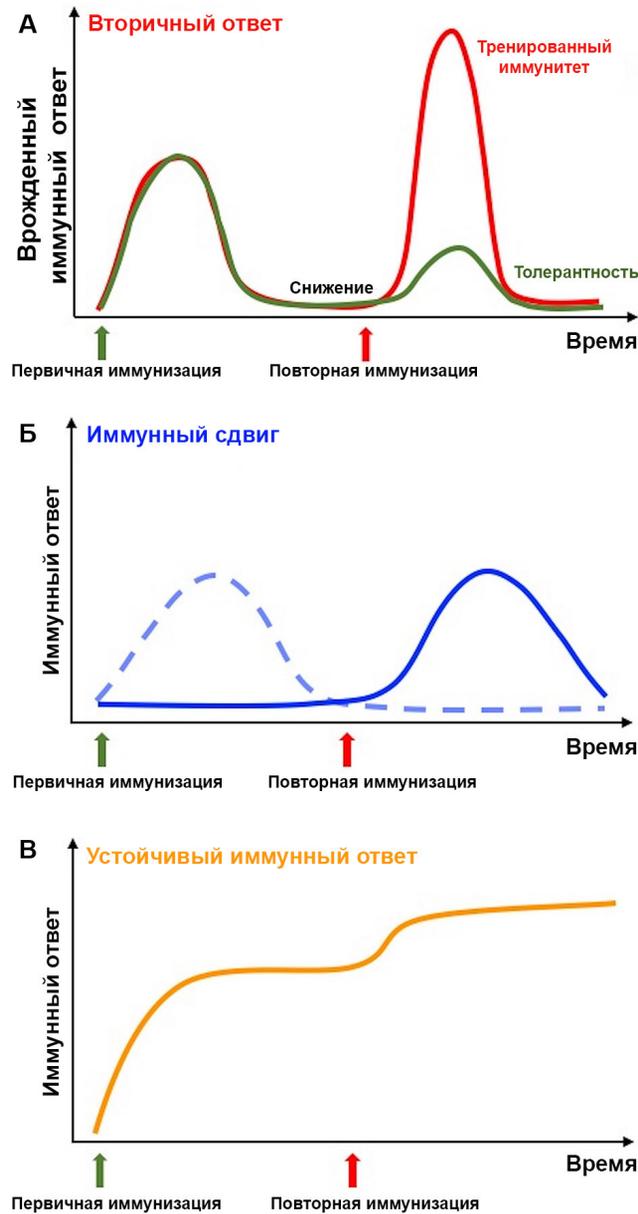


Рис. 11. Изменение интенсивности врождённого иммунного ответа у беспозвоночных и у позвоночных животных при повторной иммунизации. А — Иммунизация активирует систему врождённого иммунитета. После затухания иммунных реакций повторная иммунизация у позвоночных вызывает более мощный иммунный ответ (красная линия). Это явление называется тренированным иммунитетом. У позвоночных вторичный ответ может быть менее интенсивным, чем первичный (зелёная линия). Это явление называется иммунологической толерантностью. Б — Повторная иммунизация животных может привести к иммунному сдвигу — переходу от клеточного иммунного ответа (пунктирная линия) к гуморальному (сплошная линия). В — У беспозвоночных первичная иммунизация может приводить к состоянию среднесрочной или долгосрочной активации иммунитета. При повторных заражениях иммунный ответ усиливается (по Mellilo et al. 2018 с изменениями)

Fig. 11. Changes in the intensity of the innate immune response in invertebrates and vertebrates after repeated immunization. А — Immunization activates the innate immune system. After the immune reactions have faded, repeated immunization in vertebrates induces a more powerful immune response (red line). This phenomenon is called trained immunity. In vertebrates, the secondary response can be less intense than the primary one (green line). This phenomenon is called immunological tolerance. Б — Repeated immunization of animals can lead to an immune shift — a transition from a cellular immune response (dashed line) to a humoral one (solid line). В — In invertebrates, primary immunization can lead to a state of medium- or long-term immune activation. With repeated infections, the immune response is enhanced (according to Mellilo et al. 2018 with modifications)

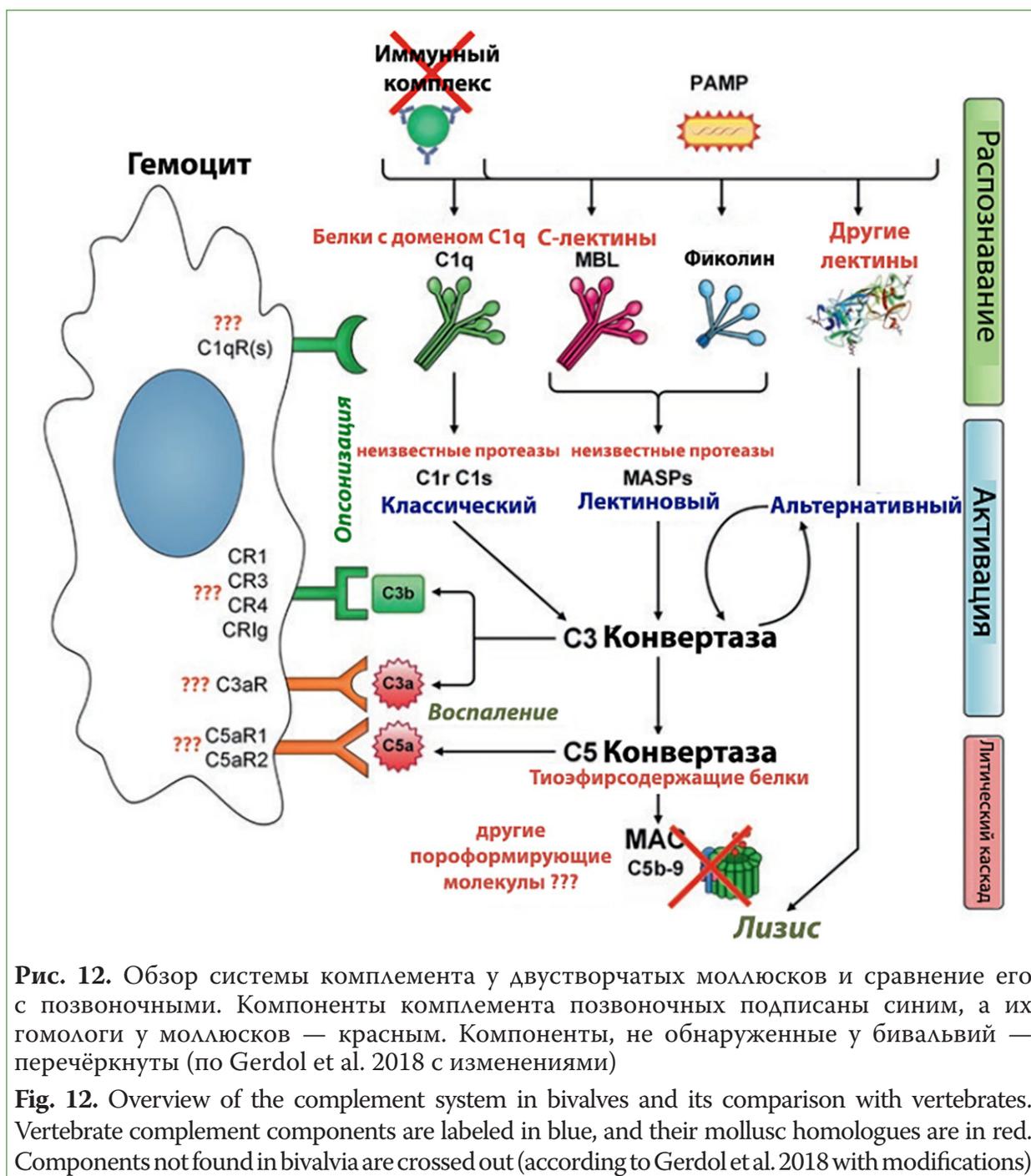


Рис. 12. Обзор системы комплемента у двустворчатых моллюсков и сравнение его с позвоночными. Компоненты комплемента позвоночных подписаны синим, а их гомологи у моллюсков — красным. Компоненты, не обнаруженные у бивальвий — перечёркнуты (по Gerdol et al. 2018 с изменениями)

Fig. 12. Overview of the complement system in bivalves and its comparison with vertebrates. Vertebrate complement components are labeled in blue, and their mollusc homologues are in red. Components not found in bivalvia are crossed out (according to Gerdol et al. 2018 with modifications)

У моллюсков всех групп выявлены гомологи молекулы C3 — тиоэфирсодержащего белка (Collins et al. 2012; Pinaud et al. 2019; Wang et al. 2021), являющегося ключевой молекулой системы комплемента. Ген C3 жемчужной устрицы *Pinctada fucata* обладает всеми структурными особенностями, характерными для генов C3 позвоночных, в том числе содержит тиоэфирный мотив и сайт расщепления конвертазы (Wang et al. 2021). Он экспрессируется во всех исследованных тканях, включая жабры, пи-

щеварительную железу, аддуктор, мантию и ногу. Самая высокая конститутивная экспрессия была обнаружена в пищеварительной железе. Отмечается, что заражение *Vibrio alginolyticus* приводит к значительному повышению его экспрессии в гемоцитах, а нокдаун с помощью siРНК снижает фагоцитоз бактерий гемоцитами *in vitro* (Wang et al. 2021).

Исследование белка C3 *Crassostrea gigas* (CgC3) показало, что он расщепляется на фрагменты после стимуляции бактериями

Vibrio splendidus. Расщепление осуществляет MASPL-1, который активируется в результате взаимодействия комплекса патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с лектинами (CgCLec). Активированный CgC3 участвует в перфорации бактериальных оболочек и подавлении жизнеспособности инфицирующих бактерий (Sun et al. 2021).

Глава IV. Молекулярные основы распознавания чужеродного

Изучение механизмов распознавания патогенов в системе врождённого иммунитета у животных разных таксонов является одним из ключевых направлений современной сравнительной иммунологии. Согласно классическим представлениям системы адаптивного и врождённого иммунитета различаются по способу распознавания чужеродного (Janeway, Medzhitov 2002).

Клетки системы адаптивного иммунитета обладают антигенраспознающими рецепторами, которые способны распознавать уникальные антигенные детерминанты. Эта особенность определяет специфичность иммунных реакций позвоночных животных. Клетки врождённого иммунитета распознают так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) и образы опасности (damage-associated molecular patterns, DAMP). PAMP и DAMP содержат молекулярные мотивы, общие для больших систематических групп патогенных организмов (табл. 3). Такие молекулярные мотивы распознаются паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs) (табл. 4).

К PRR относят Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), лектины, рецепторы нуклеиновых кислот (nucleotide-oligomerizing domain receptors, NOD), антибактериальные белки, компоненты комплемента (Kumar et al. 2011). PRR выявлены у животных всех основных таксонов (Zhang et al. 2010). Установлена роль в за-

пуске иммунного ответа беспозвоночных лектинов, толл-подобных рецепторов, скавенджер-рецепторов, компонентов комплемента и др. (Wang et al. 2018).

Передача сигнала через PRR приводит к активации клеток иммунитета (перестройка цитоскелета, экспрессия молекул адгезии, цитокинов, продукция цитотоксических факторов). Благодаря развитию технологий высокопроизводительного секвенирования и протеомного анализа в последние годы доказано наличие основных групп PRR у моллюсков (рис. 13).

4.1. Лектины

Самой разнообразной группой PRR моллюсков являются лектины. Последние обеспечивают избирательное распознавание углеводных детерминант на поверхности патогенов. Также за счёт связывания углеводных остатков чужеродных объектов они могут выполнять роль опсоинов, облегчая процесс фагоцитоза (Renwrandt 1986; Кокряков 2006).

На основе структурных особенностей доменов распознавания углеводов (carbohydrate recognition domain, CRD), а также функциональных характеристик выделяют несколько семейств лектинов (Кокряков 2006). У моллюсков описаны представители семи групп лектинов: С-лектины, Р-лектины, F-лектины, I-лектины, галектины, фиколины и хитиназоподобные лектины (Wang et al. 2018). Внутри каждой из групп наблюдается большое разнообразие вариантов, содержащих разное количество CDR, которые также могут комбинироваться с другими иммунорелевантными доменами (рис. 14). Лектины моллюсков участвуют не только в распознавании чужеродного, но и в процессах клеточной адгезии, агглютинации, опсонизации, активации комплемента и уничтожении патогенов (Adema, Loker 2015).

Ниже представлены данные о наиболее изученных у брюхоногих и двустворчатых моллюсков семействах лектинов.

Среди лектинов более значимыми в иммунном ответе моллюсков считаются лек-

Таблица 3

Основные компоненты патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) (Wang et al. 2018)

Table 3

Major components of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) (Wang et al. 2018)

РАМР	Патогены	Углеводы	Белки	Нуклеиновые кислоты	Липиды
Липополисахариды	бактерии Грам (-)	+			+
Пептидогликаны	бактерии Грам (+)	+	+		
Липотейхоевая кислота	бактерии Грам (+)	+	+		
Флагеллин	бактерии Грам (+)/ Грам (-)	+			
Липопротеин	бактерии Грам (+) / Грам (-)	+			
Маннан	грибы	+			
Полирибонуклеотиды	вирусы			+	
GrG сайты ДНК	вирусы			+	

тины С-типа (C-type lectin-related proteins, CLECT). CDR лектинов этой группы содержит складчатые домены (включающие примерно 120 аминокислотных остатков), формирующиеся при участии дисульфидных мостиков. Они связываются с концевыми сахарами гликопротеинов и гликолипидов Ca²⁺-зависимым образом (Weis et al. 1998). CLECT млекопитающих в зависимости от их доменной организации подразделяют на 17 подсемейств (Vasta, Ahmed

2008; Pees et al. 2016). CLECT моллюсков характеризуются значительно бóльшим разнообразием (табл. 5).

Гены CLECT экспрессируются в гемоцитах, белковой железе и гепатопанкреасе моллюсков (Guillou et al. 2007; Song et al. 2010; Castillo et al. 2015). Их экспрессия повышается после стимуляции патогенами (Yamaura et al. 2008; Zheng et al. 2008; Li et al. 2015; Jia et al. 2016; Wang et al. 2018).

Таблица 4

Основные распознающие домены патогенраспознающих рецепторов (PRR) (Wang et al. 2018)

Table 4

The main recognition domains of pathogen recognition receptors (PRRs) (Wang et al. 2018)

PRRs	Ig	LRR	Lectin	C1q	SR
FREP	+				
TLR		+			
CTL			+		
C1qDC				+	
SR					+

Обозначения: C1qDC — белок, содержащий домен C1q, CTL — C-лектин, FREP — фибриногенподобный белок, SR — сквенджер рецептор, TLR — Toll-подобный рецептор.

Designations: C1qDC — protein containing the C1q domain, CTL — C-lectin, FREP — fibrinogen-like protein, SR — scavenger receptor, TLR — Toll-like receptor.

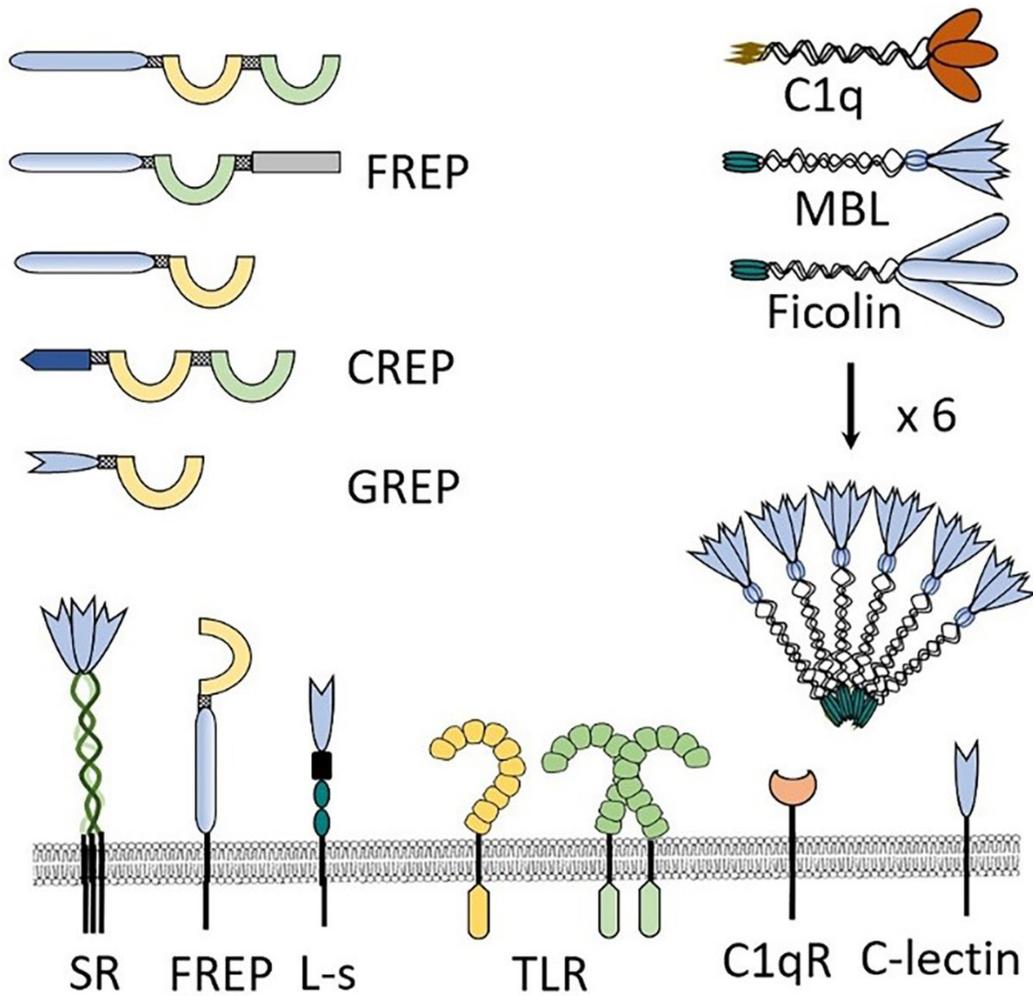


Рис. 13. Патогенраспознающие молекулы моллюсков. C1q — подобный C1q компоненту комплемента белок; C1qR — подобный C1qR рецептор; CREP — C-лектинподобные белки; EGF — эпидермальный фактор роста; — фибриногенподобные белки; GREP — галактинподобные белки; L-s — L-селектин; MBL — связывающий маннозу лектин; SR — сквенджер рецептор; TLR — толл-подобные рецепторы

Fig. 13. Pathogen-recognizing molecules of molluscs. C1q — complement component C1q-like protein; C1qR — C1qR-like receptor; CREP — C-lectin-like proteins; EGF — epidermal growth factor; FREP — fibrinogen-like proteins; GREP — galectin-like proteins; L-s — L-selectin; MBL — mannose-binding lectin; SR — scavenger receptor; TLR — Toll-like receptors

Разнообразие С-лектинов у брюхоногих и двустворчатых моллюсков

Diversity of C-lectins in gastropods and bivalves

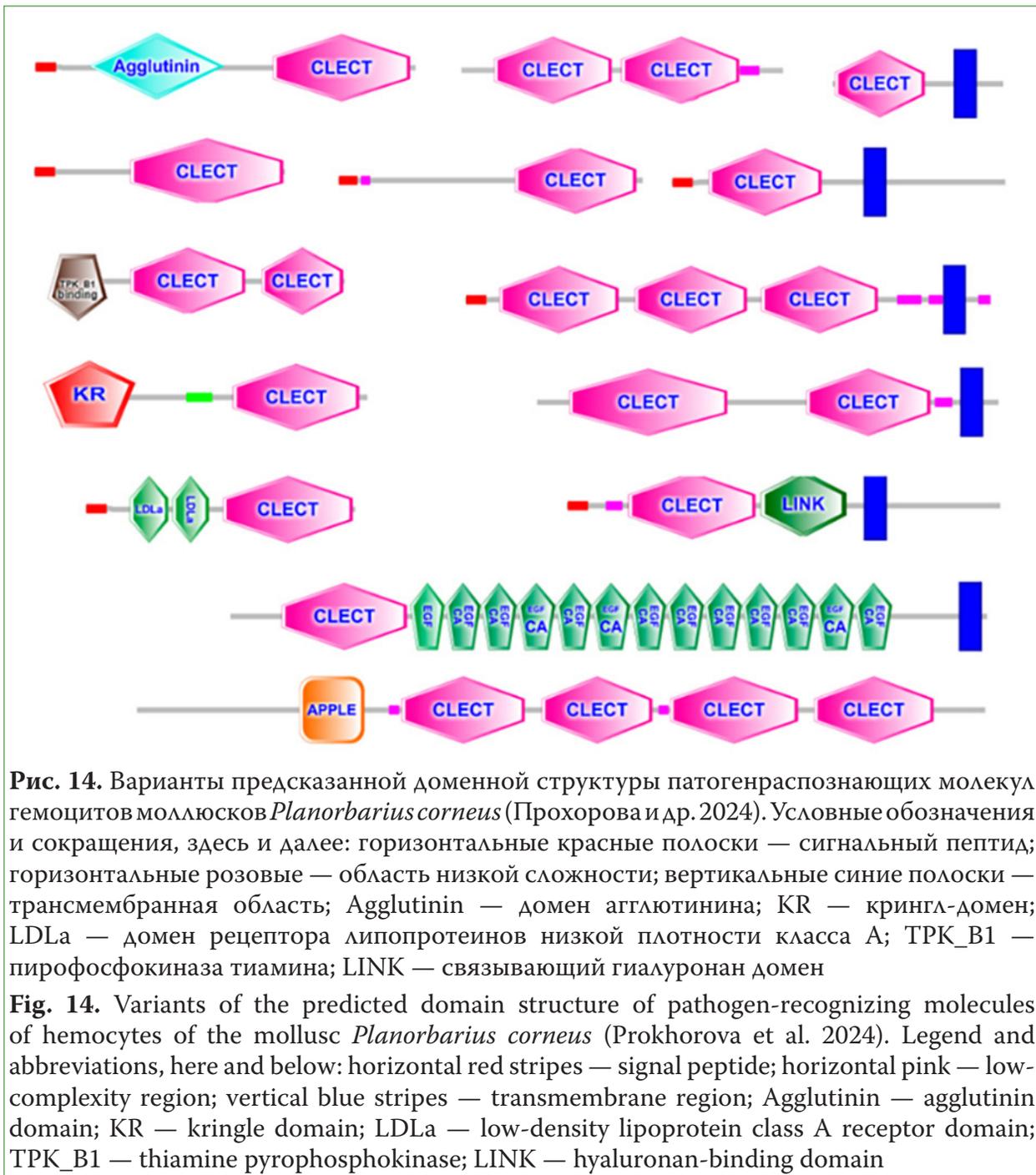
Вид моллюсков	Количество вариантов С-лектинов /генов	Авторы
Bivalvia		
<i>Argopecten irradians</i>	10	Song et al. 2015
<i>Crasostrea farreri</i>	6	Song et al. 2015
<i>Crasostrea gigas</i>	7 / 266	Zhang et al. 2015
<i>Haliotis discus hannai</i>	2	Wang et al. 2008; Zhang et al. 2014
<i>Hyriopsis cumingii</i>	2	Zhao et al. 2016
<i>Ruditapes philippinarum</i>	2	Kang et al. 2006; Takahashi et al. 2008
<i>Venerupis philippinarum</i>	30	Mu et al. 2014
Gastropoda		
<i>Biomphalaria glabrata</i>	4	Lu et al. 2021
<i>Biomphalaria pfeifferi</i>	1	Buddenborg et al. 2017
<i>Lymnaea stagnalis</i>	12	Jeyachandran et al. 2024
<i>Planorbarius corneus</i>	8	Бобровская и др. 2024

CLECT моллюсков проявляют высокое сродство к различным PAMP на поверхности патогенов, таким как липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, глюкан и маннан грибов и др. При этом CLECT проявляют избирательность по отношению к лигандам. Например, лектины rCRD3 и rCRD4 из *Crassostrea farreri* могут связываться со всеми протестированными PAMP, в то время как rCRD1 и rCRD2 — только с липополисахаридом и маннаном (Huang et al. 2017). Лектин AiCTL-9 из морского гребешка *Argopecten irradians* может связывать пептидогликаны, липополисахариды, глюкан и маннан (Wang et al. 2012).

Разный спектр лигандных специфичностей лектинов данной группы может быть обусловлен разнообразием структуры этих молекул. CLECT моллюсков содержат разное количество CRD — от одного до девяти (Zhang et al. 2009; Wang et al. 2012; Yang et al. 2015). Анализ спектра лигандных

специфичностей CLECT, содержащих несколько CDR, показал различный спектр связывания PAMP и разную аффинность. Например, лектин CfLec-3 из *Crassostrea farreri*, содержащий три CRD может связывать больше PAMP, чем CfLec-1 и CfLec-2, содержащие по одному CRD (Zhang et al. 2009).

Кроме того, CLECT домены могут комбинироваться с доменами, относящимися к другим семействам белков. Так, транскрипты CLECT моллюсков *Planorbarius corneus* кодируют домены эпидемального фактора роста, агглютинина, кринг-домены, домены LINK (рис. 14). Кринг-домены входят в состав белков свёртывания крови, фибринолитических белков и также способны связывать белки и фосфолипиды мембран (Clemmensen et al. 1986; Graversen et al. 2000). Домен LINK участвует в сборке внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции (Kohda et al. 1996). Гетерогенность доменного состава



CLECT моллюсков указывает на разнообразие их функций.

Помимо распознавания чужеродного, CLECT гемоцитов моллюсков участвуют в агглютинации, фагоцитозе, инкапсуляции и проявляют бактерицидное действие. Выделенные из плазмы гемолимфы CLECT двустворчатых моллюсков *Ruditapes philippinarum*, *Crasostrea farreri*, *C. gigas* и *Glycymeris yessoensis* способны ингибировать рост бактерий нескольких видов (Yang et al. 2010; 2011; Jia et al. 2016; Mizgina et al. 2024).

В плазме брюхоногих моллюсков *Biomphalaria glabrata* присутствуют свободные С-лектины трёх групп, которые преимущественно связываются с поверхностью бактерий и клеток дрожжей, но при этом не осаждаются на поверхности мирацидиев трематод (Tetreau et al. 2017). Это явление особенно примечательно, так как именно под лектины мимикрируют поверхностные гликаны трематод, обеспечивая себе таким образом «молекулярную мимикрию» (см. раздел Заключение).

Экспрессия всех С-лектинов моллюсков усиливается в ответ на стимуляцию бактериями (Jia et al. 2016; Li et al. 2015; Wang et al. 2018).

Другая группа лектинов моллюсков представлена галектинами, которые способны связывать β -галактозидан на поверхности патогенов (Janeway, Medzhitov 2002). Галектины моллюсков включают от одного до четырёх углеводсвязывающих доменов (Tasumi, Vasta 2007; Wang et al. 2011; Zhang et al. 2011) и могут быть представлены мембранной или секретлируемой формами (Kim et al. 2008; Прохорова и др. 2024). Галектины моллюсков структурно консервативны. Предполагается, что галектины двустворчатых и брюхоногих моллюсков произошли от одной предковой молекулы (Tasumi, Vasta 2007; Wang et al. 2011; Zhang et al. 2011).

Галектины демонстрируют большой спектр функциональных активностей — они участвуют в клеточной адгезии и подвижности, регуляции иммунного ответа и распознавании гликанов на поверхностях вирусов, бактерий и паразитических протистов (Hernandez, Baum 2002; Vasta, Ahmed 2008; Yoshino et al. 2008).

В экспериментах показана способность галектинов связываться с патогенами различной природы. Галектин CvGal из двустворчатого моллюска *Crassostrea virginica* играет решающую роль в распознавании бактерий, одноклеточных водорослей и трофозоитов паразитических протистов *Perkinsus olseni* (Tasumi, Vasta 2007; Kim et al. 2008). Галектины гемолимфы брюхоного моллюска *Biomphalaria glabrata* связываются с поверхностью спорозист *Schistosoma mansoni* (Yoshino et al. 2008).

Для галектина CvGal1 двустворчатых моллюсков показано участие в активации фагоцитоза. Этот лектин также может избирательно связываться с компонентами фитопланктона, что позволяет предположить его участие в поглощении микроводорослей (Tasumi, Vasta 2007). Интересно, что паразитический протист *Perkinsus marinus* приспособился нарушать вро-

ждённые иммунные механизмы распознавания пищи моллюсков, чтобы проникать в клетки хозяина (Vasta et al. 2015).

Лектины F-типа (F-type lectins, FLECT, fucolectins, фуколектины) представляют собой фукозосвязывающие белки (Odom, Vasta 2006). FLECT характеризуются большой вариабельностью. У одного моллюска могут экспрессироваться несколько вариантов одного FLECT, которые различаются по числу tandemно повторяющихся доменов (от 1 до 5) на N-конце. Для устрицы *Crassostrea gigas* установлено, что разные варианты FLECT формируются в результате альтернативного сплайсинга транскриптов единственного гена (Springer et al. 2008). Белки биндины, участвующие в распознавании гамет у устриц, также относятся к FLECT. Анализ последовательностей их транскриптов показал формирование сотен различных последовательностей биндина у *C. gigas* (Moy, Vacquier 2008; Moy et al. 2008).

Для двустворчатых доказана роль FLECT в распознавании гемоцитами микроорганизмов, активации фагоцитоза (Odom, Vasta 2006; Wang et al. 2011). У жемчужницы *Pinctada martensi* экспрессия FLECT повышается в гемоцитах в 13 раз при заражении *Vibrio alginolyticus* (Chen et al. 2011).

Фибриногенподобные белки (fibrinogen-related proteins, FREP) относят к отдельной группе лектинов моллюсков. FREP имеют уникальную доменную организацию. На N-конце молекулы находятся один или два вариабельных иммуноглобулиноподобных домена (immunoglobulin-superfamily like domain, IgSF), а на C-конце — фибриногеновый домен (fibrinogen-like domain, FBG) (Doolittle 1992; Kurosawa, Hashimoto 1996; Adema et al. 1997). Между доменами располагаются промежуточные участки (ICR, interceding region). мРНК FREP может содержать 4 или 6 экзонов (рис. 15).

FBG домен — наиболее консервативная часть молекул FREP. Гомология FBG доменов, относящихся к разным группам FREP, составляет не менее 72% (Dheilly et al. 2015).

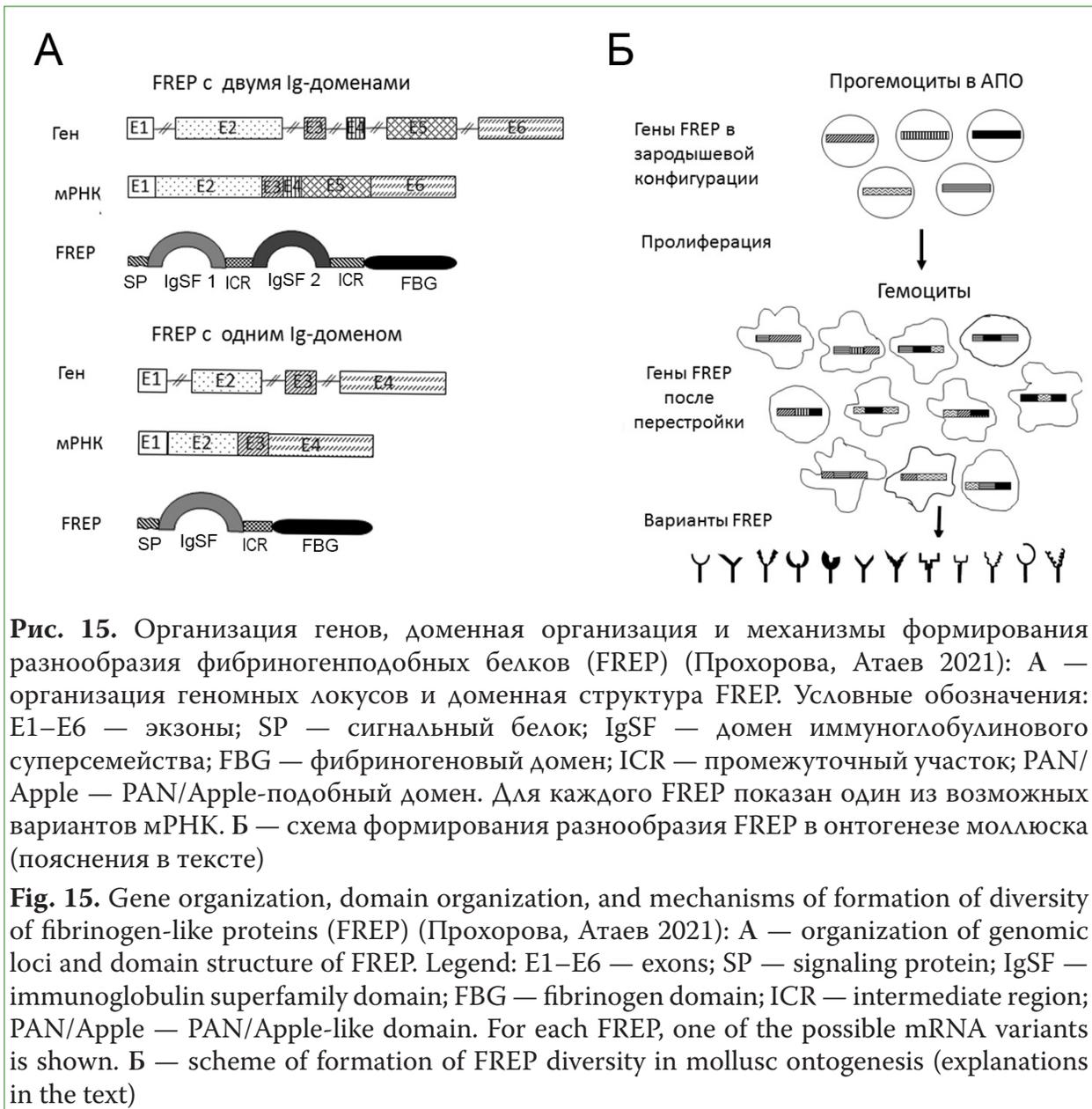


Рис. 15. Организация генов, доменная организация и механизмы формирования разнообразия фибриногенподобных белков (FREP) (Прохорова, Атаев 2021): А — организация геномных локусов и доменная структура FREP. Условные обозначения: E1–E6 — экзоны; SP — сигнальный белок; IgSF — домен иммуноглобулинового суперсемейства; FBG — фибриногеновый домен; ICR — промежуточный участок; PAN/Apple — PAN/Apple-подобный домен. Для каждого FREP показан один из возможных вариантов мРНК. Б — схема формирования разнообразия FREP в онтогенезе моллюска (пояснения в тексте)

Fig. 15. Gene organization, domain organization, and mechanisms of formation of diversity of fibrinogen-like proteins (FREP) (Прохорова, Атаев 2021): А — organization of genomic loci and domain structure of FREP. Legend: E1–E6 — exons; SP — signaling protein; IgSF — immunoglobulin superfamily domain; FBG — fibrinogen domain; ICR — intermediate region; PAN/Apple — PAN/Apple-like domain. For each FREP one of the possible mRNA variants is shown. Б — scheme of formation of FREP diversity in mollusc ontogeny (explanations in the text)

FBG домены высоко консервативны не только внутри подсемейств FREP (Léonard et al. 2001; Zhang et al. 2001; 2008; Zhang, Loker 2003), но и между ними (Hanington, Zhang 2010). Для IgSF характерна крайняя вариабельность, которая была выявлена с помощью транскриптомного анализа (Dheilly et al. 2015). В настоящее время на основании изучения структуры IgSF выделяется как минимум 14 подсемейств FREP моллюсков *Biomphalaria glabrata* (Loker et al. 2004; Gordy et al. 2015; Galinier et al. 2017). Недавно на основе геномной последовательности *B. glabrata* был выявлен новый структурный тип FREP, содержащий на N-конце PAN/Apple — подобный домен (Adema et al. 2017).

Гены FREP биомфаларий кластеризованы и расположены в непосредственной близости друг от друга и от фрагментов FREP-подобных последовательностей (Zhang et al. 2001; Gordy et al. 2015; Lu et al. 2020). Так, три гена FREP3 и один ген FREP14 локализованы в пределах геномной области 70000 п. н. Вероятно, эти последовательности FREP возникли в результате дупликаций генов. Такая конфигурация предполагает большую пластичность и может обеспечить материал для диверсификации за счёт конверсии генов. Кроме того, именно такая структура генов часто ассоциируется с соматическим мутагенезом. Биоинформатический ана-

лиз показал, что все гены FREP кодируют сигнальные пептиды, обеспечивающие секрецию белков (Chen et al. 2007; Hanington et al. 2010b).

У отдельных особей *B. glabrata* выявляется от 36 до 45 различных вариантов мРНК FREP3 (Zhang et al. 2004), которые соответствуют 31 и 36 вариантам аминокислотных последовательностей. Репертуар FREP также меняется по мере роста моллюска и после заражения трематодами разных видов (Hanington et al. 2010a; 2010b; 2012; Gordy et al. 2015).

Важный аспект, определяющий формирование специфичного репертуара FREP, — существование вариантов аллелей генов, кодирующих FREP, и различия по этим аллелям между популяциями (линиями моллюсков), характеризующимися разной степенью восприимчивости к трематодной инвазии. Различия по аллелям между моллюсками *B. glabrata* двух линий (чувствительной и резистентной к трематодам *Schistosoma mansoni*) были обнаружены для FREP2, FREP3.1 и FREP3.2. В частности, одиночные нуклеотидные полиморфизмы, приводящие к замене аминокислот, присутствуют в последовательностях, кодирующих FBG домен FREP2, IgSF1 и IgSF 2 домены, IgSF1, IgSF2 и FBG домены в FREP3.2 (Lu et al. 2020). Поэтому различия в наборе аллелей между линиями *Biomphalaria glabrata* могут являться одним из основных факторов, определяющих разную восприимчивость моллюсков к заражению трематодами (Pila et al. 2017; Allan et al. 2019; Li et al. 2020).

Было установлено, что фенотипическое разнообразие FREP намного превосходит количество заложенных в геноме вариантов. Сопоставление геномных и транскриптомных данных выявило возможность существования у одной особи различных вариантов FREP в разных клетках и на разных этапах онтогенеза (Hanington et al. 2012; Adema 2015). Этот феномен стал основной для проведения аналогий между FREP и антигенраспознающими молекулами адаптивного иммунитета позвоночных.

Возможность соматической диверсификации (существования нескольких вариантов продуктов одного гена) была показана для FREP2, FREP3, FREP4 и FREP12 *B. glabrata* (Zhang et al. 2004; Moné et al. 2010; Hanington et al. 2010b; Dheilily et al. 2015). В частности, FREP3 по разным оценкам кодируется в пяти локусах (Zhang et al. 2004; Hanington et al. 2010a), однако от одной особи может быть получено до 34 уникальных доменов IgSF (Zhang et al. 2004) и 77 вариантов с учётом всех доменов (Hanington et al. 2010a). События диверсификации были продемонстрированы не только в переменных доменах IgSF, но и в более консервативных доменах FBG (Zhang et al. 2004), а также промежуточных регионах (Zhang et al. 2001; Hanington et al. 2010b; Dheilily et al. 2015).

В качестве наиболее вероятного механизма формирования разнообразия FREP рассматривается альтернативный сплайсинг. Это подтверждается результатами многочисленных транскриптомных исследований, в которых у моллюсков обнаруживаются разные варианты транскриптов одного и того же FREP (Galiner et al. 2017). Само явление альтернативного сплайсинга для гастропод изучено слабо и показано только для нескольких генов, экспрессирующихся в клетках нервной системы гастропод (Price, Greenberg 1994; Santama et al. 1996).

Наличие кластерной организации генов и соматических мутаций позволили предположить возможность гипермутационного FREP по механизму, аналогичному соматическому гипермутационному генов иммуноглобулинов позвоночных (Adema 2015). У *B. glabrata* выявлены нуклеотидные последовательности, кодирующие цитидиновую дезаминазу (activation-induced deaminase, AID). Её экспрессия повышается у моллюсков, заражённых трематодами (Bouchut et al. 2006). AID избирательно дезаминирует цитозины в последовательностях, кодирующих переменные домены иммуноглобулинов, что приводит к точечным мутациям — преимущественно С-Т — пе-

реходам (Chen et al. 2007; Neuberger 2008). Однако для генов FREP в основном показаны точечные мутации с переходами А-Г и Т-С (Moné et al. 2010).

У моллюсков наиболее активная экспрессия FREP наблюдается в жабрах, пищеварительной железе и гемоцитах (Huang et al. 2015). Возможность соматического гипермутационного залога и в механизме гемопоэза пульмонат (рис. 15Б). В основном FREP экспрессируются в гемоцитах моллюсков (Adema et al. 1997; Hanington et al. 2010a; 2010b). Предполагается, что случайные соматические мутации могут возникать во время пролиферации и клеточной дифференцировки в гемопоэтических структурах, что изменяет зародышевое состояние генов в некоторых гемоцитах. В результате часть гемоцитов содержат гены FREP не в зародышевой конфигурации, а включают уникальные мутации (Hanington et al. 2010a; 2010b). Так как в онтогенезе улитки происходит обновление пула гемоцитов, то и репертуар FREP, экспрессируемых в этих клетках, также меняется (рис. 15Б).

Эта закономерность подтверждена экспериментально: транскрипты пулов из 20-40 гемоцитов *B. glabrata* содержат различные наборы модифицированных последовательностей FREP (Hanington et al. 2010a; 2010b). Стимуляция патогеном может усиливать гемопоэз у *B. glabrata*, в результате чего усиливается процесс мутагенеза и разнообразие FREP (Hanington et al. 2012; Adema, Loker 2015).

Другой обсуждаемый механизм формирования разнообразного репертуара FREP — ретротранспозиция. Наличие обратных последовательностей показано для FREP12 (Zhang, Loker 2003). Кроме того, у *B. glabrata* выявлены мобильные генетические элементы, подобные LINE1. Эти элементы фланкированы короткими повторами и содержат открытые рамки считывания (Raghavan et al. 2007). Источником разнообразия FREP на посттрансляционном уровне может быть формирование мультимеров (Zhang et al. 2001).

Важно отметить, что разнообразия FREP, описанного у *B. glabrata*, не найдено ни у одного из изученных в этом отношении видов моллюсков. Возможно, это связано с малочисленностью таких исследований. Одним из видов, для которых убедительно доказано наличие FREP, является *Physella acuta*. В геноме этой улитки пока выявлено только четыре гена FREP, два из которых гомологичны FREP2 и FREP4 бифидобактерии. При этом транскриптомный анализ не выявил признаков соматической диверсификации этих генов (Schultz et al. 2018; 2020). Заражение трематодами *Echinostoma paraensei* и бактериями не приводит к росту экспрессии FREP у этих моллюсков. Однако некоторые лектины положительно реагируют на иммунизацию.

Похожие результаты получены и для *Lymnaea stagnalis*, у которых выявлено только два FREP (Seppälä et al. 2021). Из протестированных факторов (грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, анестезия, голодание, экстракты тканей заражённых моллюсков) только иммунизация бактериями *Micrococcus lysodeikticus* приводит к повышению экспрессии одного из FREP.

У *Helisoma trivolvis* выявлен один белок, гомологичный FREP3 (Zhang et al. 2004). Недавно гены, кодирующие FREP, были выявлены у глубоководных гастропод, обитающих в термальных источниках, — *Gigantopelta aegis* (18 генов) и *Chrysomallon squamiferum* (14 генов). Максимальная экспрессия генов FREP у этих улиток показана в барьерных структурах — ктенидиях и мантии (Lan et al. 2021).

В транскриптомном анализе гемоцитов моллюсков *Planorbium corneum* не было выявлено транскриптов FREP, содержащих IgSF домены. При этом среди FREP роговой катушки выявлен вариант рецептора с PAN/Apple-подобным доменом (рис. 16) (Прохорова и др. 2024). Такие домены присутствуют в некоторых FREP, содержащих IgSF домены (Adema et al. 2017). PAN/Apple-подобные домены выявлены в белках ор-

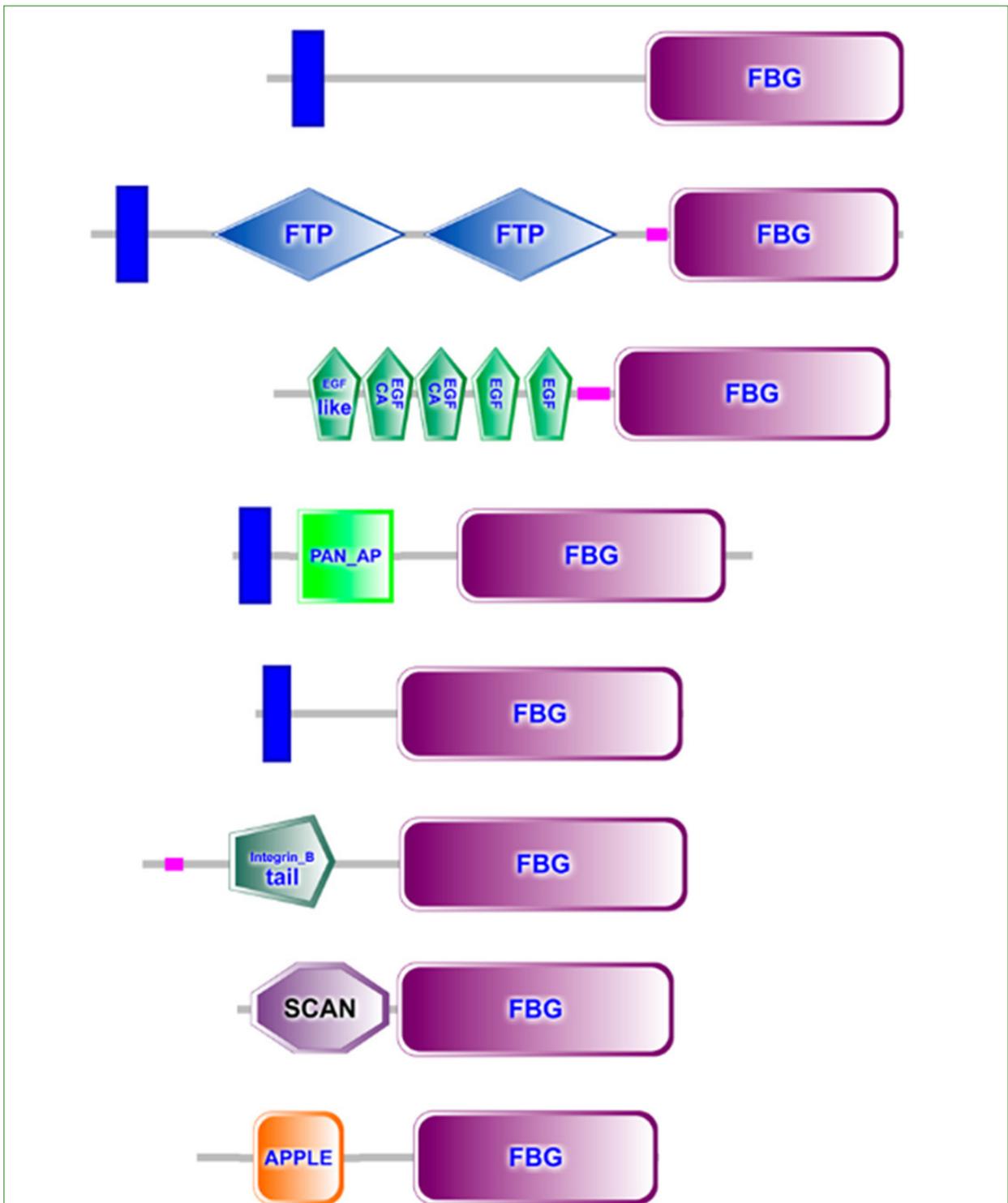


Рис. 16. Варианты доменной организации фибриногенподобных белков моллюсков *Planorbarius corneus*. Условные обозначения: FBG — фибриногеновый домен; FTP — домен фуколектина; EGF — домен эпидермального фактора роста; EGF_CA — кальцийсвязывающий EGF-подобный домен; PAN_AP — APPLE-подобный домен; SCAN — область, богатая лейцином

Fig. 16. Variants of the domain organization of fibrinogen-like proteins of the mollusc *Planorbarius corneus*. Legend: FBG — fibrinogen domain; FTP — fucolectin domain; EGF — epidermal growth factor domain; EGF_CA — calcium-binding EGF-like domain; PAN_AP — APPLE-like domain; SCAN — leucine-rich region

ганизмов различных таксонов от бактерий до млекопитающих. Они опосредуют белок-белковые или белок-углеводные взаимодействия, участвуют в прикреплении молекул к клеточной поверхности (Gong et al. 2012). Предполагается, что у моллюсков молекулы с PAN/Apple-подобными доменами выполняют сходную функцию (Adema et al. 2017).

Наличие генов FREP и их тканеспецифичная экспрессия показаны для бивальвий *Mytilus galloprovincialis*, *M. edulis*, *Argopecten irradians*, *Xenostrobus securis* (Romero et al. 2011; 2019; Yang et al. 2014; Tanguy et al. 2018; Saco et al. 2020). У мидий *Mytilus galloprovincialis* выявлено индивидуальное разнообразие наборов FREP (Romero et al. 2011). В геноме тихоокеанской устрицы *Crassostrea gigas* было идентифицировано 193 гена FREP, характеризующихся большим количеством полиморфизмов и множественных перекрывающихся FBG доменов. Наиболее активная экспрессия FREP наблюдается в жабрах, пищеварительных железах и гемоцитах (Huang et al. 2015).

Разные FREP обладают избирательной активностью в отношении различных патогенов (Zhang et al. 2008). При этом, показана чёткая зависимость между заражённостью моллюсков и уровнем экспрессии фибриногенподобных белков разных подсемейств (Guillou et al. 2004; Hertel et al. 2005; Jiang et al. 2006). Так, у гребешка *Argopecten irradians* выявлено значительное усиление экспрессии FREP в ответ на введение липополисахаридов, β -глюкана, пептидогликана, бактерий и грибов, а также показана значительная агглютинирующая активность в отношении бактерий *Vibrio anguillarum* и *Staphylococcus aureus* (Yang et al. 2014).

Способность FREP *Biomphalaria glabrata* связываться с лигандами на поверхности бактерий, грибов и трематод *Schistosoma mansoni*, *Echinostoma paraensei* установлена с использованием специфических антител (Zhang et al. 2008; Moné et al. 2010). Для FREP2 *Biomphalaria glabrata*

были получены данные о способности взаимодействовать с полиморфными муцинами шистосом.

Доказательства распознавания полиморфных муцинов гемоцитами с участием FREP были получены в экспериментах с использованием микросфер, покрытых гликопротеинами трематод (Peterson et al. 2009). Такие микросферы фагоцитируются гемоцитами *B. glabrata* быстрее и эффективнее, чем непокрытые микросферы. Это означает, что именно FREP является посредником во взаимодействии гемоцитов с гликопротеинами трематод.

С открытием FREP стало очевидным, что у моллюсков репертуар патогенраспознающих молекул не ограничивается только генотипически определённым ресурсом. Ранее онтогенетическая изменчивость патогенраспознающих молекул считалась прерогативой только позвоночных животных (Medzhitov, Janeway 1997). Поэтому изучение разнообразия FREP сегодня является одним из основных направлений раскрытия механизмов возможной специфичности иммунитета моллюсков.

4.2. Молекулы, содержащие домены суперсемейства иммуноглобулинов (immunoglobulin superfamily, IgSF)

В суперсемейство IgSF включают белки, имеющие аминокислотную последовательность, которая определяет формирование характерной для иммуноглобулинов β -складчатой структуры доменов. И если собственно иммуноглобулины, выполняющие функцию антител в адаптивном иммунном ответе, характерны для позвоночных, то молекулы IgSF широко распространены у животных, начиная с губок (Oreste et al. 2021). Поэтому этим молекулам уделяется особое внимание в поисках филогенетических предшественников системы адаптивного иммунитета позвоночных животных.

Молекулы IgSF экспрессируются клетками многих типов и демонстрируют разнообразные функции: участвуют в адгезии, тканевом распознавании, презентации

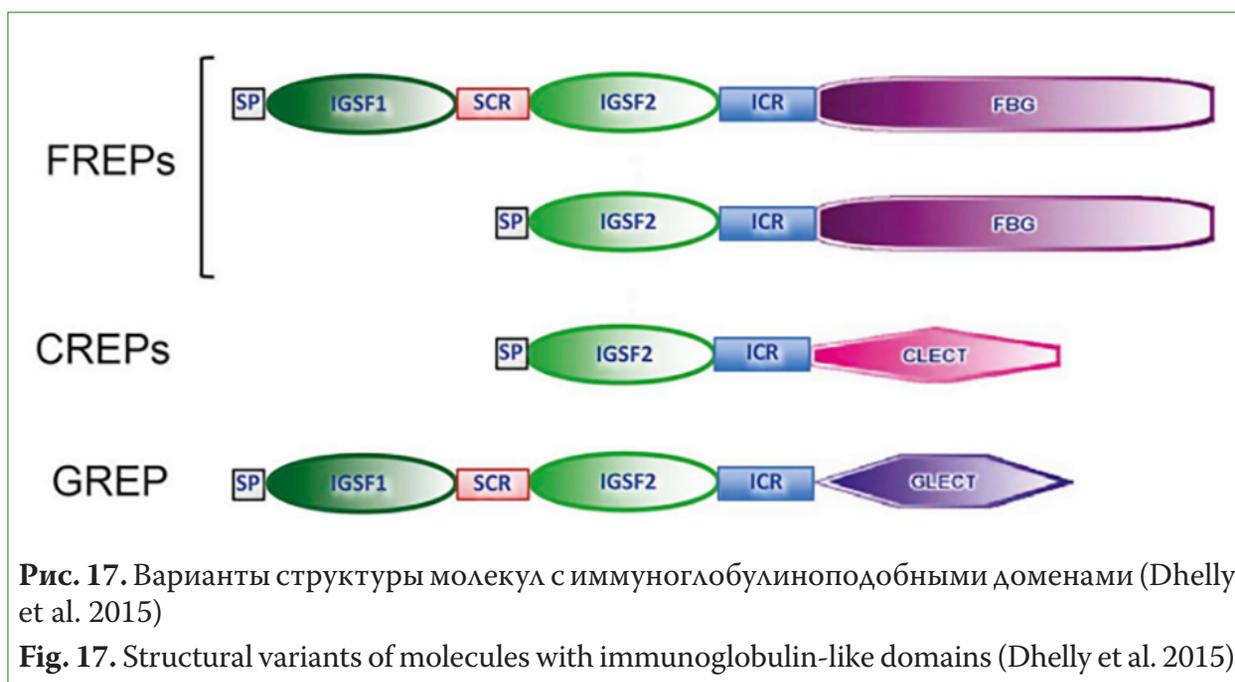


Рис. 17. Варианты структуры молекул с иммуноглобулиноподобными доменами (Dhelly et al. 2015)

Fig. 17. Structural variants of molecules with immunoglobulin-like domains (Dhelly et al. 2015)

антигена, корцепции, формировании сократительного аппарата мышечных клеток (Natarajan et al. 2015). Белки с доменами IgSF были функционально охарактеризованы у модельных беспозвоночных — нематоды *Caenorhabditis elegans* и плодовой мушки *Drosophila melanogaster* (Vogel et al. 2003; Natarajan et al. 2015).

Лектины, содержащие домены IgSF входят в группу I-лектинов (Angata, Brinkman-Van der Linden 2002). В свою очередь, I-лектины моллюсков относят к несколькими группам, по набору входящих в их состав доменов (рис. 17). Содержащие фибриногеновые домены I-лектины принадлежат к FREP (Adema et al. 1997) (см. раздел 4.1). Молекулы, содержащие IgSF и CLECT домены, часто включают в семейство лектинов CREP (C-type lectin-related proteins) (см. раздел 4.1), а содержащие одновременно домены IgSF и GLECT выделяют в группу GREP (Galectin-related protein) (Dheilly et al. 2015). Эти варианты молекул IgSF были выявлены у большинства моллюсков, для которых были получены транскрипты.

Ещё одна группа I-лектинов моллюсков — лектины, связывающие сиаловую кислоту (sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins, Siglec) (Varki et al. 2022). За связывание сиаловой кислоты в этих мо-

лекулах отвечает V-домен IgSF, но одновременно присутствуют C2 домены. Siglec у позвоночных животных участвуют в распознавании патогенов, межклеточных взаимодействиях и последующих сигнальных путях в иммунной и нервной системах (Angata et al. 2006).

Siglec моллюсков *Crassostrea gigas* содержит два иммуноглобулиновых домена и экспрессируется во всех тканях, но сильнее всего — в гемоцитах (Бобровская и др. 2024). Среди транскриптов гемоцитов лёгочных моллюсков *Planorbarius corneus* выявлен только один вариант Siglecs, который помимо доменов IgSF также включает домены CLECT, фибриногена и домен CUB. Этот домен встречается во внеклеточных и связанных с плазматической мембраной белках и участвует в регуляции межклеточных взаимодействий в процессах фагоцитоза, гистогенеза, распознавания субстрата (Blanc et al. 2007) (рис. 18).

Роль Siglec в иммунном ответе доказана для моллюсков нескольких модельных видов. В частности, экспрессия соответствующего гена у устриц *Crassostrea gigas* повышается в гемоцитах в ответ на иммунизацию бактериями *Vibrio splendidus* (Liu et al. 2016a; 2016b). Блокада Siglec специфическими поликлональными антителами у моллюсков *Crassostrea gigas* усилива-



Рис. 18. Доменная организация лектина, связывающего сиаловую кислоту моллюска *Planorbarius corneus* (пояснения в тексте)

Fig. 18. Domain organization of the sialic acid-binding lectin from the mollusc *Planorbarius corneus* (explanation in text)

ет индуцированный липополисахаридами апоптоз клеток, фагоцитоз по отношению к *Vibrio splendidus* и высвобождение цитокинов гемоцитами (Liu et al. 2016a; 2016b). Для моллюсков *Biomphalaria glabrata* установлена зависимость между степенью резистентности к трематодной инвазии и способностью Siglec распознавать гликаны на поверхности спорист трематод (Bridger et al. 2018).

4.3. Toll-подобные рецепторы

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) принято считать наиболее универсальными PRR. TLR представляют собой трансмембранные белки, которые могут быть расположены как на поверхности клетки, так и на везикулах в цитоплазме. Внеклеточный домен TLR содержит богатые лейцином повторы (leucine rich repeats, LRR), количество которых значительно варьирует. Именно этот домен отвечает за способность распознавать определённые PAMP. Внутриклеточный домен TIR (toll-interleukin-1 receptor homology domain) в свою очередь передаёт сигнал внутрь клетки через адаптерные белки (Bowie, O'Neill 2000). Именно TIR домен является наиболее консервативной частью молекулы, поэтому его последовательно чаще всего используют для классификации TLR (рис. 13). Домены LRR способны распознавать PAMP патогенов всех групп: бактерий, вирусов, грибов, метазойных паразитов (Akira, Takeda 2004) и обладают избирательностью по отношению к разным лигандам. У позвоночных животных идентифицировано 13 типов TLR и 28 типов генов TLR (Rebl et al. 2010; Wang et al. 2015).

В результате анализа геномов и транскриптомов было установлено, что у моллюсков разнообразие генов TLR превосходит таковое у позвоночных животных. Так, в геноме гигантской устрицы *Crassostrea gigas* обнаружено 83 гена TLR (Zhang et al. 2015), а в геноме улитки *Biomphalaria glabrata* — 56 генов, кодирующих TLR двух разных типов (V-TLR и P-TLR) (Adema et al. 2017). Транскрипты TLR выявлены у гастропод *Biomphalaria glabrata*, *Planorbarius corneus*, *Bulinus truncatus*, *Lymnaea stagnalis* (Pila et al. 2016a; Seppälä et al. 2021; Young et al. 2022; Бобровская и др. 2024), бивальвий *Chlamys farreri*, *Crassostrea virginica*, *Argopecten irradians*, *Mercenaria mercenaria* (Tanguy et al. 2004; Song et al. 2006). При этом, как и у позвоночных животных, у моллюсков описана поверхностная и эндосомальная локализация TLR.

Разнообразие TLR моллюсков может отражать приспособленность к взаимодействию с разным набором патогенов (рис. 19). В целом среди беспозвоночных наблюдается большее разнообразие PRR, по сравнению с позвоночными (Wang et al. 2018; Saco et al. 2023). При отсутствии специфических антигенраспознающих молекул расширение репертуара распознаваемых лигандов достигается за счёт увеличения количества вариантов PRR.

При иммунизации происходит избирательное усиление экспрессии TLR. В частности, у бивальвий *Crassostrea gigas* повышается экспрессия соответствующих генов в ответ на заражение бактериями *Vibrio* разных линий (Zhang et al. 2015), а у *Chlamys farreri* — на введение бактериаль-

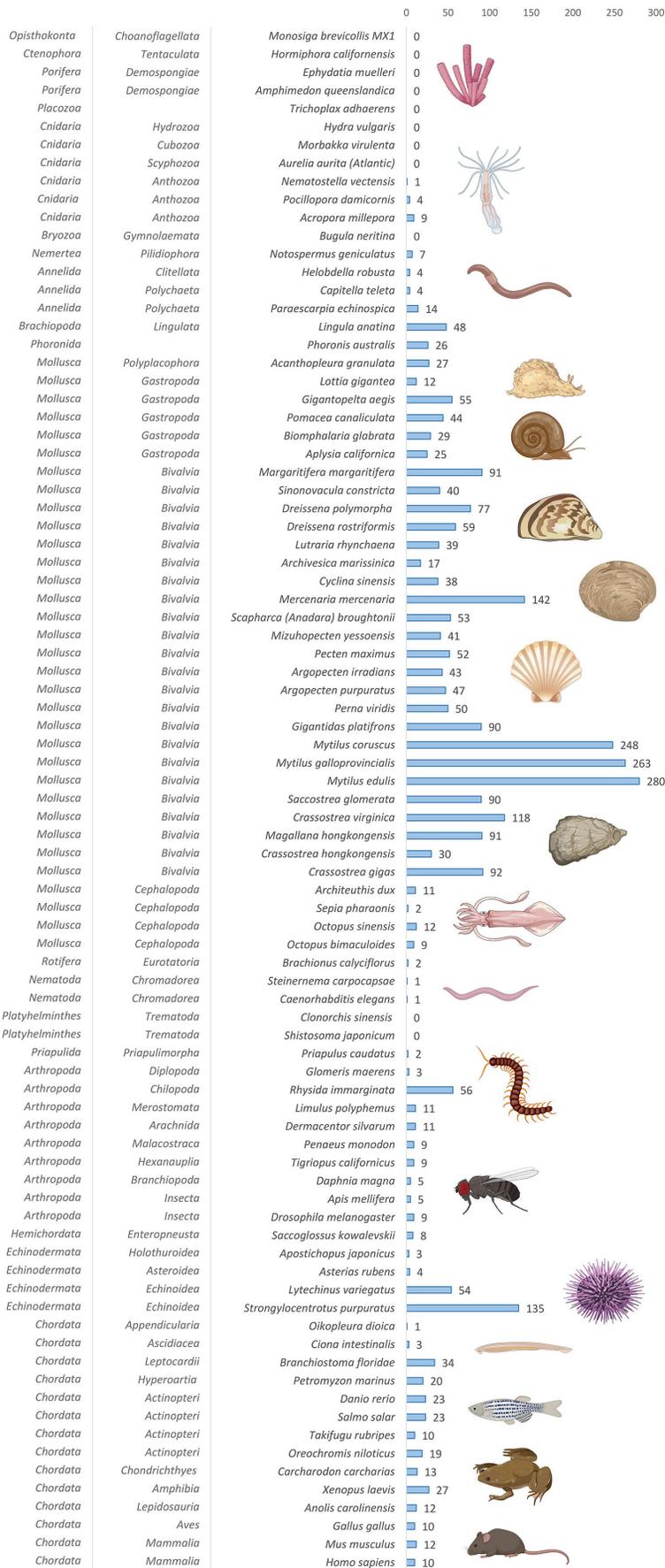


Рис. 19. Количество генов Toll-подобных рецепторов у многоклеточных (Saco et al. 2023)
 Fig. 19. Number of Toll-like receptor genes in metazoans (Saco et al. 2023)

ных липополисахаридов (Qiu et al. 2007). Существуют также различия в уровне конститутивной экспрессии TLR между особями с разным уровнем резистентности к трематодной инвазии. Например, для гастропод *Biomphalaria glabrata* установлено, что уровень конститутивной экспрессии генов TLR (BgTLR) у особей резистентных к заражению трематодами выше, чем у моллюсков чувствительных линий (Pila et al. 2016a). Заражение трематодами *Schistosoma mansoni* приводит к 27-кратному повышению экспрессии TLR только у резистентных особей, тогда как экспрессия TLR у особей из чувствительных линий не возрастает (Pila et al. 2016a).

Для моллюсков *Planorbarius corneus* показано изменение соотношения транскриптов TLR разных групп (PcTLR) в гемоцитах при заражении трематодой *Bilharziella polonica* (Бобровская и др. 2024). В частности, относительное число транскриптов PcTLR2 и PcTLR7 выше в гемоцитах незаражённых, а PcTLR3, PcTLR10 и PcTLR11 — выше в гемоцитах заражённых улиток.

Показана связь TLR моллюсков с активацией транскрипционного фактора NF-κB через сигнальную молекулу, гомологичную фактору дифференцировки клеток миелоидного ряда позвоночных MyD88 (Collins et al. 2012; Xin et al. 2016; Chen et al. 2022). Так, в транскриптоме бивальвий (Gerdol et al. 2018) найдены многие компоненты сигнального каскада запуска гена NF-κB (рис. 20).

4.4. Сканенджер-рецепторы

Сканенджер рецепторы (scavenger receptors, SR) участвуют в поглощении собственных повреждённых клеток и продуктов их распада, а также различных патогенов (Berwin et al. 2003; Liu et al. 2011). Структура SR крайне разнообразна. Помимо сканенджер домена, богатого цистеинами, SR содержат большой набор других доменов (рис. 21). По структуре доменов выделяют не менее 10 классов SR (Gough, Gordon 2000; Murphy et al. 2005).

SR моллюсков имеют разнообразную структуру и не всегда могут быть обозначены согласно традиционной классификации. Так, в гемоцитах моллюсков *Planorbarius corneus* выявлены транскрипты, кодирующие четыре варианта SR (рис. 21). Наиболее простую структуру имеет рецептор с двумя SR доменами. Такой вариант соответствует классу I SR млекопитающих. Другие варианты SR *P. corneus* имеют неканоничную структуру. В одном из предсказанных SR, присутствуют 10 богатых цистеинами доменов SR и домен, гомологичный белкам промежуточных филаментов. Известно, что в состав SR класса A входят домены, гомологичные коллагену, который, как и белки промежуточных филаментов относится к фибриллярным белкам (Prabhudas et al. 2014). Другой вариант наряду с SR доменами содержит домен CLECT и домен, гомологичный трипсин-подобным сериновым протеазам.

В выполненном исследовании по поиску SR у морского гребешка *Chlamys farreri* было выявлено 4 варианта SR (Liu et al. 2011). И также, как у роговой катушки, только один из вариантов структуры соответствует каноничному SR. Остальные варианты уникальны и не могут быть классифицированы. Таким образом, вероятно, как и лектины, SR моллюсков очень разнообразны.

Для бивальвий показано повышение экспрессии SR при бактериальной инфекции, а также при стимуляции бактериальными PAMP (Liu et al. 2011).

4.5. Молекулы адгезии

Адгезия гемоцитов на поверхности чужеродного объекта является необходимым условием для реализации фагоцитоза и других форм клеточного ответа моллюсков. Многие из вышеописанных лектинов проявляют свойства молекул адгезии, участвуя в процессах клеточной миграции, фагоцитоза и инкапсуляции (Wang et al. 2018). Однако у моллюсков также присутствуют классические варианты молекул адгезии.

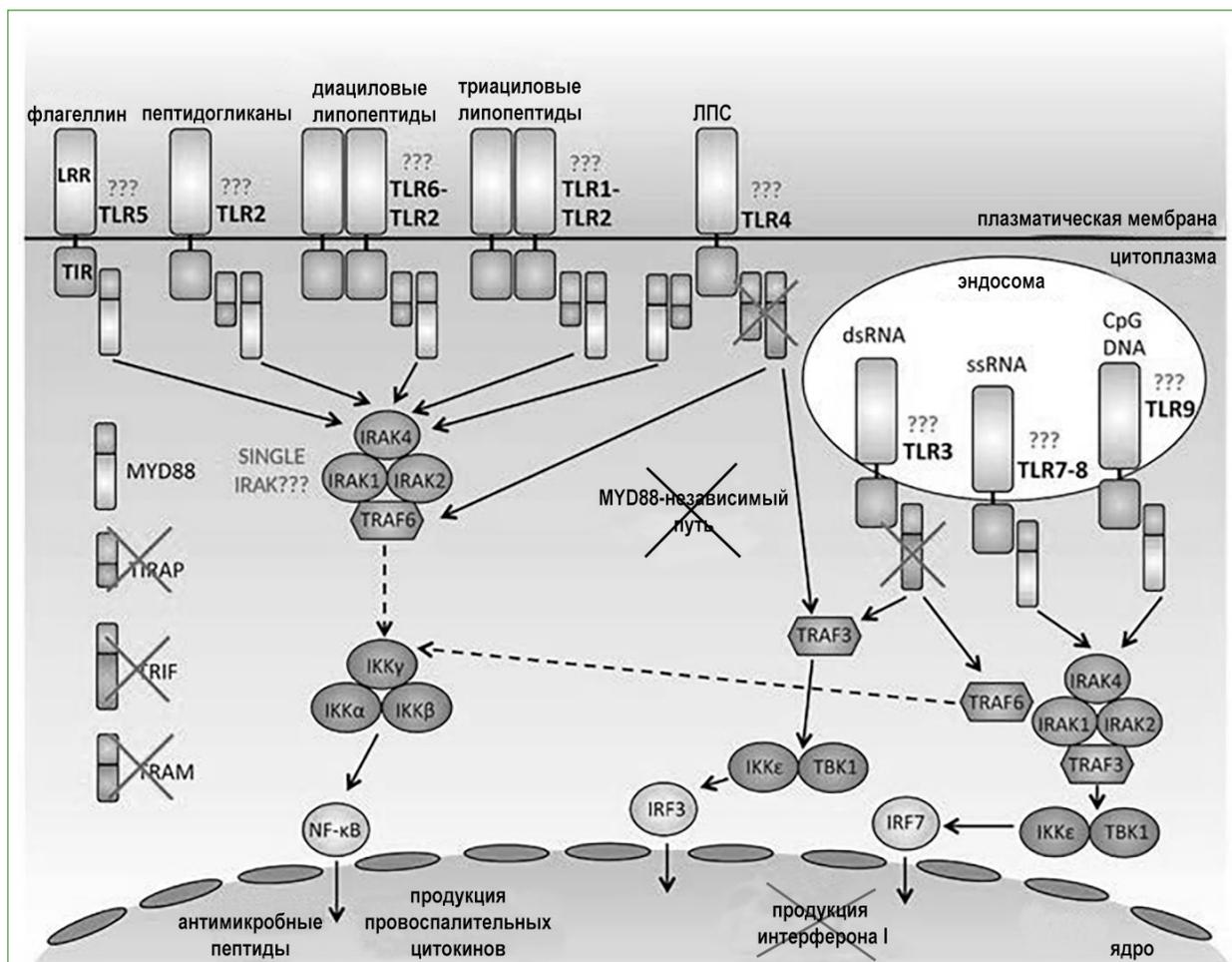
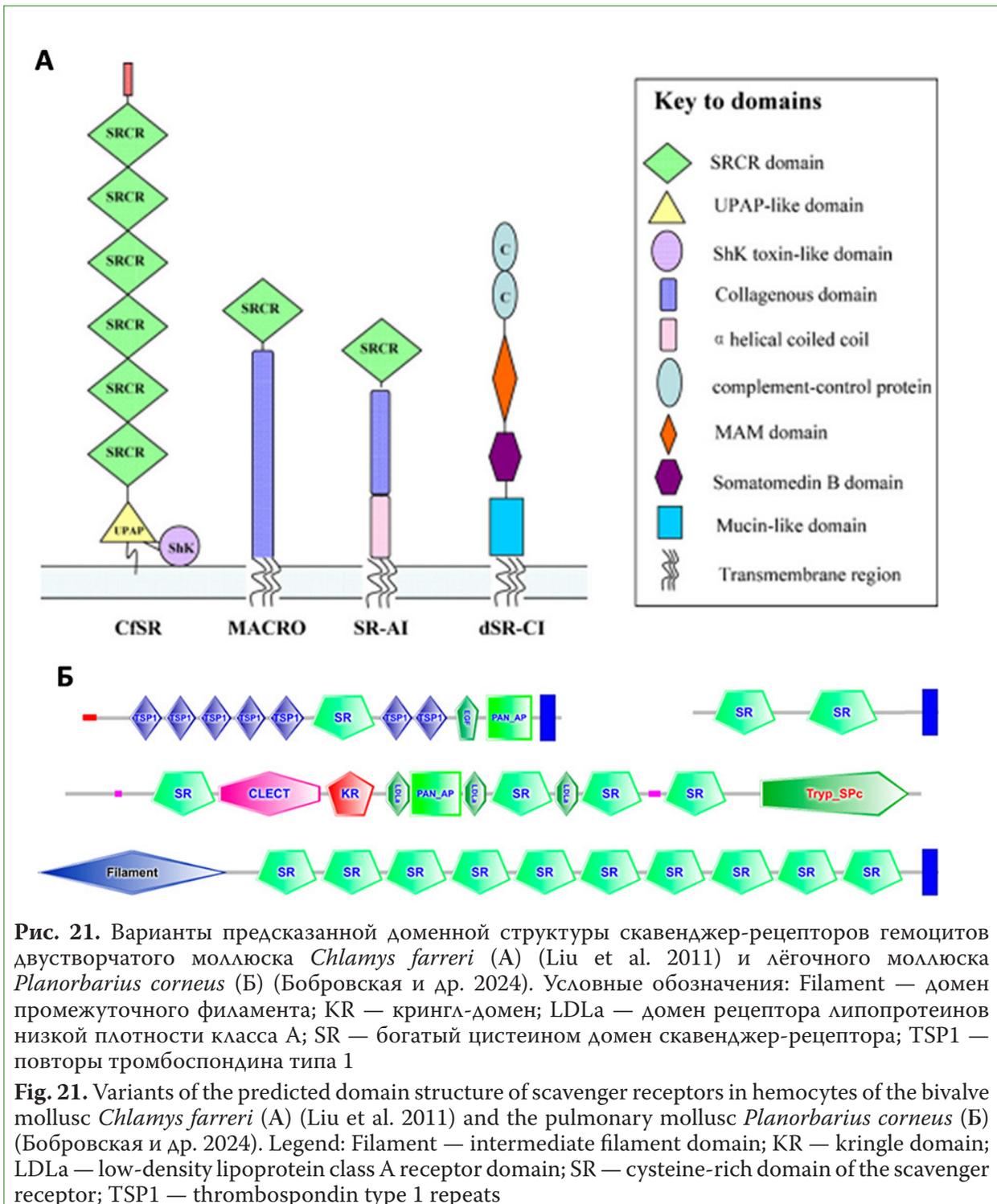


Рис. 20. Сигнальный каскад Toll-подобного рецептора (TLR) позвоночных в сравнении с каскадом двусторчатых моллюсков. Компоненты, не обнаруженные у двусторчатых моллюсков перечёркнуты, а элементы, присутствие которых сомнительно, обозначены вопросительными знаками. TLR после связывания с лигандом либо во внеклеточной среде, либо в эндосомальном компартменте рекрутирует адаптерные белки, которые распространяют сигналы от рецепторов. Из адаптеров позвоночных у двусторчатых моллюсков был идентифицирован MyD88. Рекрутирование и активация киназ IRAK и комплекса IKK приводит к миграции факторов транскрипции NF-κB и, возможно, IRF в ядро, где они регулируют выработку провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов (по Gerdol et al. 2018 с изменениями)

Fig. 20. Vertebrate Toll-like receptor (TLR) signaling cascade compared with that of bivalves. Components not found in bivalves are crossed out, and elements whose presence is questionable are indicated by question marks. TLRs, upon ligand binding either in the extracellular environment or in the endosomal compartment, recruit adaptor proteins that propagate receptor signals. Of the vertebrate adaptors, MyD88 has been identified in bivalves. Recruitment and activation of IRAK kinases and the IKK complex leads to the migration of NF-κB and possibly IRF transcription factors to the nucleus, where they regulate the production of proinflammatory cytokines and antimicrobial peptides (according to Gerdol et al. 2018 with modifications)

У моллюсков выявлены дерматопонтины (два типа), матрилины, интегрины и кадгеринины (Bouchut et al. 2006). У бивальвий также обнаружены тетраспанины, синдеканы и фибриллины (Collins et al. 2012; Tanguy et al. 2018; Saco et al. 2020).

Также у устриц описан гомолог молекулы адгезии JAM (junctional adhesion molecule), который способен связываться с многочисленными PAMP, бактериями *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio*



splendidus и дрожжами *Pichia pastoris* и *Yarrowia lipolytica* (Liu et al. 2016b). JAM моллюсков работает как опсонин, усиливая процесс фагоцитоза.

Глава V. Основы устойчивости взаимоотношений моллюсков с патогенами

Современная концепция врождённого иммунитета, основанная на способности

клеток распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Janeway, Medzhitov 2002), позволила по-новому взглянуть на проблему специфичности в системе врождённого иммунитета. Выяснилось, что явление групповой специфичности к патогенам — важная характеристика клеток врождённого иммунитета, которая реализуется благодаря наличию у

них разнообразных PRR. В то же время раскрытие путей реализации основных форм адаптивного иммунного ответа показало невозможность его запуска и реализации без компонентов системы врождённого иммунитета. Это привело к пересмотру самого понятия «специфичность», в том числе и в отношении беспозвоночных животных. При этом механизмы защитных реакций беспозвоночных могут отличаться как по продолжительности, так и по специфичности в зависимости от природы патогена (Adema, Loker 2015).

На протяжении эволюции моллюски приобрели широкий круг эндосимбионтов, включающий как простых комменсалов, так и облигатных и узко специфичных паразитов, относящихся к самым разным систематическим группам — от протистов до целомических червей и членистоногих (Nyholm, McFall-Ngai 2004; McFall-Ngai et al. 2010 и др.). Однако, развитие иммунитета моллюсков (особенно гастропод и бивальвий) прежде всего связано с эволюционно-сложившимися паразито-хозяйинными системами «тремато́ды-моллюски», в которых моллюски выступают в качестве первых, а в случае развития в них метацеркарий — вторых промежуточных хозяев (Cribb et al. 2001; Атаев, Полевщиков 2004; Lockyer et al. 2004; Adema, Loker 2015). Мирацидии избирательно заражают моллюсков, превращаются в них в материнскую спороцисту, в результате развития и размножения которой формируются дочерние поколения партенит (редии/спороцисты), способных отрождать следующие генерации партенит и (или) личинок марит — церкарий.

Формирование инфрапопуляций партенит в моллюске может подчиняться различной стратегии паразитизма, однако во всех случаях подразумевает переключение ресурсов хозяина на её поддержание и развитие. В результате происходят значительные изменения в физиологии хозяина. Одним из широко известных воздействий является эффект паразитарной кастрации, проявляющийся в подавлении способности моллюска размножаться. При

этом реализуются две основных стратегии внутримоллюскового развития трематод: формирование инфрапопуляции партенит лимитированного, либо пролонгированного типов (Атаев 2017). В зависимости от этого заражённые улитки эмитируют церкарий от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет. При этом партениты находятся в тесном контакте с тканями моллюска-хозяина и, конечно, такое взаимодействие распространяется на молекулярный диалог между ними, результатом которого является запуск и выраженность иммунного ответа улиток.

При долгом соседстве высокопатогенной линии паразитов с определённой группой хозяев, можно ожидать, что иммунитет моллюсков станет более специфичным в отношении распознавания и элиминации определённого вида (штамма) трематод, по сравнению с другими гельминтами, не представляющими для них опасности.

Результаты изучения специфичности паразито-хозяйинных систем «тремато́ды-моллюски» показали, что повторное заражение может вызывать два основных варианта иммунного ответа моллюска. С одной стороны, имеется большое количество работ, в которых отмечается повышение резистентности улиток на повторное заражение любым видом трематод (Lie, Heyneman 1975; Lie et al. 1982; Sullivan et al. 1982; Lie et al. 1983; Sire et al. 1998). Это явление получило название «личиночного антагонизма» (Sullivan, Hu 1996; Sire et al. 1998). Например, при последовательном заражении *Biomphalaria glabrata* сначала *Schistosoma mansoni*, а затем *Cotylurus lutzi* двойного заражения не возникает в том случае, если партениты шистосом развивались в моллюске 15 или более дней (Bash 1969). Действительно, относительно небольшая экстенсивность двойной (тем более, тройной) трематодной инвазии улиток в природе отмечалась многими исследователями. Однако, следует учитывать, что явление личиночного антагонизма может базироваться не только на защитных реакциях моллюска-хозяина (Sire et al. 1998), но

и возникать опосредованно — вследствие взаимодействия паразитов при множественном заражении (Mouahid, Mone 1990; Атаев, Добровольский 1992; Combes 1995). К сожалению, степень реализации того или иного механизма повышения резистентности моллюсков к повторной инвазии в природе практически не изучена.

С другой стороны, предварительная инвазия одним видом трематод в ряде случаев снижает последующий иммунный ответ моллюска на заражение паразитами других видов (формируется «приобретённая чувствительность»). Это, в свою очередь, может приводить к выживанию неспецифичного паразита. Например, заражение моллюсков *Biomphalaria glabrata* спороцистами *Echinostoma paraensei* приводит к подавлению некоторых компонентов иммунного ответа *Biomphalaria glabrata* (Adema et al. 2010; Hanington et al. 2010a), в том числе тех, которые отвечают за предотвращение развития *Schistosoma mansoni* (Lie et al. 1977; Loker et al. 1986; Wayne, Yoshino 1989). Гемоциты улиток, заражённых эхиностомами, теряют способность оседать на поверхности чужеродных объектов и образовывать вблизи них любые агглютинаты, включая капсулы (Lie, Neuneman 1976).

Предшествующая инвазия моллюсков *Biomphalaria orbignyи* и *B. oligoza* трематодами *Zygocotyle lunata* делает моллюсков, обычно устойчивых к шистосомной инвазии, чувствительными к заражению *Schistosoma mansoni* (Spatz et al. 2012). Известно также, что *Echinostoma paraensei* оказывает сильное влияние на структуру и функциональное состояние гемоцитов моллюска-хозяина, предотвращая формирование капсул вокруг спороцист *Schistosoma mansoni* у моллюсков резистентных штаммов (Loker et al. 1992). Возможно, явление приобретённой чувствительности проявляется в формировании новых специфичных паразито-хозяинных отношений, что на практике может способствовать увеличению числа видов моллюсков — потенциальных хозяев конкретных

видов трематод. В результате происходит расширение географии этих паразитов.

Остаётся неясным, является ли давление, создаваемое трематодной инвазией, фактором, способствующим развитию специфичности в иммунных реакциях моллюсков. В свою очередь, наличие специфичности иммунных реакций моллюсков имеет важное значение для раскрытия механизмов устойчивости паразито-хозяинных систем с их участием.

Возможно, в условиях постоянного взаимодействия с чужеродными антигенами резистентность моллюсков к патогену является скорее правилом, а восприимчивость — исключением. Поэтому успешность заражения зависит прежде всего от способности паразита «избегать» или подавлять защитные реакции хозяина (Webster, Davies 2001).

Стратегии избегания паразитами защитных реакций моллюска

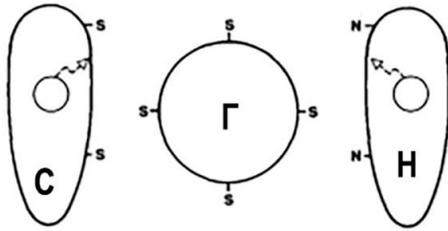
Устойчивая паразито-хозяинная система «трематоды-моллюски» формируется при условии совместимости всех её компонентов (рис. 22). Так, для моллюсков характерен определённый набор клеточных и гуморальных факторов иммунитета, заданных генотипически. Резистентные моллюски отличаются от чувствительных по набору и уровню экспрессии распознающих молекул, факторов цитотоксичности, адгезии и др. В свою очередь для паразита конкретного вида (или штамма) также характерен генотипически заданный набор антигенных детерминант (рецепторы поверхности тегумента, экскреторно-секреторные продукты, продукты метаболизма). И только в том случае, когда иммунитет моллюска не способен распознать и элиминировать паразита, возможно успешное заражение. Такое взаимодействие получило название «модели совместимого молекулярного полиморфизма» (Mitta et al. 2017). Таким образом, успешность заражения определяется совпадением индивидуальных молекулярных характеристик паразита и хозяина (Théron, Coustau 2005).



В то же время Митта с соавторами (Mitta et al. 2017) допускают, что совместимый статус конкретной улитки и трематоды

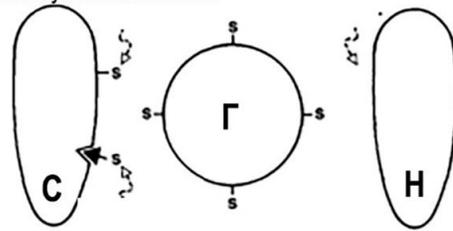
определяется балансом между несколькими молекулярными детерминантами, относящимся к двум категориям: первая —

А. Молекулярная мимикрия



Б. Молекулярная маскировка

пассивное связывание с молекулами хозяина



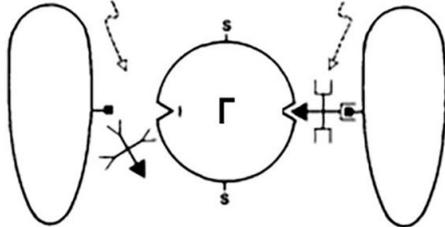
рецептор-опосредованное приобретение своего

без маскировки

В. Отсутствие у хозяина распознающих молекул

распознавания нет

распознавание



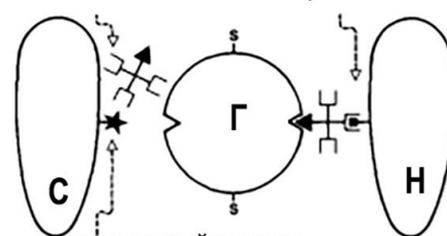
совместимая комбинация

несовместимая комбинация

Д. Продукция нераспознаваемых эпитопов («полиморфные муцины»)

распознавания нет

распознавание



уникальный эпитоп совместимого паразита

Д. Ингибирование процессов иммунного ответа хозяина

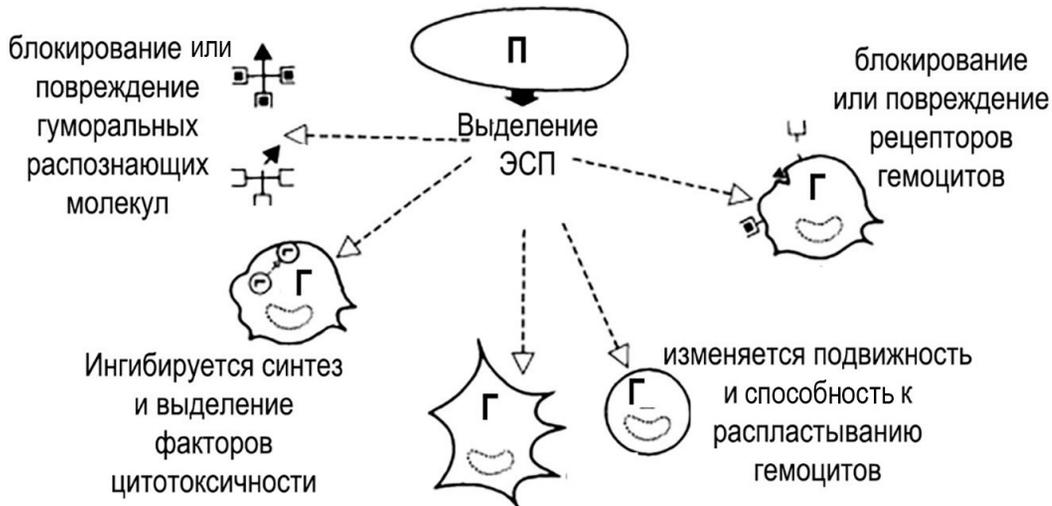


Рис. 23. Возможные варианты взаимодействия в паразито-хозяинной системе «трематоды-моллюск» (по van der Knaap, Loker 1990 с изменениями). Условные обозначения: Г — гемоцит; П — паразит; С — совместимая комбинация; Н — несовместимая комбинация

Fig. 23. Possible variants of interaction in the host-parasite system “mollusc-trematodes” (according to van der Knaap, Loker 1990 with modifications). Legend: Г — hemocyte; П — parasite; С — compatible combination; Н — incompatible combination

врождённые генетические особенности паразита и хозяина, вторая — молекулы (рецепторы и антигены), обладающие полиморфизмом (например, FREP). Поэтому чувствительность и резистентность не бывают абсолютными.

Существует несколько гипотез, объясняющих возможные механизмы взаимодействия паразита с иммунной системой моллюска-хозяина.

Наиболее простой вариант, обеспечивающий эффективное проникновение и развитие трематод — отсутствие у моллюска молекул, способных распознавать паразита (рис. 23). Различия в способности к распознаванию паразита показаны для линий моллюсков с разной степенью чувствительности к трематодной инвазии.

Другая гипотеза, объясняющая возможность успешного заражения моллюска — существование «молекулярной мимикрии». В этом случае молекулы, экспрессируемые на поверхности паразита распознаются внутренними защитными системами хозяина как «своё» (Damian 1989). Показано, что разные уровни восприимчивости хозяина коррелируют с различным содержанием поверхностных антигенов паразита (van der Кнаар, Loker 1990).

Согласно гипотезе «молекулярной маскировки», выживание паразита обеспечивается осаждением на его поверхности молекул гемолимфы хозяина. При этом в основе данного явления могут лежать как пассивная сорбция молекул гемолимфы, так и их связывание посредством специальных рецепторов на поверхности паразита (van der Кнаар, Loker 1990). Например, трематоды *Schistosoma mansoni* экспрессируют снаружи тегумента полиморфные муцины (polymorphic mucins, SmPoMuc), которые предотвращают их распознавание иммунной системой моллюсков.

На сегодняшний день также подтверждена гипотеза «ингибирования процессов иммунного ответа хозяина» (van der Кнаар, Loker 1990). Экскреторно-секреторные продукты, выделяемые паразитом, подавляют активность гемоцитов. В частно-

сти, они способны блокировать рецепторы этих клеток, влиять на их подвижность, выживаемость и цитотоксичность (Loker et al. 1992; Lodes, Yoshino 1990; Yoshino et al. 2013).

Заключение

У позвоночных животных наряду с системой врождённого иммунитета функционирует система адаптивного иммунитета. Её отличительными признаками являются способность распознавать антигены и реагировать на них с образованием клонов лимфоцитов и высокоаффинных антител, а также наличие клеточной иммунной памяти, которая позволяет более эффективно реагировать на патоген при повторной иммунизации.

Ранее существование подобной защитной системы у беспозвоночных большинством учёных не допускалось из-за отсутствия у этих животных «истинных» лимфоцитов и антител. Однако в последнее время стали появляться данные, свидетельствующие о наличии у представителей различных групп беспозвоночных, прежде всего у моллюсков и артропод, защитных механизмов, демонстрирующих признаки адаптивного иммунитета (Rowley, Powell 2007; Adema, Loker 2015; Gourbal et al. 2018 и др.). В частности, беспозвоночные животные могут быстрее и эффективнее реагировать на чужеродный фактор при повторной иммунизации (Lie, Heuneman 1975; Gourbal et al. 2018).

Долгое время считалось, что более быстрый и эффективный иммунный ответ беспозвоночных на повторную иммунизацию может быть связан с устойчивой длительной активацией механизмов иммунного ответа после первичной иммунизации. Однако, позднее было показано (Pinaud et al. 2016), что первичный и вторичный иммунные ответы, развивающиеся против одного и того же паразита, включают разные эффекторные системы. При первичном ответе элиминация паразита осуществляется преимущественно посредством клеточных компонентов иммунитета, а

при вторичном — гуморальных. Поэтому именно гуморальным факторам приписывается основная роль в формировании так называемого иммунного праймирования и тренированного иммунитета («индуцированной резистентности»). Эти свойства рассматриваются в качестве доказательств наличия иммунологической памяти у беспозвоночных (Coustau et al. 2016; Netea et al. 2016; Gourbal et al. 2018; Melillo et al. 2018).

Анализ клеточных и гуморальных реакций моллюсков позволяет заключить, что основные этапы реализации их иммунного ответа эквивалентны соответствующим реакциям позвоночных животных. Моллюски наделены всеми компонентами системы врождённого иммунитета: специализированными иммунными клетками (гемоцитами), гемопоэтическими структурами, набором патогенраспознающих, агглютинирующих молекул, а также системой комплемента и широким набором антимикробных, провоспалительных факторов, протеаз, цитокинов и др. (рис. 2).

Несмотря на существенные различия у моллюсков разных таксонов в строении кровеносной системы, локализации и организации процесса гемопоэза, основными эффекторными клетками иммунитета являются гемоциты. По строению, функциональной активности, набору ферментов и рецепторов гемоциты во многом схожи с белыми кровяными клетками позвоночных — лейкоцитами.

У позвоночных животных за реализацию реакций врождённого иммунитета отвечают преимущественно клетки миелоидного происхождения — гранулоциты (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы) и моноциты-макрофаги. Миелоциты позвоночных дифференцируются как в гемопоэтических органах (желточный мешок, печень плода, красный костный мозг), а также в циркуляции и в тканях. При этом направление дифференцировки зависит от цитокинов, продуцируемых тканевым окружением. Циркулирующая и тканевая формы одного клеточного типа характеризуются различным фенотипом, набором

поверхностных маркеров и проявлением функциональной активности. Так, циркулирующие в кровотоке моноциты отличаются фенотипически (по размерам, составу гранул и набору поверхностных маркеров и экскреторной активности) от воспалительных макрофагов, в которые они дифференцируются после миграции в очаги воспаления. Резидентные (тканевые) макрофаги под влиянием микроокружения приобретают специфические признаки, характерные для клеток конкретного органа, в котором они функционируют.

Другой пример удивительной пластичности клеток иммунной системы позвоночных животных — дендритные клетки — лейкоциты, специализирующиеся на презентации антигена. Они могут формироваться из нескольких миелоидных и лимфоидных предшественников. Направление дифференцировки определяется микроокружением прежде всего набором цитокинов (включая ростовые факторы). Важно отметить, что для клеток миелоидного ряда, несмотря на специализацию, наблюдается перекрывание активностей и функций: большинство из них являются фагоцитами, продуцентами цитокинов и способны к дегрануляции. Таким образом, функции системы врождённого иммунитета (прежде всего защита от чужеродного) полностью реализуются, в том числе благодаря функциональной специализации клеток врождённого иммунитета.

Гемоциты моллюсков обладают широким набором функциональных активностей, что делает их универсальными клетками системы врождённого иммунитета. По аналогии с миелоидными лейкоцитами позвоночных животных, различия между гемоцитами разных морфологических типов, вероятно, обусловлены именно функциональной специализацией. Как и лейкоциты позвоночных, гемоциты моллюсков на разных этапах своего онтогенеза могут обладать разными фенотипами. Это объясняет различия в количестве выделяемых клеточных типов у моллюсков разных видов и их соотношении. Популяционный

состав гемоцитов зависит не только от набора патогенов, с которым сталкивается организм, но и от возраста и физиологического состояния моллюска. Каждый вид взаимодействует с уникальным набором патогенов, который должен быть нейтрализован иммунной системой.

Защитные реакции моллюсков реализуются через те же формы клеточного ответа, что и реакции врождённого иммунитета позвоночных — фагоцитоз, инкапсуляция, формирование агглютинаций и др.

Первичная клеточная реакция моллюсков на проникновение патогенов признаётся неспецифической формой проявления клеточного ответа. Она осуществляется за счёт гемоцитов, устремляющихся из близлежащих тканей и циркуляции в очаг воспаления, где они способны к дальнейшей агрегации, агглютинации, инкапсуляции и фагоцитозу проникших патогенов. Схожим образом ведут себя и тканевые лейкоциты позвоночных (резидентные макрофаги). Именно они принимают на себя первый удар при проникновении в ткань чужеродного. Неспецифичность первичной реакции выражена в сходном протекании в ответ на внедрение чужеродного фактора любой природы (алло- и ксено-трансплантаты, паразиты). Во всех случаях у моллюсков вокруг патогена образуется скопление гемоцитов, пытающихся изолировать его от окружающих тканей. Результатом эффективной первичной реакции может стать: гибель патогена; его долговременная изоляция внутри гемокитарной капсулы; в случае локализации патогена вблизи покровов моллюска возможно его «выдавливание» во внешнюю среду и купирование тканевых последствий проникновения (Атаев и др. 2020).

В большинстве случаев, независимо от последствий первичной реакции у моллюсков наблюдается активация гемопоэза, обеспечивающая запуск вторичной клеточной реакции. Сформированные в ходе неё гемоциты принимают участие в завершении инкапсуляции, а после гибели паразита участвуют в ликвидации и раз-

борке капсулы. При этом количественные характеристики клеточного состава гемолимфы возвращаются в исходное состояние. Аналогичные процессы происходят и у позвоночных животных. У последних на помощь тканевым макрофагам из циркуляции приходят нейтрофилы, а затем — воспалительные макрофаги. При длительном воспалении в реакцию вовлекаются форменные элементы, сформированные в результате активации гемопоэтических структур.

В специфичных паразито-хозяинных системах, в частности в системе «трематоды-моллюск», инкапсуляции трематод в результате вторичной реакции не происходит, несмотря на выраженную активацию гемопоэза. Гемоциты, обнаружив паразит, могут образовывать крупные агглютинации в районе их локализации. Однако инкапсуляции не происходит, и паразиты продолжают нормально развиваться. Другой вариант клеточной реакции у моллюсков — образование гемокитарной мантии вокруг паразита (см. выше).

Развитие эффективного иммунного ответа зависит от успешного распознавания патогена. Рецепторы врождённого иммунитета, имеющиеся на поверхности всех иммуноцитов (гемоциты моллюсков, лейкоциты позвоночных), способны распознавать консервативные молекулярные структуры, свидетельствующие об опасности их носителя. У хордовых возникновение системы адаптивного иммунитета связано с появлением у лимфоцитов способности распознавать уникальные антигены. Разнообразие антигенраспознающих рецепторов формируется в ходе созревания лимфоцитов. Популяция лимфоцитов состоит из клонов, несущих на себе уникальные варианты PRR. При встрече с конкретным антигеном осуществляется селекция клонов, способных распознавать антиген, после чего начинается их пролиферация (клональная экспансия). Из имеющихся вариантов выбирается наиболее эффективный, что обеспечивает эффективную элиминацию патогена.

Современная концепция врождённого иммунитета, основанная на способности клеток распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (образы патогенности) (Janeway, Medzhitov 2002), позволила по-новому взглянуть на проблему специфичности в системе врождённого иммунитета. Выяснилось, что явление групповой специфичности к патогенам — важная характеристика клеток врождённого иммунитета, которая реализуется благодаря наличию у них разнообразных патогенраспознающих рецепторов.

В то же время раскрытие путей реализации основных форм адаптивного иммунного ответа показало невозможность его запуска и реализации без компонентов системы врождённого иммунитета. Это привело к пересмотру самого понятия «специфичность», в том числе и в отношении беспозвоночных животных.

У организмов, не имеющих системы адаптивного иммунитета, основу распознавания чужеродного составляют PRR. Эти рецепторы должны быть очень разнообразными. Вариативность распознающих механизмов (и специфичность распознавания патогена) в системе врождённого иммунитета моллюсков достигается за счёт вариабельности PRR. У моллюсков выявлены все основные группы известных PRR. А неко-

торые из них характеризуются удивительным разнообразием, не выявленным ранее среди других животных. Например, FREP проявляют признаки соматической диверсификации, что позволяет рассматривать распознавание в системе врождённого иммунитета как специфичный процесс. PRR с возможностью распознавания широкого репертуара PAMP (например, FREP и их комплексы) могут быть эффективны и при встрече с другими патогенами. У моллюсков, взаимодействующих с разными видами патогенов, механизмы распознавания и элиминации чужеродного могли совершенствоваться за счёт разных PRR. Система врождённого иммунитета в ходе исторического развития адаптируется под условия, в которых существует моллюск. В результате у каждого вида формируется свой уникальный набор PRR. Такая «адаптивность» не требует сложных механизмов созревания рецепторов, присутствующих в системе адаптивного иммунитета, но требует большого разнообразия PRR, которое и демонстрируют моллюски.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства Просвещения РФ в рамках госзадания (№ VRFY-2023-0009).

Литература

- Атаев, Г. Л. (2017) *Размножение партенит трематод. Обзор основных теорий*. СПб: Наука, 88 с.
- Атаев, Г. Л., Добровольский, А. А. (1992) Развитие микрогемипопуляций редий *Philophthalmus rhionica* в моллюсках, природно-заражённых другими видами трематод. *Паразитология*, т. 26, № 3, с. 227–233.
- Атаев, Г. Л., Полевщиков, А. В. (2004) Защитные реакции брюхоногих моллюсков. 1. Клеточные реакции. *Паразитология*, т. 38, № 4, с. 342–351.
- Атаев, Г. Л., Прохорова, Е. Е. (2013) Изменения в амебоцито-продуцирующем органе моллюсков *Biomphalaria glabrata* при заражении трематодами *Echinostoma caproni*. *Паразитология*, т. 47, № 6, с. 472–479.
- Атаев, Г. Л., Дьячков, И. С., Полевщиков, А. В. (2005а) Сравнительно-иммунологический анализ защитных реакций брюхоногих моллюсков. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена*, т. 5, № 13, с. 265–281.
- Атаев, Г. Л., Еремина, Е. Е., Полевщиков, А. В. (2005b) Защитные реакции брюхоногих моллюсков. Гуморальные реакции. *Паразитология*, т. 39, № 1, с. 3–15.
- Атаев, Г. Л., Прохорова, Е. Е., Токмакова, А. С. (2020) Защитные реакции легочных моллюсков при паразитарной инвазии. *Паразитология*, т. 54, № 5, с. 371–401. <https://doi.org/10.31857/S1234567806050028>

- Атаев, Г. Л., Токмакова, А. С., Прохорова, Е. Е. (2023) *Иммунные реакции моллюсков*. СПб: Изд-во Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, 112 с.
- Бабич, П. С., Кудрявцева, П. С., Орлов, Ю. А., Атаев, Г. Л. (2017) Изучение содержания меди в тканях моллюсков *Planorbarius corneus* и влияния трематодной инвазии на фенолоксидазную активность гемолимфы. *Паразитология*, т. 51, № 6, с. 490–498.
- Бобровская, А. В., Орлов, Ю. А., Прохорова, Е. Е. (2024) Разнообразии транскриптов толл-подобных рецепторов в гемоцитах моллюсков *Planorbarius corneus* (Gastropoda, Pulmonata), не заражённых и заражённых трематодами *Bilharziella polonica*. *Паразитология*, т. 58, № 1, с. 45–55. <https://doi.org/10.31857/S0031184724010046>
- Добровольский, А. А., Райхель, А. С. (1973) Жизненный цикл *Haplometra cylindracea* Zeder 1800 (Trematoda, Plagiorchiidae). *Вестник Ленинградского университета*, № 3, с. 5–13.
- Кокряков, В. Н. (2006) *Очерки о врождённом иммунитете*. СПб.: Наука, 261 с.
- Купер, Э. (1980) *Сравнительная иммунология*. М.: Мир, 422 с.
- Прохорова, Е. Е., Атаев, Г. Л. (2021) Фибриногенподобные белки гастропод. *Паразитология*, т. 55, № 6, с. 443–464. <https://doi.org/10.31857/S0031184721060016>
- Прохорова, Е. Е., Бобровская, А. В., Цымбаленко, Н. В. (2024) Патогенраспознающие молекулы гемоцитов моллюсков *Planorbarius corneus* (Planorbidae, Pulmonata). *Амурский зоологический журнал*, т. 16, № 1, с. 36–55. <https://www.doi.org/10.33910/2686-9519-2024-16-1-36-55>
- Прохорова, Е. Е., Токмакова, А. С., Атаев, Г. Л. (2015) Реакция гемоцитов моллюсков *Planorbarius corneus* на ксенотрансплантат. *Паразитология*, т. 49, № 2, с. 128–132.
- Прохорова, Е. Е., Серебрякова, М. С., Токмакова, А. С. и др. (2018) Анализ клеточного состава гемолимфы трех видов планорбид (Gastropoda: Pulmonata). *Invertebrate Zoology*, т. 15, № 1, с. 103–113. <https://doi.org/10.15298/invertzool.15.1.08>
- Серебрякова, М. К., Сахабеев, Р. Г., Токмакова, А. С. (2024) Клеточный состав гемолимфы моллюсков *Viviparus viviparus* (Gastropoda: Prosobranchia). *Амурский зоологический журнал*, т. 16, № 2, с. 284–293.
- Сокольников, Ю. Н. (2021) *Анализ клеточных защитных реакций в диагностике здоровья двустворчатых моллюсков Modiolus kurilensis*. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата биологических наук. Владивосток, Дальневосточный федеральный университет, 25 с.
- Стадниченко, А. П., Иваненко, Л. Д., Колосенко, Н. А. и др. (1981) Патоморфологические изменения клеточных элементов гемолимфы пресноводных легочных и переднежаберных моллюсков при инвазии их партенитами трематод. *Паразитология*, т. 15, № 5, с. 407–414.
- Токмакова, А. С. (2018) *Клеточные реакции легочных моллюсков на трематодную инвазию*. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата биологических наук. СПб., Зоологический институт Российской академии наук, 22 с.
- Accorsi, A., Ottaviani, E., Malagoli, D. (2014) Effects of repeated hemolymph withdrawals on the hemocyte populations and hematopoiesis in *Potamocorbula asinaria*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 38, no. 1, pp. 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.03.003>
- Adamowicz, A., Bolaczek, M. (2003) Blood cells morphology of the snail helix *Aspersa maxima* (Helicidae). *Zoologica Poloniae*, vol. 48, pp. 93–101.
- Adema, C. M. (2015) Fibrinogen-related proteins (FREPs) in mollusks. *Results and problems in cell differentiation*, vol. 57, pp. 111–129. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20819-0_5
- Adema, C. M., Loker, E. S. (2015) Digenean-gastropod host associations inform on aspects of specific immunity in snails. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 48, no. 2, pp. 275–283. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2014.06.014>
- Adema, C. M., Harris, R. A., van Deutekom-Mulder, E. C. (1992) A comparative study of hemocytes from six different snails: Morphology and functional aspects. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 59, no. 1, pp. 24–32. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(92\)90107-f](https://doi.org/10.1016/0022-2011(92)90107-f)
- Adema, C. M., Hertel, L. A., Miller, R. D., Loker, E. S. (1997) A family of fibrinogen-related proteins that precipitates parasite-derived molecules is produced by an invertebrate after infection. *PNAS*, vol. 94, no. 16, pp. 8691–8696. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.16.8691>
- Adema, C. M., Sapp, K. K., Hertel, L. A., Loker, E. S. (2001) Immunobiology of the relationship of echinostomes with snail intermediate hosts. In: B. Fried, T. K. Graczyk (eds.). *Echinostomes as experimental models for biological research*. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Academic Publ., pp. 149–173.

- Adema, C. M., van Deutekom-Mulder, E. C., van der Knaap, W. P. W., Sminia, T. (1994) Schistosomicidal activities of *Lymnaea stagnalis* haemocytes: The role of oxygen radicals. *Parasitology*, vol. 109, no. 4, pp. 479–485. <https://doi.org/10.1017/s0031182000080732>
- Adema, C. M., Hanington, P. C., Lun, C.-M. et al. (2010) Differential transcriptomic responses of *Biomphalaria glabrata* (Gastropoda, Mollusca) to bacteria and metazoan parasites, *Schistosoma mansoni* and *Echinostoma paraensei* (Digenea, Platyhelminthes). *Molecular Immunology*, vol. 47, no. 4, pp. 849–860. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.10.019>
- Adema, C. M., Hillier, L. W., Jones, C. S. et al. (2017) Whole genome analysis of a schistosomiasis-transmitting freshwater snail. *Nature Communications*, vol. 8, article 15451. <https://doi.org/10.1038/ncomms15451>
- Akira, S., Takeda, K. (2004) Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, vol. 4, pp. 499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
- Aladaileh, S., Rodney, P., Nair, S. V., Raftos, D. A. (2007) Characterization of phenoloxidase activity in Sydney rock oysters (*Saccostrea glomerata*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 148, no. 4, pp. 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.07.089>
- Allam, B. (1998) *Role of extrapallial fluids in bivalve immunity: The case of brown ring disease in the clam Ruditapes philippinarum*. PhD dissertation (Biology). Brest, University of Western Brittany, 204 p.
- Allam, B., Paillard, C. (1998) Defense factors in clam extrapallial fluids. *Diseases of Aquatic Organisms*, vol. 33, pp. 123–128.
- Allam, B., Raftos, D. (2015) Immune responses to infectious diseases in bivalves. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 131, pp. 121–136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jip.2015.05.005>
- Allam, B., Ashton-Alcox, K. A., Ford, S. E. (2002) Flow cytometric comparison of haemocytes from three species of bivalve molluscs. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 13, no. 2, pp. 141–158. <https://doi.org/10.1006/fsim.2001.0389>
- Allan, E. R. O., Yang, L., Tennessen, J. A., Blouin, M. S. (2019) Allelic variation in a single genomic region alters the hemolymph proteome in the snail *Biomphalaria glabrata*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 88, pp. 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.02.065>
- Andreyeva, A. Y., Efremova, E. S., Kukhareva, T. A. (2019) Morphological and functional characterization of hemocytes in cultivated mussel (*Mytilus galloprovincialis*) and effect of hypoxia on hemocyte parameters. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 89, pp. 361–367. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.04.017>
- Angata, T., Brinkman-Van der Linden, E. C. M. (2002) I-type lectins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*, vol. 1572, no. 2-3, pp. 294–316. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00316-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00316-1)
- Angata, T., Hayakawa, T., Yamanaka, M. et al. (2006) Discovery of Siglec-14, a novel sialic acid receptor undergoing concerted evolution with Siglec-5 in primates. *The FASEB Journal*, vol. 20, no. 12, pp. 1964–1973. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5800com>
- Ataev, G. L., Coustau, C. (1999) Cellular response to *Echinostoma caproni* infection in *Biomphalaria glabrata* strains selected for susceptibility/resistance. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 23, no. 3, pp. 187–198. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(99\)00023-3](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(99)00023-3)
- Ataev, G. L., Babich, P. S., Tokmakova, A. S. (2013) Study of the sporocyst broodsac coloring of *Leucochloridium paradoxum* (Trematoda: Brachylaemidae). *Parazitologiya*, vol. 47, no. 5, pp. 372–379.
- Ataev, G. L., Prokhorova, E. E., Kudryavtsev, I. V., Polevshchikov, A. V. (2016) The influence of trematode infection on the hemocyte composition in *Planorbarius corneus* (Gastropoda, Pulmonata). *Invertebrate Survival Journal*, vol. 13, no. 1, pp. 164–171. <https://doi.org/10.25431/1824-307X/isj.v13i1.164-171>
- Bachère, E., Gueguen, Y., Gonzalez, M. et al. (2004) Insights into the anti-microbial defense of marine invertebrates: The penaeid shrimps and the oyster *Crassostrea gigas*. *Immunological Reviews*, vol. 198, no. 1, pp. 149–168. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00115.x>
- Barber, B. J. (2004) Neoplastic diseases of commercially important marine bivalves. *Aquatic Living Resources*, vol. 17, no. 4, pp. 449–466. <https://doi.org/10.1051/alr:2004052>
- Baron, O. L., Deleury, E., Reichart, J.-M., Coustau, C. (2016) The LBP/BPI multigenic family in invertebrates: Evolutionary history and evidences of specialization in mollusks. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 57, pp. 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.11.006>

- Barracco, M. A., Medeiros, I. D., Moreira, F. M. (1999) Some haemato-immunological parameters in the mussel *Perna perna*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 9, no. 5, pp. 387–404. <https://doi.org/10.1006/fsim.1998.0196>
- Bash, P. F. (1969) *Cotylurus lutzi* sp. n. (Trematoda: Strigeidae) and its life cycle. *The Journal of Parasitology*, vol. 55, no. 3, pp. 527–539. <https://doi.org/10.2307/3277292>
- Batista, F. M., Boudry, P., Dos Santos, A. et al. (2009) Infestation of the cupped oysters *Crassostrea angulata*, *C. gigas* and their first-generation hybrids by the copepod *Mycicola ostreae*: Differences in susceptibility and host response. *Parasitology*, vol. 136, no. 5, pp. 537–543. <https://doi.org/10.1017/S0031182009005691>
- Bayne, C. J., Yoshino, T. P. (1989) Determinants of compatibility in mollusc–trematode parasitism. *American Zoologist*, vol. 29, no. 2, pp. 399–407.
- Bayne, C. J., Moore, M. N., Carefoot, T. H., Thompson, R. J. (1979) Hemolymph functions in *Myths californianus*: The cytochemistry of hemocytes and their responses to foreign implants and hemolymph factors in phagocytosis. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 34, no. 1, pp. 1–20. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(79\)90048-X](https://doi.org/10.1016/0022-2011(79)90048-X)
- Berwin, B., Hart, J. P., Rice, S. et al. (2003) Scavenger receptor-A mediates gp96/GRP94 and calreticulin internalization by antigen-presenting cells. *The EMBO Journal*, vol. 22, no. 22, pp. 6127–6136. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg572>
- Blanc, G., Font, B., Eichenberger, D. et al. (2007) Insights into how CUB domains can exert specific functions while sharing a common fold: Conserved and specific features of the CUB1 domain contribute to the molecular basis of procollagen C-proteinase enhancer-1 activity. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 282, no. 23, pp. 16924–16933. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701610200>
- Boisseaux, P., Delignette-Muller, M.-L., Abbaci, K. et al. (2016) Analysis of hemocytes in *Lymnaea stagnalis*: Characterization and effects of repeated hemolymph collections. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 57, pp. 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.08.007>
- Bouchut, A., Roger, E., Coustau, C. et al. (2006) Compatibility in the *Biomphalaria glabrata*/*Echinostoma caproni* model: Potential involvement of adhesion genes. *International Journal for Parasitology*, vol. 36, no. 2, pp. 175–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.09.009>
- Bowie, A., O'Neill, L. A. J. (2000) The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: Signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 67, no. 4, pp. 508–514. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.4.508>
- Bridger, J. M., Brindley, P. J., Knight, M. (2018) The snail *Biomphalaria glabrata* as a model to interrogate the molecular basis of complex human diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 12, no. 8, article e0006552. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006552>
- Buchmann, K. (2014) Evolution of innate immunity: Clues from invertebrates via fish to mammals. *Frontiers in Immunology*, vol. 5, article 459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00459>
- Buddenborg, S. K., Bu, L., Zhang, S.-M. et al. (2017) Transcriptomic responses of *Biomphalaria pfeifferi* to *Schistosoma mansoni*: Investigation of a neglected African snail that supports more *S. mansoni* transmission than any other snail species. *PloS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, no. 10, article e0005984. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005984>
- Butt, D., Raftos, D. (2008) Phenoloxidase-associated cellular defence in the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata*, provides resistance against QX disease infections. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 32, no. 3, pp. 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2007.06.006>
- Cajaraville, M. P., Pal, S. G. (1995) Morphofunctional study of the haemocytes of the bivalve mollusc *Mytilus galloprovincialis* with emphasis on the endolysosomal compartment. *Cell Structure and Function*, vol. 20, no. 5, pp. 355–367. <https://doi.org/10.1247/csf.20.355>
- Carballal, M. J., Barber, B. J., Iglesias, D., Villalba, A. (2015) Neoplastic diseases of marine bivalves. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 131, pp. 83–106. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.06.004>
- Carballal, M. J., Lopez, C., Azevedo, C., Villalba, A. (1997) *In vitro* study of phagocytic ability of *Mytilus galloprovincialis* Lmk. Haemocytes. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 7, no. 6, pp. 403–416. <https://doi.org/10.1006/fsim.1997.0094>
- Carella, F., Feist, S. W., Bignell, J. P., De Vico, G. (2015) Comparative pathology in bivalves: Aetiological agents and disease processes. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 131, pp. 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.07.012>

- Castillo, M. G., Goodson, M. S., McFall-Ngai, M. (2009) Identification and molecular characterization of a complement C3 molecule in a lophotrochozoan, the Hawaiian bobtail squid *Euprymna scolopes*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 1, pp. 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.07.013>
- Castillo, M. G., Salazar, K. A., Joffe, N. R. (2015) The immune response of cephalopods from head to foot. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 145–160. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.029>
- Cavalcanti, M. G. S., Filho, F. C., Mendonça, A. M. B. et al. (2012) Morphological characterization of hemocytes from *Biomphalaria glabrata* and *Biomphalaria straminea*. *Micron*, vol. 43, no. 2–3, pp. 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2011.09.002>
- Cerenius, L., Jiravanichpaisal, P., Liu, H. P., Söderhäll, I. (2010) Crustacean immunity. In: K. Söderhäll (ed.). *Invertebrate immunity. Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 708. Boston: Springer Publ., pp. 239–259. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8059-5_13
- Charlet, M., Chernysh, S., Philippe, H. et al. (1996) Isolation of several cysteine-rich antimicrobial peptides from the blood of a mollusc, *Mytilus edulis*. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, no. 36, pp. 21808–21813. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.21808>
- Chen, H., Cai, X., Li, R. et al. (2022) A novel Toll-like receptor from *Crassostrea gigas* is involved in innate immune response to *Vibrio alginolyticus*. *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 97, article 105159. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105159>
- Chen, J., Xiao, S., Yu, Z. (2011) F-type lectin involved in defense against bacterial infection in the pearl oyster (*Pinctada martensii*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 30, no. 2, pp. 750–754. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.12.025>
- Chen, J.-M., Cooper, D. N., Chuzhanova, N. et al. (2007) Gene conversion: Mechanisms, evolution and human disease. *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, pp. 762–775. <https://doi.org/10.1038/nrg2193>
- Cheng, T. C., Jourdane, J. (1987) Transient cellular reaction in *Biomphalaria glabrata* (Mollusca) to heterotopic isografts. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 49, no. 3, pp. 273–278. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(87\)90059-0](https://doi.org/10.1016/0022-2011(87)90059-0)
- Cima, F., Matozzo, V., Marin, M. G., Ballarin, L. (2000) Haemocytes of the clam *Tapes philippinarum* (Adams & Reeve, 1850): Morphofunctional characterization. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 10, no. 8, pp. 677–693. <https://doi.org/10.1006/fsim.2000.0282>
- Clemmensen, I., Petersen, L. C., Kluft, C. (1986) Purification and characterization of a novel, oligomeric, plasminogen kringle-4 binding protein from human plasma: Tetraneurin. *European Journal of Biochemistry*, vol. 156, no. 2, pp. 327–333. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1986.tb09586.x>
- Collins, A. J., Schleicher, T. R., Rader, B. A., Nyholm, S. V. (2012) Understanding the role of host hemocytes in a squid/*Vibrio* symbiosis using transcriptomics and proteomics. *Frontiers in Immunology*, vol. 3, article 91. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00091>
- Combes, C. (1995) *Interactions durables. Écologie et évolution du parasitisme*. Paris: Dunod Publ., 524 p.
- Connors, V. A. (2003) The schistosome–snail interaction: Factors involved in host immunodefense activation and parasite killing in susceptible and resistant *Biomphalaria glabrata*. In: C. Combes, J. Jourdane (eds.). *Taxonomy, ecology and evolution of metazoan parasites*. Perpignan: Presses Universitaires de Perpignan, pp. 203–224.
- Connors, V. A., Yoshino, T. P. (1990) *In vitro* effect of larval *Schistosoma mansoni* excretory–secretory products on phagocytosis–stimulated superoxide production in hemocytes from *Biomphalaria glabrata*. *The Journal of Parasitology*, vol. 76, no. 6, pp. 895–902. <https://doi.org/10.2307/3282811>
- Connors, V. A., Lodes, M. J., Yoshino, T. P. (1991) Identification of *Schistosoma mansoni* sporocyst excretory secretory antioxidant molecule and its effect on superoxide production by *Biomphalaria glabrata* hemocytes. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 58, no. 3, pp. 387–395. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(91\)90185-s](https://doi.org/10.1016/0022-2011(91)90185-s)
- Conte, A., Ottaviani, E. (1995) Nitric oxide synthase activity in molluscan hemocytes. *FEBS Letters*, vol. 365, no. 2–3, pp. 120–124. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00439-G](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00439-G)
- Costa, M. M., Dios, S., Alonso-Gutierrez, J. et al. (2009) Evidence of high individual diversity on myticin C in mussel (*Mytilus galloprovincialis*). *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 2, pp. 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.08.005>
- Coustau, C., Kurtz, J., Moret, Y. (2016) A novel mechanism of immune memory unveiled at the invertebrate–parasite interface. *Trends in Parasitology*, vol. 32, no. 5, pp. 353–355. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.02.005>

- Cribb, T. H., Bray, R. A., Littlewood, D. T. J. et al. (2001) The digenea. In: D. T. J. Littlewood, R. A. Bray (eds.). *Interrelationships of the platyhelminthes*. 1st ed. London: Taylor and Francis Publ., pp. 168–185.
- Cueto, J. A., Rodriguez, C., Vega, I. A., Castro-Vazquez, A. (2015) Immune defenses of the invasive apple snail *Pomacea canaliculata* (Caenogastropoda, Ampullariidae): Phagocytic hemocytes in the circulation and the kidney. *PLoS One*, vol. 10, no. 4, article e0123964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123964>
- Damian, R. T. (1989) Molecular mimicry: Parasite evasion and host defense. In: M. B. A. Oldstone (ed.). *Molecular mimicry. Current topics in microbiology and immunology*. Vol. 145. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 101–115. https://doi.org/10.1007/978-3-642-74594-2_9
- Dang, C., Cribb, T. H., Osborne, G. et al. (2013) Effect of a hemiuroid trematode on the hemocyte immune parameters of the cockle *Anadara trapezia*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 35, no. 3, pp. 951–956. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.07.010>
- De Jong-Brink, M. (1995) How schistosomes profit from the stress responses they elicit in their hosts. *Advances in Parasitology*, vol. 35, pp. 177–256. [https://doi.org/10.1371/10.1016/s0065-308x\(08\)60072-x](https://doi.org/10.1371/10.1016/s0065-308x(08)60072-x)
- De Zoysa, M., Jung, S., Lee, J. (2009) First molluscan TNF- α homologue of the TNF superfamily in disk abalone: Molecular characterization and expression analysis. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 26, no. 4, pp. 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.10.004>
- Dheilly, N. M., Duval, D., Mouahid, G. et al. (2015) A family of variable immunoglobulin and lectin domain containing molecules in the snail *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 48, no. 1, pp. 234–243. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2014.10.009>
- Dikkeboom, R., van der Knaap, W. P. W., van den Bovenkamp, W. et al. (1988) The production of toxic oxygen metabolites by hemocytes of different snail species. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 12, no. 3, pp. 509–520. [https://doi.org/10.1016/0145-305x\(88\)90068-7](https://doi.org/10.1016/0145-305x(88)90068-7)
- Dinguirard, N., Cavalcanti, M. G. S., Wu, X.-J. et al. (2018) Proteomic analysis of *Biomphalaria glabrata* hemocytes during *in vitro* encapsulation of *Schistosoma mansoni* sporocysts. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, article 2773. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02773>
- Domeneghetti, S., Franzoi, M., Damiano, N. et al. (2015) Structural and antimicrobial features of peptides related to myticin C, a special defense molecule from the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 63, no. 42, pp. 9251–9259. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03491>
- Donaghy, L., Hong, H.-K., Jauzein, C., Choi, K.-S. (2015) The known and unknown sources of reactive oxygen and nitrogen species in haemocytes of marine bivalve molluscs. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 42, no. 1, pp. 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.10.030>
- Doolittle, R. F. (1992) A detailed consideration of a principal domain of vertebrate fibrinogen and its relatives. *Protein Science*, vol. 1, no. 12, pp. 1563–1577. <https://doi.org/10.1002/pro.5560011204>
- Dunkelberger, J. R., Song, W.-C. (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*, vol. 20, no. 1, pp. 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>
- Dyachuk, V. A. (2016) Hematopoiesis in bivalvia larvae: Cellular origin, differentiation of hemocytes, and neoplasia. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 65, pp. 253–257. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.07.019>
- Dyachuk, V. A., Maiorova, M. A., Odintsova, N. A. (2015) Identification of β integrin-like- and fibronectin-like proteins in the bivalve mollusk *Mytilus trossulus*. *Development, Growth and Differentiation*, vol. 57, no. 7, pp. 515–528. <https://doi.org/10.1111/dgd.12234>
- El-Sayed, K. A., El-Din, A.-H. S., Gad EL-Karim, R. M. (2014) A comparative study of haemocytes from resistant and susceptible *Lymnaea natalensis* snails exposed to *Fasciola gigantica* miracidia. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, vol. 44, no. 3, pp. 653–660. <https://doi.org/10.12816/0007868>
- Ertl, N. G., O'Connor, W. A., Papanicolaou, A. et al. (2016) Transcriptome analysis of the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata*: Insights into molluscan immunity. *PLoS One*, vol. 11, no. 6, article e0156649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156649>
- Farhat, S., Bonnivard, E., Espinosa, E. P. et al. (2022) Comparative analysis of the *Mercenaria mercenaria* genome provides insights into the diversity of transposable elements and immune molecules in bivalve mollusks. *BMC Genomics*, vol. 23, no. 1, article 192. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08262-1>

- Fisher, W. S. (2004) Relationship of amebocytes and terrestrial elements to adult shell deposition in eastern oysters. *Journal of Shellfish Research*, vol. 23, no. 2, pp. 353–367.
- Ford, L. A. (1992) Host defense mechanisms of cephalopods. *Annual Review of Fish Diseases*, vol. 2, pp. 25–41. [https://doi.org/10.1016/0959-8030\(92\)90054-2](https://doi.org/10.1016/0959-8030(92)90054-2)
- Franchini, A., Ottaviani, E. (2000) Repair of molluscan tissue injury: Role of PDGF and TGF- β . *Tissue and Cell*, vol. 32, no. 4, pp. 312–321. <https://doi.org/10.1054/tice.2000.0118>
- Furuta, E., Yamaguchi, K. (2001) Haemolymph: Blood cell morphology and function. In: G. M. Barker (ed.). *The biology of terrestrial molluscs*. New York: CABI Publ., pp. 289–306. <https://doi.org/10.1079/9780851993188.0289>
- Furuta, E., Yamaguchi, K., Shimozaawa, A. (1990) Hemolymph cells and the platelet-like structures of the land slug, *Incilaria bilineata* (Gastropoda: Pulmonata). *Anatomischer Anzeiger*, vol. 170, no. 2, pp. 99–109. PMID: 2334064
- Galinier, R., Tetreau, G., Portet, A. et al. (2017) First characterization of viruses from freshwater snails of the genus *Biomphalaria*, the intermediate host of the parasite *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, vol. 167, pp. 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.12.021>
- Galinier, R., Portela, J., Moné, Y. et al. (2013) Biomphalysin, a new β pore-forming toxin involved in *Biomphalaria glabrata* immune defense against *Schistosoma mansoni*. *PLoS Pathogens*, vol. 9, no. 3, article e1003216. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003216>
- Ganz, T. (2003) The role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integrative and Comparative Biology*, vol. 43, no. 2, pp. 300–304. <https://doi.org/10.1093/icb/43.2.300>
- Gerdol, M., Venier, P. (2015) An updated molecular basis for mussel immunity. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 17–38. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.02.013>
- Gerdol, M., Venier, P., Pallavicini, A. (2015) The genome of the Pacific oyster *Crassostrea gigas* brings new insights on the massive expansion of the C1q gene family in Bivalvia. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 49, no. 1, pp. 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2014.11.007>
- Gerdol, M., Manfrin, C., De Moro, G. et al. (2011) The C1q domain containing proteins of the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis*: A widespread and diverse family of immune-related molecules. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 6, pp. 635–643. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.01.018>
- Gerdol, M., Gomez-Chiarri, M., Castillo, M. G. et al. (2018) Immunity in molluscs: Recognition and effector mechanisms, with a focus on bivalvia. In: E. L. Cooper (ed.). *Advances in comparative immunology*. Cham: Springer Publ., pp. 225–341. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76768-0_11
- Gestal, C., Castellanos-Martínez, S. (2015) Understanding the cephalopod immune system based on functional Q6 and molecular evidence. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.005>
- Gestal, C., Pallavicini, A., Venier, P. et al. (2010) MgC1q, a novel C1q-domain-containing protein involved in the immune response of *Mytilus galloprovincialis*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 34, no. 9, pp. 926–934. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.02.012>
- Gong, H., Kobayashi, K., Sugi, T. et al. (2012) A novel PAN/apple domain-containing protein from *Toxoplasma gondii*: Characterization and receptor identification. *PLoS One*, vol. 7, no. 1, article e30169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030169>
- Gonzalez, M., Gueguen, Y., Desserre, G. et al. (2007) Molecular characterization of two isoforms of defensin from hemocytes of the oyster *Crassostrea gigas*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 31, no. 4, pp. 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.07.006>
- Gorbushin, A. M., Iakovleva, N. V. (2006) Haemogram of *Littorina littorea*. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, vol. 86, no. 5, pp. 1175–1181. <https://doi.org/10.1017/S0025315406014160>
- Gordy, M. A., Pila, E. A., Hanington, P. C. (2015) The role of fibrinogen-related proteins in the gastropod immune response. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.03.005>
- Gough, P. J., Gordon, S. (2000) The role of scavenger receptors in the innate immune system. *Microbes and Infections*, vol. 2, no. 3, pp. 305–311. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)00297-5](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)00297-5)
- Gourbal, B., Pinaud, S., Beckers, G. J. M. et al. (2018) Innate immune memory: An evolutionary perspective. *Immunological Reviews*, vol. 283, no. 1, pp. 21–40. <https://doi.org/10.1111/imr.12647>

- Graversen, J. H., Sigurskjold, B. W., Thøgersen, H. C., Etzerodt, M. (2000) Tetraneectin-binding site on plasminogen kringle 4 involves the lysine-binding pocket and at least one additional amino acid residue. *Biochemistry*, vol. 39, no. 25, pp. 7414–7419. <https://doi.org/10.1021/bi000155j>
- Grinchenko, A. V., Sokolnikova, Yu. N., Korneiko, D. K., Kumeiko, V. V. (2015) Dynamics of the immune response of the horse mussel *Modiolus kurilensis* (Bernard, 1983) following challenge with heat-inactivated bacteria. *Journal of Shellfish Research*, vol. 34, no. 3, pp. 909–917. <https://doi.org/10.2983/035.034.0321>
- Grinchenko, A. V., von Kriegesheim, A., Shved, N. A. et al. (2021) A novel C1q domain-containing protein isolated from the mollusk *Modiolus kurilensis* recognizing glycans enriched with acidic galactans and mannans. *Marine Drugs*, vol. 19, no. 12, article 668. <https://doi.org/10.3390/md19120668>
- Gueguen, Y., Herpin, A., Aumelas, A. et al. (2006) Characterization of a defensin from the oyster *Crassostrea gigas*: Recombinant production, folding, solution structure, antimicrobial activities, and gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 1, pp. 313–323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510850200>
- Guillou, F., Mitta, G., Galinier, R., Coustau, C. (2007) Identification and expression of gene transcripts generated during an anti-parasitic response in *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 31, no. 7, pp. 657–671. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.10.001>
- Guillou, F., Mitta, G., Dissous, C. et al. (2004) Use of individual polymorphism to validate potential functional markers: Case of a candidate lectin (BgSel) differentially expressed in susceptible and resistant strains of *Biomphalaria glabrata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 138, no. 2, pp. 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2004.03.010>
- Gust, M., Fortier, M., Garric, J. et al. (2013) Effects of short-term exposure to environmentally relevant concentrations of different pharmaceutical mixtures on the immune response of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Science of the Total Environment*, vol. 445–446, pp. 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.057>
- Hahn, U. K., Bender, R. C., Bayne, C. J. (2001) Killing of *Schistosoma mansoni* sporocysts by hemocytes from resistant *Biomphalaria glabrata*: Role of reactive oxygen species. *The Journal of Parasitology*, vol. 87, no. 2, pp. 292–299. [https://doi.org/10.1645/0022-3395\(2001\)087\[0292:KOSMSB\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1645/0022-3395(2001)087[0292:KOSMSB]2.0.CO;2)
- Hanington, P. C., Zhang, S.-M. (2010) The primary role of fibrinogen-related proteins in invertebrates is defense, not coagulation. *Journal of Innate Immunity*, vol. 3, no. 1, pp. 17–27. <https://doi.org/10.1159/000321882>
- Hanington, P. C., Forys, M. A., Loker, E. S. (2012) A somatically diversified defense factor, FREP3, is a determinant of snail resistance to Schistosome infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 6, no. 3, article e1591. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001591>
- Hanington, P. C., Lun, C.-M., Adema, C. M., Loker, E. S. (2010a) Time series analysis of the transcriptional responses of *Biomphalaria glabrata* throughout the course of intramolluscan development of *Schistosoma mansoni* and *Echinostoma paraensei*. *International Journal for Parasitology*, vol. 40, no. 7, pp. 819–831. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.12.005>
- Hanington, P. C., Forys, M. A., Dragoo, J. W. et al. (2010b) Role for a somatically diversified lectin in resistance of an invertebrate to parasite infection. *PNAS*, vol. 107, no. 49, pp. 21087–21092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011242107>
- Harris, K. R. (1975) The fine structure of encapsulation in *Biomphalaria glabrata*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 266, no. 1, pp. 446–464. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb35123.x>
- He, C., Yu, H., Liu, W. et al. (2012) A goose-type lysozyme gene in Japanese scallop (*Mizuhopecten yessoensis*): cDNA cloning, mRNA expression and promoter sequence analysis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 162, no. 1-3, pp. 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2012.02.002>
- Hermann, P. M., Nicol, J. J., Bulloch, A. G. M., Wildering, W. C. (2008) RGD-dependent mechanisms in the endoneurial phagocyte response and axonal regeneration in the nervous system of the snail *Lymnaea stagnalis*. *Journal of Experimental Biology*, vol. 211, no. 4, pp. 491–501. <https://doi.org/10.1242/jeb.013102>
- Hermann, P. M., Nicol, J. J., Nagle, G. T. et al. (2005) Epidermal growth factor-dependent enhancement of axonal regeneration in the pond snail *Lymnaea stagnalis*: Role of phagocyte survival. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 492, no. 4, pp. 383–400. <https://doi.org/10.1002/cne.20732>

- Hernandez, J. D., Baum, L. G. (2002) Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology*, vol. 12, no. 10, pp. 127R–136R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwf081>
- Hernández-Méndez, L. S., Castro-Longoria, E., Araujo-Palomares, C. L. et al. (2020) Hemocyte cell types of the cortes geoduck, *Panopea globosa* (Dall 1898), from the gulf of California, Mexico. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 100, pp. 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.03.013>
- Hertel, L. A., Adema, C. M., Loker, E. S. (2005) Differential expression of FREP genes in two strains of *Biomphalaria glabrata* following exposure to the digenetic trematodes *Schistosoma mansoni* and *Echinostoma paraensei*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 29, no. 4, pp. 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2004.08.003>
- Holden, J. A., Pipe, R. K., Quaglia, A., Ciani, G. (1994) Blood cells of the arcid clam, *Scapharca inaequalvis*. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, vol. 74, no. 2, pp. 287–299. <https://doi.org/10.1017/S0025315400039333>
- Horák, P., Deme, R. (1998) Lectins and saccharides in *Lymnaea stagnalis* hemocyte recognition. *Comparative Haematology International*, vol. 8, no. 4, pp. 210–218. <https://doi.org/10.1007/BF02752851>
- Hu, X., Hu, X., Hu, B. et al. (2014) Molecular cloning and characterization of cathepsin L from freshwater mussel, *Cristaria plicata*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 40, no. 2, pp. 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.07.005>
- Huan, P., Liu, G., Wang, H., Liu, B. (2013) Identification of a tyrosinase gene potentially involved in early larval shell biogenesis of the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Development Genes and Evolution*, vol. 223, no. 6, pp. 389–394. <https://doi.org/10.1007/s00427-013-0450-z>
- Huang, B., Zhang, L., Li, L. et al. (2015) Highly diverse fibrinogen-related proteins in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 43, no. 2, pp. 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.01.021>
- Huang, B., Meng, J., Yang, M. et al. (2017) Characterization of the IRF2 proteins isolated from the deep-sea mussel *Bathymodiolus platifrons* and the shallow-water mussel *Modiolus modiolus*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 71, pp. 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.01.015>
- Hubert, F., Noël, T., Roch, P. (1996) A member of the arthropod defensin family from edible Mediterranean mussels (*Mytilus galloprovincialis*). *European Journal of Biochemistry*, vol. 240, no. 1, pp. 302–306. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0302h.x>
- Huehner, M. K., Etges, F. J. (1981) Encapsulation of *Aspidogaster conchicola* (Trematoda: Aspidogastrea) by unionid mussels. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 37, no. 2, pp. 123–128. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(81\)90065-3](https://doi.org/10.1016/0022-2011(81)90065-3)
- Hughes, T. K. Jr., Smith, E. M., Leung, M. K., Stefano, G. B. (1992) Evidence for the conservation of an immunoreactive monokine network in invertebrates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 650, no. 1, pp. 74–80. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb49098.x>
- Hughes, T. K. Jr., Smith, E. M., Barnett, J. A. et al. (1991) LPS stimulated invertebrate hemocytes: A role for immunoreactive TNF and IL-1. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 15, no. 3, pp. 117–122. [https://doi.org/10.1016/0145-305x\(91\)90002-g](https://doi.org/10.1016/0145-305x(91)90002-g)
- Hughes, T. K. Jr., Smith, E. M., Chin, R. et al. (1990) Interaction of immunoreactive monokines (interleukin 1 and tumor necrosis factor) in the bivalve mollusc *Mytilus edulis*. *PNAS*, vol. 87, no. 12, pp. 4426–4429. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4426>
- Humphries, J. E., Yoshino, T. P. (2008) Regulation of hydrogen peroxide release in circulating hemocytes of the planorbid snail *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 32, no. 5, pp. 554–562. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2007.09.001>
- Hyman, L. H. (1967) *The invertebrates. Volume VI. Mollusca I: Aplacophora, polyplacophora, monoplacophora, gastropoda the coelomate bilateria*. New York: McGraw-Hill Publ., 792 p.
- Ittiprasert, W., Miller, A., Myers, J. et al. (2010) Identification of immediate response genes dominantly expressed in juvenile resistant and susceptible *Biomphalaria glabrata* snails upon exposure to *Schistosoma mansoni*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, vol. 169, no. 1, pp. 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2009.09.009>
- Janeway, C. A. Jr., Medzhitov, R. (2002) Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*, vol. 20, pp. 197–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>
- Jemaà, M., Morin, N., Cavelier, P. et al. (2014) Adult somatic progenitor cells and hematopoiesis in oysters. *Journal of Experimental Biology*, vol. 217, no. 17, pp. 3067–3077. <https://doi.org/10.1242/jeb.106575>

- Jeong, K. H., Heyneman, D. (1976) Leukocytes of *Biomphalaria glabrata*: morphology and behavior of granulocytic cell *in vitro*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 28, no. 3, pp. 357–362. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(76\)90011-2](https://doi.org/10.1016/0022-2011(76)90011-2)
- Jeong, K. H., Lie, K. J., Heyneman, D. (1983) The ultrastructure of the amebocyte-producing organ in *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 7, no. 2, pp. 217–228. [https://doi.org/10.1016/0145-305x\(83\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0145-305x(83)90003-4)
- Jeyachandran, S., Radhakrishnan, A., Ragavendran, C. (2024) Harnessing the power of mollusc lectins as immuno-protective biomolecules. *Molecular Biology Reports*, vol. 51, no. 1, article 182. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09018-8>
- Jia, Z., Zhang, H., Jiang, S. et al. (2016) Comparative study of two single CRD C-type lectins, CgCLec-4 and CgCLec-5, from pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 59, pp. 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.10.030>
- Jiang, J., Zhou, Z., Dong, Y. et al. (2014) Phenoloxidase from the sea cucumber *Apostichopus japonicus*: cDNA cloning, expression and substrate specificity analysis. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 36, no. 2, pp. 344–351. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.12.001>
- Jiang, Y., Loker, E. S., Zhang, S.-M. (2006) *In vivo* and *in vitro* knockdown of FREP2 gene expression in the snail *Biomphalaria glabrata* using RNA interference. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 30, no. 10, pp. 855–866. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2005.12.004>
- Jiménez-Vega, F., Vargas-Albores, F., Söderhäll, K. (2005) Characterisation of a serine proteinase from *Penaeus vannamei* haemocytes. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 18, no. 2, pp. 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2004.02.001>
- Joky, A. (1982) *Les amœbocytes de Biomphalaria glabrata; rôle dans les réactions de défense du mollusque*. *Diplôme de docteur*. Paris, L'université Pierre et Marie Curie, 72 p.
- Joky, A., Matricon-Gondran, M., Benex, J. (1985) Response to the amebocyte-producing organ of sensitized *Biomphalaria glabrata* after exposure to *Echinostoma caproni* miracidia. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 45, no. 1, pp. 28–33. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(85\)90045-X](https://doi.org/10.1016/0022-2011(85)90045-X)
- Jourdane, J., Cheng, T. C. (1987) The two-phase recognition process of allografts in a Brazilian strain of *Biomphalaria glabrata*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 49, no. 2, pp. 145–158. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(87\)90155-8](https://doi.org/10.1016/0022-2011(87)90155-8)
- Kang, Y.-S., Kim, Y.-M., Park, K.-I. et al. (2006) Analysis of EST and lectin expressions in hemocytes of Manila clams (*Ruditapes philippinarum*) (Bivalvia: Mollusca) infected with *Perkinsus olseni*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 30, no. 12, pp. 1119–1131. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.03.005>
- Kim, J. Y., Kim, Y. M., Cho, S. K. et al. (2008) Noble tandem-repeat galectin of Manila clam *Ruditapes philippinarum* is induced upon infection with the protozoan parasite *Perkinsus olseni*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 32, no. 10, pp. 1131–1141. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.03.002>
- Kohda, D., Morton, C. J., Parkar, A. A. et al. (1996) Solution structure of the link module: A hyaluronan-binding domain involved in extracellular matrix stability and cell migration. *Cell*, vol. 86, no. 5, pp. 767–775. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80151-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80151-8)
- Kuchel, R. P., Raftos, D. A., Birch, D., Vella, N. (2010) Haemocyte morphology and function in the Akoya pearl oyster, *Pinctada imbricate*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 105, no. 1, pp. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2010.04.011>
- Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. (2011) Pathogen recognition by the innate immune system. *International Reviews of Immunology*, vol. 30, no. 1, pp. 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
- Kurosawa, Y., Hashimoto, K. (1996) The immunoglobulin superfamily: Where do invertebrates fit in? In: E. L. Cooper (ed.). *Invertebrate immune responses. Advances in comparative and environmental physiology*. Vol. 23. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 151–184. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79693-7_6
- Lan, Y., Sun, J., Chen, C. et al. (2021) Hologenome analysis reveals dual symbiosis in the deep-sea hydrothermal vent snail *Gigantopelta aegis*. *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, article 1165. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21450-7>
- Lassalle, D., Tetreau, G., Pinaud, S. et al. (2020) Glabralysins, potential new β -pore-forming toxin family members from the schistosomiasis vector snail *Biomphalaria glabrata*. *Genes*, vol. 11, no. 1, article 65. <https://doi.org/10.3390/genes11010065>

- Le Grand, F., Soudant, P., Marty, Y. et al. (2013) Altered membrane lipid composition and functional parameters of circulating cells in cockles (*Cerastoderma edule*) affected by disseminated neoplasia. *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 167–168, pp. 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2013.01.004>
- Léonard, P. M., Adema, C. M., Zhang, S.-M., Loker, E. S. (2001) Structure of two FREP genes that combine IgSF and fibrinogen domains, with comments on diversity of the FREP gene family in the snail *Biomphalaria glabrata*. *Gene*, vol. 269, no. 1–2, pp. 155–165. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(01\)00444-9](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(01)00444-9)
- Li, H., Hambrook, J. R., Pila, E. A. et al. (2020) Coordination of humoral immune factors dictates compatibility between *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria glabrata*. *eLife*, vol. 9, article e51708. <https://doi.org/10.7554/eLife.51708>
- Li, H., Zhang, H., Jiang, S. et al. (2015) A single-CRD C-type lectin from oyster *Crassostrea gigas* mediates immune recognition and pathogen elimination with a potential role in the activation of complement system. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 44, no. 2, pp. 566–575. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.03.011>
- Li, L., Zhao, J., Wang, L. et al. (2013) Genomic organization, polymorphisms and molecular evolution of the goose-type lysozyme gene from Zhikong scallop *Chlamys farreri*. *Gene*, vol. 513, no. 1, pp. 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.080>
- Li, Y., Song, X., Wang, W. et al. (2017) The hematopoiesis in gill and its role in the immune response of Pacific oyster *Crassostrea gigas* against secondary challenge with *Vibrio splendidus*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 71, pp. 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.01.024>
- Liao, Z., Wang, X., Liu, H. et al. (2013) Molecular characterization of a novel antimicrobial peptide from *Mytilus coruscus*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 34, no. 2, pp. 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.11.030>
- Lie, K. J., Heyneman, D. (1975) Studies on resistance in snails: A specific tissue reaction to *Echinostoma lindoense* in *Biomphalaria glabrata* snails. *International Journal for Parasitology*, vol. 5, no. 6, pp. 621–625. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(75\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0020-7519(75)90061-2)
- Lie, K. J., Heyneman, D. (1976) Studies on resistance in snails. 6. Escape of *Echinostoma lindoense* sporocysts from encapsulation in the snail heart and subsequent loss of the host's ability to resist infection by the same parasite. *The Journal of Parasitology*, vol. 62, no. 2, pp. 298–302. <https://doi.org/10.2307/3279291>
- Lie, K. J., Heyneman, D., Jeong, K. H. (1976) Studies on resistance in snails. 4. Induction of ventricular capsules and changes in the amebocyte-producing organ during sensitization of *Biomphalaria glabrata* snails. *The Journal of Parasitology*, vol. 62, no. 2, pp. 286–291. <https://doi.org/10.2307/3279288>
- Lie, K. J., Heyneman, D., Richards, C. S. (1977) Studies on resistance in snails: Interference by nonirradiated echinostome larvae with natural resistance to *Schistosoma mansoni* in *Biomphalaria glabrata*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 29, no. 2, pp. 118–125. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(77\)90183-5](https://doi.org/10.1016/0022-2011(77)90183-5)
- Lie, K. J., Heyneman, D., Yau, P. (1975) The origin of amebocytes in *Biomphalaria glabrata*. *The Journal of Parasitology*, vol. 61, no. 3, pp. 574–576. <https://doi.org/10.2307/3279358>
- Lie, K. J., Jeong, K. H., Heyneman, D. (1982) Further characterization of acquired resistance in *Biomphalaria glabrata*. *The Journal of Parasitology*, vol. 68, no. 4, pp. 529–531. <https://doi.org/10.2307/3280906>
- Lie, K. J., Jeong, K. H., Heyneman, D. (1983) Acquired resistance in snails. Induction of resistance to *Schistosoma mansoni* in *Biomphalaria glabrata*. *International Journal for Parasitology*, vol. 13, no. 3, pp. 301–304. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(83\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0020-7519(83)90041-3)
- Liu, C., Jiang, S., Wang, M. et al. (2016a) A novel siglec (CgSiglec-1) from the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) with broad recognition spectrum and inhibitory activity to apoptosis, phagocytosis and cytokine release. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 61, pp. 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.03.026>
- Liu, C., Wang, M., Jiang, S. et al. (2016b) A novel junctional adhesion molecule A (CgJAM-A-L) from oyster (*Crassostrea gigas*) functions as pattern recognition receptor and opsonin. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 55, pp. 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.09.011>
- Liu, L., Yang, J., Qiu, L. et al. (2011) A novel scavenger receptor-cysteine-rich (SRCR) domain containing scavenger receptor identified from mollusk mediated PAMP recognition and binding. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 2, pp. 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.09.010>

- Lockyer, A. E., Jones, C. S., Noble, L. R., Rollinson, D. (2004) Trematodes and snails: An intimate association. *Canadian Journal of Zoology*, vol. 82, no. 2, pp. 251–269. <https://doi.org/10.1139/z03-215>
- Lockyer, A. E., Spinks, J. N., Walker, A. J. et al. (2007) *Biomphalaria glabrata* transcriptome: Identification of cell-signalling, transcriptional control and immune-related genes from open reading frame expressed sequence tags (ORESTES). *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 31, no. 8, pp. 763–782. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.11.004>
- Lockyer, A. E., Emery, A. M., Kane, R. A. et al. (2012) Early differential gene expression in haemocytes from resistant and susceptible *Biomphalaria glabrata* strains in response to *Schistosoma mansoni*. *PLoS One*, vol. 7, no. 12, article e51102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051102>
- Lodes, M. J., Yoshino, T. P. (1990) The effect of schistosome excretory-secretory products on *Biomphalaria glabrata* hemocyte motility. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 56, no. 1, pp. 75–85. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(90\)90147-X](https://doi.org/10.1016/0022-2011(90)90147-X)
- Loker, E. S., Bayne, C. J., Yui, M. A. (1986) *Echinostoma paraensei*: hemocytes of *Biomphalaria glabrata* as targets of *Echinostome* mediated interference with host resistance to *Schistosoma mansoni*. *Experimental Parasitology*, vol. 62, no. 1, pp. 149–154. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(86\)90018-4](https://doi.org/10.1016/0014-4894(86)90018-4)
- Loker, E. S., Cimino, D. F., Hertel, L. A. (1992) Excretory-secretory products of *Echinostoma paraensei* sporocysts mediate interference with *Biomphalaria glabrata* hemocyte functions. *The Journal of Parasitology*, vol. 78, no. 1, pp. 104–115. <https://doi.org/10.2307/3283696>
- Loker, E. S., Adema, C. M., Zhang, S.-M., Kepler, T. B. (2004) Invertebrate immune systems — not homogeneous, not simple, not well understood. *Immunological Reviews*, vol. 198, no. 1, pp. 10–24. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.0117.x>
- Loker, E. S., Bayne, C. J., Buckley, P. M., Kruse, K. T. (1982) Ultrastructure of encapsulation of *Schistosoma mansoni* mother sporocysts by hemocytes of juveniles of the 10-R2 strain of *Biomphalaria glabrata* (Mollusca: Gastropoda). *The Journal of Parasitology*, vol. 68, no. 1, pp. 84–94. PMID: 7077450
- Lu, L., Bu, L., Zhang, S.-M. et al. (2022) An overview of transcriptional responses of schistosome-susceptible (M line) or -resistant (BS-90) *Biomphalaria glabrata* exposed or not to *Schistosoma mansoni* infection. *Frontiers in Immunology*, vol. 12, article 805882. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805882>
- Lu, L., Loker, E. S., Adema, C. M. et al. (2020) Genomic and transcriptional analysis of genes containing fibrinogen and IgSF domains in the schistosome vector *Biomphalaria glabrata*, with emphasis on the differential responses of snails susceptible or resistant to *Schistosoma mansoni*. *PloS Neglected Tropical Diseases*, vol. 14, no. 10, article e0008780. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008780>
- Lugrin, J., Rosenblatt-Velin, N., Parapanov, R., Liaudet, L. (2014) The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*, vol. 395, no. 2, pp. 203–230. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0241>
- Luna-Acosta, A., Thomas-Guyon, H., Amari, M. et al. (2011) Differential tissue distribution and specificity of phenoloxidases from the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 159, no. 4, pp. 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2011.04.009>
- Luna-González, A., Maeda-Martínez, A. N., Sainz, J. C., Ascencio-Valle, F. (2002) Comparative susceptibility of veliger larvae of four bivalve mollusks to a *Vibrio alginolyticus* strain. *Diseases of Aquatic Organisms*, vol. 49, no. 3, pp. 221–226. <https://doi.org/10.3354/dao049221>
- Mahilini, H. M., Rajendran, A. (2008) Categorization of hemocytes of three gastropod species *Trachea vittata* (Muller), *Pila globosa* (Swainson) and *Indoplanorbis exustus* (Dehays). *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 97, no. 1, pp. 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2007.07.007>
- Malagoli, D. (2016) *The evolution of the immune system. Conservation and diversification*. 1st ed. Amsterdam: Academic Press; Elsevier Publ., 384 p.
- Martinez-Lopez, A., Encinar, J. A., Medina-Gali, R. M. et al. (2013) pH-dependent solution structure and activity of a reduced form of the host-defense peptide myticin C (Myt C) from the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Marine Drugs*, vol. 11, no. 7, pp. 2328–2346. <https://doi.org/10.3390/md11072328>
- Martins-Souza, R. L., Pereira, C. A. J., Coelho, P. M. Z. et al. (2009) Flow cytometry analysis of the circulating haemocytes from *Biomphalaria glabrata* and *Biomphalaria tenagophila* following *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitology*, vol. 136, no. 1, pp. 67–76. <https://doi.org/10.1017/S0031182008005155>

- Matozzo, V., Marin, M. G., Cima, F., Ballarin, L. (2008) First evidence of cell division in circulating haemocytes from the Manila clam *Tapes philippinarum*. *Cell Biology International*, vol. 32, no. 7, pp. 865–868. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.03.008>
- Matricon-Gondran, M., Letocart, M. (1999) Internal defenses of the snail *Biomphalaria glabrata*: I. Characterization of hemocytes and fixed phagocytes. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 74, no. 3, pp. 224–234. <https://doi.org/10.1006/jipa.1999.4876>
- McFall-Ngai, M., Nyholm, S. V., Castillo, M. G. (2010) The role of the immune system in the initiation and persistence of the *Euprymna scolopes-Vibrio fischeri* symbiosis. *Seminars in Immunology*, vol. 22, no. 1, pp. 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.11.003>
- Medzhitov, R., Janeway, C. A. Jr. (1997) Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, vol. 91, no. 3, pp. 295–298. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80412-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80412-2)
- Melillo, D., Marino, R., Italiani, P., Boraschi, D. (2018) Innate immune memory in invertebrate metazoans: A critical appraisal. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, article 1915. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01915>
- Mitta, G., Hubert, F., Noël, T., Roch, P. (1999) Myticin, a novel cysteine-rich antimicrobial peptide isolated from haemocytes and plasma of the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *European Journal of Biochemistry*, vol. 265, no. 1, pp. 71–78. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00654.x>
- Mitta, G., Gourbal, B., Grunau, C. et al. (2017) The compatibility between *Biomphalaria glabrata* snails and *Schistosoma mansoni*: An increasingly complex puzzle. *Advances in Parasitology*, vol. 97, pp. 111–145. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.08.006>
- Mitta, G., Galinier, R., Tisseyre, P. et al. (2005) Gene discovery and expression analysis of immune-relevant genes from *Biomphalaria glabrata* hemocytes. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 29, no. 5, pp. 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2004.10.002>
- Mizgina, T. O., Chikalovets, I. V., Bulanova, T. A. et al. (2024) New L-rhamnose-binding lectin from the bivalve glycymeris yessoensis: Purification, partial structural characterization and antibacterial activity. *Marine Drugs*, vol. 22, no. 1, article 27. <https://doi.org/10.3390/md22010027>
- Moné, Y., Gourbal, B., Duval, D. et al. (2010) A large repertoire of parasite epitopes matched by a large repertoire of host immune receptors in an invertebrate host/parasite model. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 4, no. 9, article e813. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000813>
- Monteil, J. F., Matricon-Gondran, M. (1991) Hemocyte production in trematode-infected *Lymnaea truncatula*. *Parasitology Research*, vol. 77, no. 6, pp. 491–497. <https://doi.org/10.1007/BF00928416>
- Moreira, R., Balseiro, P., Planas, J. V. et al. (2012) Transcriptomics of *in vitro* immune-stimulated hemocytes from the Manila clam *Ruditapes philippinarum* using high-throughput sequencing. *PLoS One*, vol. 7, no. 4, article e35009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035009>
- Mouahid, A., Mone, H. (1990) Interference of *Echinoparyphium elegans* with the host-parasite system *Bulinus truncates-Schistosoma bovis* in natural conditions. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, vol. 84, no. 4, pp. 341–348. <https://doi.org/10.1080/00034983.1990.11812478>
- Mount, A. S., Wheeler, A. P., Paradkar, R. P., Snider, D. (2004) Hemocyte-mediated shell mineralization in the Eastern oyster. *Science*, vol. 304, no. 5668, pp. 297–300. <https://doi.org/10.1126/science.1090506>
- Moy, G. W., Vacquier, V. D. (2008) Bindin genes of the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Gene*, vol. 423, no. 2, pp. 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.07.005>
- Moy, G. W., Springer, S. A., Adams, S. L. et al. (2008) Extraordinary intraspecific diversity in oyster sperm bindin. *PNAS*, vol. 105, no. 6, pp. 1993–1998. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711862105>
- Mu, C., Chen, L., Zhao, J., Wang, C. (2014) Molecular cloning and expression of a C-type lectin gene from *Venerupis philippinarum*. *Molecular Biology Reports*, vol. 41, no. 1, pp. 139–144. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2846-2>
- Murphy, J. E., Tedbury, P. R., Homer-Vanniasinkam, S. et al. (2005) Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. *Atherosclerosis*, vol. 182, no. 1, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.036>
- Myers, J., Ittiprasert, W., Raghavan, N. et al. (2008) Differences in cysteine protease activity in *Schistosoma mansoni*-resistant and -susceptible *Biomphalaria glabrata* and characterization of the hepatopancreas cathepsin B full-length cDNA. *The Journal of Parasitology*, vol. 94, no. 3, pp. 659–668. <https://doi.org/10.1645/GE-1410.1>
- Nakayama, K., Nomoto, A. M., Nishijima, M., Maruyama, T. (1997) Morphological and functional characterization of hemocytes in the giant clam *Tridacna crocea*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 69, no. 2, pp. 105–111. <https://doi.org/10.1006/jipa.1996.4626>

- Natarajan, K., Mage, M. G., Margulies, D. H. (2015) Immunoglobulin superfamily. In: *Encyclopedia of life sciences*. Chichester: Wiley Publ., pp. 1–7. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000926.pub2>
- Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E. et al. (2016) Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, vol. 352, no. 6284, article aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
- Neuberger, M. S. (2008) Antibody diversification by somatic mutation: From Burnet onwards. *Immunology and Cell Biology*, vol. 86, no. 2, pp. 124–132. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100160>
- Neves, R. A. F., Santiago, T. C., Carvalho, W. F. et al. (2019) Impacts of the toxic benthic dinoflagellate *Prorocentrum lima* on the brown mussel *Perna perna*: Shell-valve closure response, immunology, and histopathology. *Marine Environmental Research*, vol. 146, pp. 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2019.03.006>
- Nilsen, I. W., Øverbø, K., Sandsdalen, E. et al. (1999) Protein purification and gene isolation of chlamysin, a cold-active lysozyme-like enzyme with antibacterial activity. *FEBS Letters*, vol. 464, no. 3, pp. 153–158. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)01693-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)01693-2)
- Novas, A., Barcia, R., Ramos-Martínez, J. I. (2007) Nitric oxide production by haemocytes from *Mytilus galloprovincialis* shows seasonal variations. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 23, no. 4, pp. 886–891. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2007.04.007>
- Novoa, B., Tafalla, C., Guerra, A., Figueras, A. (2002) Cellular immunological parameters of the octopus, *Octopus vulgaris*. *Journal of Shellfish Research*, vol. 21, no. 1, pp. 243–248.
- Nyholm, S. V., McFall-Ngai, M. (2004) The winnowing: Establishing the squid-*vibrio* symbiosis. *Nature Reviews Microbiology*, vol. 2, no. 8, pp. 632–642. <https://doi.org/10.1038/nrmicro957>
- Odom, E. W., Vasta, G. R. (2006) Characterization of a binary tandem domain F-type lectin from striped bass (*Morone saxatilis*). *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 3, pp. 1698–1713. <https://doi.org/10.1074/jbc.M507652200>
- Olafsen, J. A. (1988) Roles of lectins in invertebrate humoral defense. In: W. S. Fisher (ed.). *Disease processes of marine bivalve molluscs*. Bethesda: American Fisheries Society Publ., pp. 189–205. (American fisheries society special publication. Iss. 18).
- Oreste, U., Ametrano, A., Coscia, M. R. (2021) On origin and evolution of the antibody molecule. *Biology*, vol. 10, no. 2, article 140. <https://doi.org/10.3390/biology10020140>
- Ottaviani, E., Franchini, A. (1988) Ultrastructural study of haemocytes of the freshwater snail *Planorbis corneus* (Gastropoda, Pulmonata). *Acta Zoologica*, vol. 69, no. 3, pp. 157–162. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6395.1988.tb00912.x>
- Ottaviani, E., Malagoli, D., Franchini, A. (2003) Invertebrate humoral factors: Cytokines as mediators of cell survival. In: A. Beschin, W. E. G. Müller (eds.). *Progress in molecular and subcellular biology*. Vol. 34. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 1–25. https://doi.org/10.1007/978-3-642-18670-7_1
- Pan, C.-T. (1958) The general histology and topographic microanatomy of *Australorbis glabratus*. *Bulletin of the Museum of Comparative Zoology*, vol. 119, no. 3, pp. 235–299.
- Parrino, V., Costa, G., Cannavà, C. et al. (2019) Flow cytometry and micro-Raman spectroscopy: Identification of hemocyte populations in the mussel *Mytilus galloprovincialis* (Bivalvia: Mytilidae) from Faro Lake and Tyrrhenian Sea (Sicily, Italy). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 87, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.12.067>
- Pees, B., Yang, W., Zárate-Potes, A. et al. (2016) High innate immune specificity through diversified C-type lectin-like domain proteins in invertebrates. *Journal of Innate Immunity*, vol. 8, no. 2, pp. 129–142. <https://doi.org/10.1159/000441475>
- Pengsakul, T., Suleiman, Y. A., Cheng, Z. (2013) Morphological and structural characterization of haemocytes of *Oncomelania hupensis* (Gastropoda: Pomatiopsidae). *Italian Journal of Zoology*, vol. 80, no. 4, pp. 494–502. <https://doi.org/10.1080/11250003.2013.825654>
- Peterson, N. A., Hokke, C. H., Deelder, A. M., Yoshino, T. P. (2009) Glycotope analysis in miracidia and primary sporocysts of *Schistosoma mansoni*: Differential expression during the miracidium-to-sporocyst transformation. *International Journal for Parasitology*, vol. 39, no. 12, pp. 1331–1344. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.06.002>
- Pila, E. A., Tarrabain, M., Kabore, A. L., Hanington, P. C. (2016a) A novel Toll-like receptor (TLR) influences compatibility between the gastropod *Biomphalaria glabrata*, and the digenean trematode *Schistosoma mansoni*. *PloS Pathogens*, vol. 12, no. 3, article e1005513. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005513>

- Pila, E. A., Li, H., Hambrook, J. R., et al. (2017) Schistosomiasis from a snail's perspective: Advances in snail immunity. *Trends in Parasitology*, vol. 33, no. 11, pp. 845–857. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.07.006>
- Pila, E. A., Sullivan, J. T., Wu, X. Z. et al. (2016b) Haematopoiesis in molluscs: A review of haemocyte development and function in gastropods, cephalopods and bivalves. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 58, pp. 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.11.010>
- Pinaud, S., Portet, A., Allienne, J.-F. et al. (2019) Molecular characterization of immunological memory following homologous or heterologous challenges in the schistosomiasis vector snail, *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 92, pp. 238–252. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2018.12.001>
- Pinaud, S., Portela, J., Duval, D. et al. (2016) A shift from cellular to humoral responses contributes to innate immune memory in the vector snail *Biomphalaria glabrata*. *PLoS Pathogens*, vol. 12, no. 1, article e1005361. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005361>
- Pipe, R. K., Farley, S. R., Coles, J. A. (1997) The separation and characterisation of haemocytes from the mussel *Mytilus edulis*. *Cell and Tissue Research*, vol. 289, no. 3, pp. 537–545. <https://doi.org/10.1007/s004410050899>
- Polglase, J. L., Bullock, A. M., Roberts, R. J. (1983) Wound healing and the haemocyte response in the skin of the lesser octopus *Eledone cirrhosa* (Mollusca: Cephalopoda). *Journal of Zoology*, vol. 201, no. 2, pp. 185–204. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1983.tb04269.x>
- Portela, J., Duval, D., Rognon, A. et al. (2013) Evidence for specific genotype-dependent immune priming in the Lophotrochozoan *Biomphalaria glabrata* snail. *Journal of Innate Immunity*, vol. 5, no. 3, pp. 261–276. <https://doi.org/10.1159/000345909>
- Portet, A., Pinaud, S., Chaparro, C. et al. (2019) Sympatric versus allopatric evolutionary contexts shape differential immune response in *Biomphalaria/Schistosoma* interaction. *PloS Pathogens*, vol. 15, no. 3, article e1007647. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007647>
- Prabhudas, M., Bowdish, D., Drickamer, K. et al. (2014) Standardizing scavenger receptor nomenclature. *The Journal of Immunology*, vol. 192, no. 5, pp. 1997–2006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490003>
- Prado-Alvarez, M., Rotllant, J., Gestal, C. et al. (2009) Characterization of a C3 and a factor B-like in the carpet-shell clam, *Ruditapes decussatus*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 26, no. 2, pp. 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.11.015>
- Price, D. A., Greenberg, M. I. (1994) Comparative aspects of FMRF-amide gene organization in mollusks. *Netherlands Journal of Zoology*, vol. 44, no. 3-4, pp. 421–431.
- Prokhorova, E. E., Serebryakova, M. K., Tokmakova, A. S., Ataev, G. L. (2018) Hemocytes of mollusc *Biomphalaria glabrata* (Gastropoda, Pulmonata). *Invertebrate Survival Journal*, vol. 15, no. 1, pp. 346–351. <https://doi.org/10.25431/1824-307X/isj.v15i1.346-351>
- Qin, C., Huang, W., Zhou, S. et al. (2014) Characterization of a novel antimicrobial peptide with chitin-binding domain from *Mytilus coruscus*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 41, no. 2, pp. 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.09.019>
- Qiu, L., Song, L., Xu, W. et al. (2007) Molecular cloning and expression of a Toll receptor gene homologue from Zhikong Scallop, *Chlamys farreri*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 22, no. 5, pp. 451–466. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2006.05.003>
- Raghavan, N., Tettelin, H., Miller, A. et al. (2007) Nimbus (Bgl): An active non-LTR retrotransposon of the *Schistosoma mansoni* snail host *Biomphalaria glabrata*. *International Journal for Parasitology*, vol. 37, no. 12, pp. 1307–1318. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.04.002>
- Ray, M., Bhunia, N. S., Bhunia, A. S., Ray, S. (2013) A comparative analyses of morphological variations, phagocytosis and generation of cytotoxic agents in flow cytometrically isolated hemocytes of Indian molluscs. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 34, no. 1, pp. 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.11.006>
- Rebl, A., Goldammer, T., Seyfert, H.-M. (2010) Toll-like receptor signaling in bony fish. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, vol. 134, no. 3–4, pp. 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.09.021>
- Renwanz, L. (1986) Lectins in molluscs and arthropods: Their occurrence, origin and roles in immunity. In: A. M. Lackie (ed.). *Immune mechanisms in invertebrate vectors. The proceedings of a symposium held at the Zoological Society of London*. Iss. 56. Oxford: Oxford University Press, pp. 81–93.

- Rodelaud, D., Barthe, D. (1981) The development of the amoebocyte-producing organ in *Lymnaea truncatula* Müller infected by *Fasciola hepatica* L. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, vol. 65, no. 3, pp. 331–341. <https://doi.org/10.1007/BF00926728>
- Romero, A., Aranguren, R., Moreira, R. et al. (2019) Integrated transcriptomic and functional immunological approach for assessing the invasiveness of bivalve alien species. *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, article 19879. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56421-y>
- Romero, A., Dios, S., Poisa-Beiro, L. et al. (2011) Individual sequence variability and functional activities of fibrinogen-related proteins (FREPs) in the Mediterranean mussel (*Mytilus galloprovincialis*) suggest ancient and complex immune recognition models in invertebrates. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 3, pp. 334–344. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.10.007>
- Rowley, A. F., Powell, A. (2007) Invertebrate immune systems-specific, quasi-specific, or nonspecific? *The Journal of Immunology*, vol. 179, no. 11, pp. 7209–7214. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7209>
- Ruddell, C. L. (1971) The fine structure of the granular amebocytes of the pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 18, no. 2, pp. 269–275. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(71\)90155-8](https://doi.org/10.1016/0022-2011(71)90155-8)
- Saco, A., Rey-Campos, M., Novoa, B., Figueras, A. (2020) Transcriptomic response of mussel gills after a *Vibrio splendidus* infection demonstrates their role in the immune response. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, article 615580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615580>
- Saco, A., Novoa, B., Greco, S. et al. (2023) Bivalves present the largest and most diversified repertoire of Toll-like receptors in the animal kingdom, suggesting broad-spectrum pathogen recognition in marine waters. *Molecular Biology and Evolution*, vol. 40, no. 6, article msad133. <https://doi.org/10.1093/molbev/msad133>
- Salamat, Z., Sullivan, J. T. (2008) *In vitro* mitotic responses of the amebocyte-producing organ of *Biomphalaria glabrata* to extracts of *Schistosoma mansoni*. *The Journal of Parasitology*, vol. 94, no. 5, pp. 1170–1173. <https://doi.org/10.1645/GE-1554.1>
- Salamat, Z., Sullivan, J. T. (2009) Involvement of protein kinase C signalling and mitogen-activated protein kinase in the amebocyte-producing organ of *Biomphalaria glabrata* (Mollusca). *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 6, pp. 725–727. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.01.001>
- Santama, N., Li, K. W., Geraerts, W. P. M. et al. (1996) Post-translational processing of the alternative neuropeptide precursor encoded by the FMRFamide gene in the pulmonate snail *Lymnaea stagnalis*. *European Journal of Neuroscience*, vol. 8, no. 5, pp. 968–977. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01584.x>
- Sasaki, Y., Furuta, E., Kirinoki, M. et al. (2003) Comparative studies on the internal defense system of schistosome-resistant and -susceptible amphibious snail *Oncomelania nosophora*: 1. Comparative morphological and functional studies on hemocytes from both snails. *Zoological Science*, vol. 20, no. 10, pp. 1215–1222.
- Sathyan, N., Philip, R., Chaithanaya, E. R., Kumar, P. R. A. (2012) Identification and molecular characterization of molluskin, a histone-H2A-derived antimicrobial peptide from molluscs. *ISRN Molecular Biology*, vol. 2012, article 219656. <https://doi.org/10.5402/2012/219656>
- Schell, S. C. (1965) The life history of *Haematoloechus breviflexus* Stafford, 1902 (Trematoda: Haplometridae McMullen, 1937), with emphasis on the development of the sporocysts. *The Journal of Parasitology*, vol. 51, no. 4, pp. 587–593. <https://doi.org/10.2307/3276238>
- Schmitt, P., Gueguen, Y., Desmarais, E. et al. (2010) Molecular diversity of antimicrobial effectors in the oyster *Crassostrea gigas*. *BMC Evolutionary Biology*, vol. 10, article 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-23>
- Schmitt, P., Rosa, R. D., Duperthuy, M. et al. (2012) The antimicrobial defense of the pacific oyster, *Crassostrea gigas*. How diversity may compensate for scarcity in the regulation of resident/pathogenic microflora. *Frontiers in Microbiology*, vol. 3, article 160. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00160>
- Schultz, J. H., Adema, C. M. (2017) Comparative immunogenomics of molluscs. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 75, pp. 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.03.013>
- Schultz, J. H., Bu, L., Adema, C. M. (2018) Comparative immunological study of the snail *Physella acuta* (Hygrophila, Pulmonata) reveals shared and unique aspects of gastropod immunobiology. *Molecular Immunology*, vol. 101, pp. 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.029>

- Schultz, J. H., Bu, L., Kamel, B., Adema, C. M. (2020) RNA-seq: The early response of the snail *Physella acuta* to the digenetic trematode *Echinostoma paraensei*. *The Journal of Parasitology*, vol. 106, no. 4, pp. 490–505. <https://doi.org/10.1645/19-36>
- Seppälä, O., Leicht, K. (2013) Activation of the immune defence of the freshwater snail *Lymnaea stagnalis* by different immune elicitors. *Journal of Experimental Biology*, vol. 216, no. 15, pp. 2902–2907. <https://doi.org/10.1242/jeb.084947>
- Seppälä, O., Walser, J.-C., Cereghetti, T. et al. (2021) Transcriptome profiling of *Lymnaea stagnalis* (Gastropoda) for ecoimmunological research. *BMC Genomics*, vol. 22, no. 1, article 144. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07428-1>
- Serebryakova, M. K., Tokmakova, A. S., Prokhorova, E. E., Ataev, G. L. (2022) Changes in the cell composition of the hemolymph in the snail *Planorbarius corneus* after infection with the trematode *Plagiorchis* sp. *Invertebrate Biology*, vol. 141, no. 4, article e12389. <https://doi.org/10.1111/ivb.12389>
- Sire, C., Rognon, A., Théron, A. (1998) Failure of *Schistosoma mansoni* to reinfect *Biomphalaria glabrata* snails: Acquired humoral resistance or intra-specific larval antagonism? *Parasitology*, vol. 117, no. 2, pp. 117–122. <https://doi.org/10.1017/S0031182098002923>
- Sminia, T. (1972) Structure and function of blood and connective tissue cells of the fresh water pulmonate *Lymnaea stagnalis* studied by electron microscopy and enzyme histochemistry. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*, vol. 130, no. 4, pp. 497–526. <https://doi.org/10.1007/BF00307004>
- Sminia, T. (1974) Haematopoiesis in the freshwater snail *Lymnaea stagnalis* studied by electron microscopy and autoradiography. *Cell and Tissue Research*, vol. 150, no. 4, pp. 443–454. <https://doi.org/10.1007/BF00225968>
- Sminia, T. (1981) Gastropods. In: N. A. Ratcliffe, A. F. Rowley (eds.). *Invertebrate blood cells*. Vol. 1. London: Academic Press, pp. 191–232.
- Sminia, T., van der Knaap, W. P. W., van Asselt, L. A. (1983) Blood cell types and blood cell formation in gastropod molluscs. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 7, no. 4, pp. 665–668. [https://doi.org/10.1016/0145-305X\(83\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0145-305X(83)90089-7)
- Smith, V. J., Dyrinda, E. A. (2015) Antimicrobial proteins: From old proteins, new tricks. *Molecular Immunology*, vol. 68, no. 2-B, pp. 383–398. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.08.009>
- Smolowitz, R. M., Miosky, D., Reinisch, C. L. (1989) Ontogeny of leukemic cells of the soft shell clam. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 53, no. 1, pp. 41–51. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(89\)90072-4](https://doi.org/10.1016/0022-2011(89)90072-4)
- Song, L., Wang, L., Qiu, L., Zhang, H. (2010) Bivalve immunity. In: K. Söderhäll (ed.). *Invertebrate immunity*. New York: Springer Publ., pp. 44–65. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8059-5>
- Song, L., Wang, L., Zhang, H., Wang, M. (2015) The immune system and its modulation mechanism in scallop. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 65–78. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.03.013>
- Song, L., Xu, W., Li, C. et al. (2006) Development of expressed sequence tags from the bay scallop, *Argopecten irradians irradians*. *Marine Biotechnology*, vol. 8, no. 2, pp. 161–169. <https://doi.org/10.1007/s10126-005-0126-4>
- Sonthe, M., Toubiana, M., Pallavicini, A. et al. (2011) Diversity of coding sequences and gene structures of the antifungal peptide mytimycin (MytM) from the Mediterranean mussel, *Mytilus galloprovincialis*. *Marine Biotechnology*, vol. 13, no. 5, pp. 857–867. <https://doi.org/10.1007/s10126-010-9345-4>
- Soudant, P., Chu, F.-L. E., Volety, A. (2013) Host-parasite interactions: Marine bivalve molluscs and protozoan parasites, *Perkinsus* species. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 114, no. 2, pp. 196–216. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2013.06.001>
- Souza, S. S., Andrade, Z. A. (2006) On the origin of the *Biomphalaria glabrata* hemocytes. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 101, suppl. 1, pp. 213–218. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762006000900033>
- Spatz, L., Cappa, S. M. G., Ostrowski de Núñez, M. (2012) Susceptibility of wild populations of *Biomphalaria* spp. from neotropical South America to *Schistosoma mansoni* and interference of *Zygocotyle lunata*. *The Journal of Parasitology*, vol. 98, no. 6, pp. 1291–1295. <https://doi.org/10.1645/GE-3002.1>
- Springer, S. A., Moy, G. W., Friend, D. S. et al. (2008) Oyster sperm binding is a combinatorial fucose lectin with remarkable intra-species diversity. *International Journal of Developmental Biology*, vol. 52, no. 5-6, pp. 759–768. <https://doi.org/10.1387/ijdb.082581ss>

- Stumpf, J. L., Gilbertson, D. E. (1978) Hemocytes of *Biomphalaria glabrata*: Factors affecting variability. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 32, no. 2, pp. 177–181. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(78\)90027-7](https://doi.org/10.1016/0022-2011(78)90027-7)
- Sullivan, J. T. (1988) Hematopoiesis in three species of gastropods following infection with *Echinostoma paraensei* (Trematoda: Echinostomatidae). *Transactions of the American Microscopical Society*, vol. 107, no. 4, pp. 335–361. <https://doi.org/10.2307/3226330>
- Sullivan, J. T. (1990) Long-term survival of heterotopic allografts of the amoebocyte-producing organ in *Biomphalaria glabrata* (Mollusca: Pulmonata). *Transactions of the American Microscopical Society*, vol. 109, no. 1, pp. 52–60. <https://doi.org/10.2307/3226593>
- Sullivan, J. T., Hu, P. C. (1996) Fate of *Schistosoma mansoni* in *Biomphalaria obstructa*. *The Journal of Parasitology*, vol. 82, no. 5, pp. 743–747. <https://doi.org/10.2307/3283885>
- Sullivan, J. T., Spence, J. V. (1999) Factors affecting adoptive transfer of resistance to *Schistosoma mansoni* in the snail intermediate host, *Biomphalaria glabrata*. *The Journal of Parasitology*, vol. 85, no. 6, pp. 1065–1071. PMID: 10647038
- Sullivan, J. T., Bulman, C. A., Salamat, Z. (2011) Effect of crude lipopolysaccharide from *Escherichia coli* O127:B8 on the amoebocyte-producing organ of *Biomphalaria glabrata* (Mollusca). *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 11, pp. 1182–1185. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.03.032>
- Sullivan, J. T., Richards, C. S., Joe, L. K., Heyneman, D. (1982) *Ribeiroia marini*: Irradiated miracidia and induction of acquired resistance in *Biomphalaria glabrata*. *Experimental Parasitology*, vol. 53, no. 1, pp. 17–25. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(82\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0014-4894(82)90088-1)
- Sullivan, J. T., Belloir, J. A., Beltran, R. V. et al. (2014) Fucoidan stimulates cell division in the amoebocyte-producing organ of the schistosome-transmitting snail *Biomphalaria glabrata*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 123, pp. 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2014.09.005>
- Sun, J., Wang, L., Yang, W. et al. (2021) A novel C-type lectin activates the complement cascade in the primitive oyster *Crassostrea gigas*. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 297, no. 6, article 101352. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101352>
- Suwannatrai, K., Suwannatrai, A. T., Donthaisong, C. et al. (2019) Hemocyte subpopulation changes in *Bithynia* snails infected with *Opisthorchis viverrini* in Thailand. *bioRxiv*, article 536292. [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1101/536292> (accessed 01.07.2024).
- Takahashi, K. G., Kuroda, T., Muroga, K. (2008) Purification and antibacterial characterization of a novel isoform of the Manila clam lectin (MCL-4) from the plasma of the Manila clam, *Ruditapes philippinarum*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 150, no. 1, pp. 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2008.01.006>
- Tanguy, A., Guo, X., Ford, S. E. (2004) Discovery of genes expressed in response to *Perkinsus marinus* challenge in Eastern (*Crassostrea virginica*) and Pacific (*C. gigas*) oysters. *Gene*, vol. 338, no. 1, pp. 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.019>
- Tanguy, M., Gauthier-Clerc, S., Pellerin, J. et al. (2018) The immune response of *Mytilus edulis* hemocytes exposed to *Vibrio splendidus* LGP32 strain: A transcriptomic attempt at identifying molecular actors. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 74, pp. 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.12.038>
- Tasumi, S., Vasta, G. R. (2007) A galectin of unique domain organization from hemocytes of the Eastern oyster (*Crassostrea virginica*) is a receptor for the protistan parasite *Perkinsus marinus*. *The Journal of Immunology*, vol. 179, no. 5, pp. 3086–3098. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.5.3086>
- Tetreau, G., Pinaud, S., Portet, A. et al. (2017) Specific pathogen recognition by multiple innate immune sensors in an invertebrate. *Frontiers in Immunology*, vol. 8, article 1249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01249>
- Théron, A., Coustau, C. (2005) Are *Biomphalaria* snails resistant to *Schistosoma mansoni*? *Journal of Helminthology*, vol. 79, no. 3, pp. 187–191. <https://doi.org/10.1079/JOH2005299>
- Tirapé, A., Bacque, C., Brizard, R. et al. (2007) Expression of immune-related genes in the oyster *Crassostrea gigas* during ontogenesis. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 31, no. 9, pp. 859–873. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2007.01.005>
- Tokmakova, A. S., Serebryakova, M. K., Prokhorova, E. E., Ataev, G. L. (2020). Study of the proliferative activity of hemolymph cells in pulmonate molluscs. *Invertebrate Survival Journal*, vol. 17, no. 1, pp. 63–74. <https://doi.org/10.25431/1824-307X/isj.v0i0.63-74>
- Tripp, M. R. (1974) Molluscan immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 234, no. 1, pp. 23–27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb53016.x>

- van der Knaap, W. P. W. (1981) Recognition of foreignness in the internal defence system of the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis*. In: J. B. Solomon (ed.). *Aspects of developmental and comparative immunology. Proceedings of the 1st congress of developmental and comparative immunology*. Aberdeen: Pergamon Press, pp. 91–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-025922-2.50018-8>
- van der Knaap, W. P. W., Loker, E. S. (1990) Immune mechanisms in trematode–snail interactions. *Parasitology Today*, vol. 6, no. 6, pp. 175–182. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(90\)90349-9](https://doi.org/10.1016/0169-4758(90)90349-9)
- van der Knaap, W. P. W., Adema, C. M., Sminia, T. (1993) Invertebrate blood cells: Morphological and functional aspects of the haemocytes in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Comparative haematology international*, vol. 3, pp. 20–26. <https://doi.org/10.1007/BF00394923>
- Varki, A., Cummings, R. D., Esko, J. D. et al. (eds.). (2022) *Essentials of glycobiology*. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 859 p.
- Vasta, G. R., Ahmed, H. (eds.). (2008) *Animal lectins. A functional view*. Boca Raton: CRC Press, 596 p. <https://doi.org/10.1201/9781420006971>
- Vasta, G. R., Feng, C., Bianchet, M. A. et al. (2015) Structural, functional, and evolutionary aspects of galectins in aquatic mollusks: From a sweet tooth to the Trojan horse. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 46, no. 1, pp. 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.012>
- Venier, P., de Pittà, C., Bernante, F. et al. (2009) MytiBase: A knowledgebase of mussel (*M. galloprovincialis*) transcribed sequences. *BMC Genomics*, vol. 10, article 72. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-72>
- Vogel, C., Teichmann, S. A., Chothia, C. (2003) The immunoglobulin superfamily in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* and the evolution of complexity. *Development*, vol. 130, no. 25, pp. 6317–6328. <https://doi.org/10.1242/dev.00848>
- Waite, J. H., Wilbur, K. M. (1976) Phenoloxidase in the periostracum of the marine bivalve *Modiolus demissus* dillwyn. *Journal of Experimental Zoology*, vol. 195, no. 3, pp. 359–367. <https://doi.org/10.1002/jez.1401950304>
- Walker, J. R. L., Ferrar, P. H. (1998) Diphenol oxidases, enzyme-catalysed browning and plant disease resistance. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, vol. 15, no. 1, pp. 457–498. <https://doi.org/10.1080/02648725.1998.10647966>
- Wang, L., Wang, L., Kong, P. et al (2012) A novel C1qDC protein acting as pattern recognition receptor in scallop *Argopecten irradians*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 33, no. 2, pp. 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.05.032>
- Wang, L., Song, X., Song, L. (2018) The oyster immunity. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 80, pp. 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.05.025>
- Wang, M., Yang, J., Zhou, Z. et al. (2011) A primitive Toll-like receptor signaling pathway in mollusk Zhikong scallop *Chlamys farreri*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 4, pp. 511–520. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.12.005>
- Wang, N., Whang, I., Lee, J. (2008) A novel C-type lectin from abalone, *Haliotis discus discus*, agglutinates *Vibrio alginolyticus*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 32, no. 9, pp. 1034–1040. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2008.02.001>
- Wang, Q., Wang, C., Mu, C. et al. (2013) A novel C-type lysozyme from *Mytilus galloprovincialis*: Insight into innate immunity and molecular evolution of invertebrate C-type lysozymes. *PLoS One*, vol. 8, no. 6, article e67469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067469>
- Wang, Q., Zhang, L., Yang, D. et al. (2015) Molecular diversity and evolution of defensins in the manila clam *Ruditapes philippinarum*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 47, no. 1, pp. 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.09.008>
- Wang, Z., Liang, X., Li, G. et al. (2021) Molecular characterization of complement component 3 (C3) in the pearl oyster *Pinctada fucata* improves our understanding of the primitive complement system in bivalve. *Frontiers in Immunology*, vol. 12, article 652805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652805>
- Watson, A., Agius, J., Ackerly, D. et al. (2022) The role of anti-viral effector molecules in mollusc hemolymph. *Biomolecules*, vol. 12, no. 3, article 345. <https://doi.org/10.3390/biom12030345>
- Webster, J. P., Davies, C. M. (2001) Coevolution and compatibility in the snail-schistosome system. *Parasitology*, vol. 123, no. 7, pp. 41–56. <https://doi.org/10.1017/S0031182001008071>
- Weis, W. I., Taylor, M. E., Drickamer, K. (1998) The C-type lectin superfamily in the immune system. *Immunological Reviews*, vol. 163, no. 1, pp. 19–34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1998.tb01185.x>

- Wootton, E. C., Pipe, R. K. (2003) Structural and functional characterisation of the blood cells of the bivalve mollusk, *Scrobicularia plana*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 15, no. 3, pp. 249–262. [https://doi.org/10.1016/s1050-4648\(02\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s1050-4648(02)00164-x)
- Wootton, E. C., Dyrinda, E. A., Ratcliffe, N. A. (2003) Bivalve immunity: Comparisons between the marine mussel (*Mytilus edulis*), the edible cockle (*Cerastoderma edule*) and the razor-shell (*Ensis siliqua*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 15, no. 3, pp. 195–210. [https://doi.org/10.1016/s1050-4648\(02\)00161-4](https://doi.org/10.1016/s1050-4648(02)00161-4)
- Wu, X.-J., Sabat, G., Brown, J. F. et al. (2009) Proteomic analysis of *Schistosoma mansoni* proteins released during *in vitro* miracidium-to-sporocyst transformation. *Molecular and Biochemical Parasitology*, vol. 164, no. 1, pp. 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2008.11.005>
- Xin, L., Wang, M., Zhang, H. et al. (2016) The categorization and mutual modulation of expanded MyD88s in *Crassostrea gigas*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 54, pp. 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.04.014>
- Yamaguchi, K., Furuta, E., Shimozawa, A. (1988) Morphological and functional studies on hemolymph cells of land slug, *Incilaria bilineata*, *in vivo* and *in vitro*. In: Y. Kuroda, E. Kurstak, K. Maramorosch (eds.). *Invertebrate and fish tissue culture. Proceedings of the 7th international conference on invertebrate and fish tissue culture*. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 247–250.
- Yamaura, K., Takahashi, K. G., Suzuki, T. (2008) Identification and tissue expression analysis of C-type lectin and galectin in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 149, no. 1, pp. 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.09.004>
- Yang, C., Wang, L., Zhang, H. et al. (2014) A new fibrinogen-related protein from *Argopecten irradians* (AiFREP-2) with broad recognition spectrum and bacteria agglutination activity. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 38, no. 1, pp. 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.03.025>
- Yang, D., Chertov, O., Oppenheim, J. J. (2001) The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 58, pp. 978–989. <https://doi.org/10.1007/PL00000914>
- Yang, J., Wang, L., Zhang, H., et al. (2011) C-type lectin in *Chlamys farreri* (CfLec-1) mediating immune recognition and opsonization. *PLoS One*, vol. 6, no. 2, article e17089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017089>
- Yang, J., Huang, M., Zhang, H. et al. (2015) CfLec-3 from scallop: An entrance to non-self recognition mechanism of invertebrate C-type lectin. *Scientific Reports*, vol. 5, article 10068. <https://doi.org/10.1038/srep10068>
- Yang, J., Qiu, L., Wei, X. et al. (2010) An ancient C-type lectin in *Chlamys farreri* (CfLec-2) that mediate pathogen recognition and cellular adhesion. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 34, no. 12, pp. 1274–1282. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.07.004>
- Yazzie, N., Salazar, K. A., Castillo, M. G. (2015) Identification, molecular characterization, and gene expression analysis of a CD109 molecule in the Hawaiian bobtail squid *Euprymna scolopes*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 44, no. 1, pp. 342–355. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.02.036>
- Yoshino, T. P., Dinguirard, N., Kunert, J., Hokke, C. H. (2008) Molecular and functional characterization of a tandem-repeat galectin from the freshwater snail *Biomphalaria glabrata*, intermediate host of the human blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Gene*, vol. 411, no. 1–2, pp. 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.01.003>
- Yoshino, T. P., Coustau, C. (2011) Immunobiology of *Biomphalaria*–Trematode interactions. In: R. Toledo, B. Fried (eds.). *Biomphalaria snails and larval trematodes*. New York: Springer Publ., pp. 159–189. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7028-2_7
- Yoshino, T. P., Wu, X.-J., Gonzalez, L. A., Hokke, C. H. (2013) Circulating *Biomphalaria glabrata* hemocyte subpopulations possess shared schistosome glycans and receptors capable of binding larval glycoconjugates. *Experimental Parasitology*, vol. 133, no. 1, pp. 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.10.002>
- Young, N. D., Stroehlein, A. J., Wang, T. et al. (2022) Nuclear genome of *Bulinus truncatus*, an intermediate host of the carcinogenic human blood fluke *Schistosoma haematobium*. *Nature Communications*, vol. 13, article 977. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28634-9>
- Yssel, E., Wolmarans, C. T. (1989) Factors influencing the leukocyte concentration of the freshwater snail *Bulinus africanus*. *Journal of Invertebrate Pathology*, vol. 53, no. 2, pp. 269–271. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(89\)90017-7](https://doi.org/10.1016/0022-2011(89)90017-7)

- Yu, X., Yu, H., Kong, L. et al. (2014) Molecular cloning and differential expression in tissues of a tyrosinase gene in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Molecular Biology Reports*, vol. 41, no. 8, pp. 5403–5411. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3412-2>
- Zannella, C., Mosca, F., Mariani, F. et al. (2017) Microbial diseases of bivalve mollusks: Infections, immunology and antimicrobial defense. *Marine Drugs*, vol. 15, no. 6, article 182. <https://doi.org/10.3390/md15060182>
- Zelck, U. E., Gege, B. E., Schmid, S. (2006) Specific inhibitors of mitogen-activated protein kinase and PI3-K pathways impair immune responses by hemocytes of trematode intermediate host snails. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 31, no. 4, pp. 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2006.06.006>
- Zhang, D., Jiang, S., Hu, Y. et al (2011) A multidomain galectin involved in innate immune response of pearl oyster *Pinctada fucata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 1, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.08.007>
- Zhang, H., Wang, H., Wang, L. et al. (2009) Cflec-4, a multidomain C-type lectin involved in immune defense of Zhikong scallop *Chlamys farreri*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 6, pp. 780–788. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.01.003>
- Zhang, L., Li, L., Zhu, Y. et al. (2014) Transcriptome analysis reveals a rich gene set related to innate immunity in the Eastern oyster (*Crassostrea virginica*). *Marine Biotechnology*, vol. 16, no. 1, pp. 17–33. <https://doi.org/10.1007/s10126-013-9526-z>
- Zhang, Q., Zmasek, C. M., Godzik, A. (2010) Domain architecture evolution of pattern-recognition receptors. *Immunogenetics*, vol. 62, no. 5, pp. 263–272. <https://doi.org/10.1007/s00251-010-0428-1>
- Zhang, S.-M., Loker, E. S. (2003) The FREP gene family in the snail *Biomphalaria glabrata*: Additional members, and evidence consistent with alternative splicing and FREP retrosequences. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 27, no. 3, pp. 175–187. [https://doi.org/10.1016/S0145-305X\(02\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S0145-305X(02)00091-5)
- Zhang, S.-M., Loker, E. S., Sullivan, J. T. (2016) Pathogen-associated molecular patterns activate expression of genes involved in cell proliferation, immunity and detoxification in the amebocyte-producing organ of the snail *Biomphalaria glabrata*. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 56, pp. 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.11.008>
- Zhang, S.-M., Zeng, Y., Loker, E. S. (2008) Expression profiling and binding properties of fibrinogen-related proteins (FREPs), plasma proteins from the schistosome snail host *Biomphalaria glabrata*. *Innate Immunity*, vol. 14, no. 3, pp. 175–189. <https://doi.org/10.1177/1753425908093800>
- Zhang, S.-M., Adema, C. M., Kepler, T. B., Loker, E. S. (2004) Diversification of Ig superfamily genes in an invertebrate. *Science*, vol. 305, no. 5681, pp. 251–254. <https://doi.org/10.1126/science.1088069>
- Zhang, S.-M., Léonard, P. M., Adema, C. M., Loker, E. S. (2001) Parasite-responsive IgSF members in the snail *Biomphalaria glabrata*: Characterization of novel genes with tandemly arranged IgSF domains and a fibrinogen domain. *Immunogenetics*, vol. 53, pp. 684–694. <https://doi.org/10.1007/s00251-001-0386-8>
- Zhang, S.-M., Buddenborg, S. K., Adema, C. M. et al. (2015) Altered gene expression in the schistosome-transmitting snail *Biomphalaria glabrata* following exposure to niclosamide, the active ingredient in the widely used molluscicide bayluscide. *PloS Neglected Tropical Diseases*, vol. 9, no. 10, article e0004131. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004131>
- Zhao, L.-L., Wang, Y.-Q., Dai, Y.-J. et al. (2016) A novel C-type lectin with four CRDs is involved in the regulation of antimicrobial peptide gene expression in *Hyriopsis cumingii*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 55, pp. 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.06.007>
- Zheng, P., Wang, H., Zhao, J. et al (2008) A lectin (CfLec-2) aggregating *Staphylococcus haemolyticus* from scallop *Chlamys farreri*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 24, no. 3, pp. 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2007.11.014>
- Zhou, Z., Ni, D., Wang, M. et al. (2012) The phenoloxidase activity and antibacterial function of a tyrosinase from scallop *Chlamys farreri*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 33, no. 2, pp. 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.05.022>
- Zielinski, S., Pörtner, H.-O. (2000) Oxidative stress and antioxidative defense in cephalopods: A function of metabolic rate or age? *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 125, no. 2, pp. 147–160. [https://doi.org/10.1016/s0305-0491\(99\)00162-5](https://doi.org/10.1016/s0305-0491(99)00162-5)

АМУРСКИЙ ЗООЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2024, том XVI, № 3, Приложение

Иммунитет брюхоногих и двустворчатых моллюсков

Геннадий Леонидович Атаев

Елена Евгеньевна Прохорова

Арина Сергеевна Токмакова

Редактор *В. М. Махтина*

Корректор *Н. Л. Товмач*

Редактор английского текста *И. А. Наговицына*

Оформление обложки *О. В. Гурдовой, Л. Н. Ключанской*

Верстка *А. Н. Стрельцова*

AMURIAN ZOOLOGICAL JOURNAL

2024, vol. XVI, no. 3. Supplement

Immunity of gastropods and bivalves

Gennady Leonidovich Ataev

Elena Evgenevna Prokhorova

Arina Sergeevna Tokmakova

Editor *V. M. Makhtina*

Proofreader *N. L. Tovmach*

English text editor *I. A. Nagovitsyna*

Cover design by *O. V. Girdova, L. N. Klyuchanskaya*

Layout by *A. N. Streltsov*

Рецензенты

д. б. н. Е. Е. Воронежская

д. б. н. В. В. Прокофьев

Referees

Dr. Sc. E. E. Voronezhskaya

Dr. Sc. V. V. Prokofiev