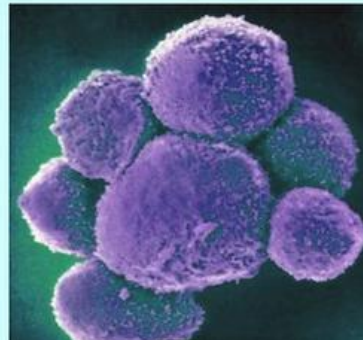
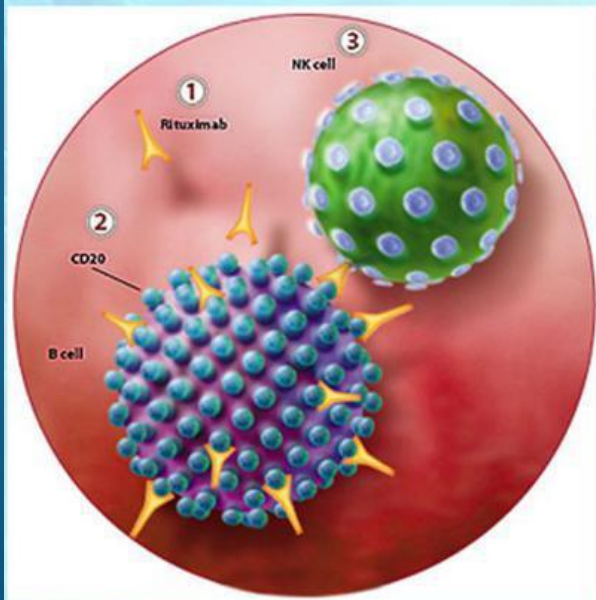


НК-клетки

НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ



Подготовила студентка
340 группы
Яниева Юлия

Содержание

- Общая характеристика;
- Развитие натуральных киллеров;
- Функции естественных киллеров;
- Состав азурофильных гранул НК-клеток;
- Механизм действия;
- Рецепторы;
- Заболевания, сопровождающиеся повышением или снижением количества НК-клеток;
- Заключение

Общая характеристика



- Естественные киллеры, натуральные киллеры (NK-клетки) - это большие зернистые лимфоциты, которые обладают цитотоксичностью против клеток, зараженных вирусами, бактериями, простейшими и опухолевыми клетками. Данные виды клеток не имеют основных маркеров Т- или В-лимфоцитов (поэтому их называют нулевыми лимфоцитами), также у них нет антигенраспознающих рецепторов ТCR и BCR. Процентное содержание в периферической крови колеблется от 5 до 15 % от общего числа лимфоцитов.

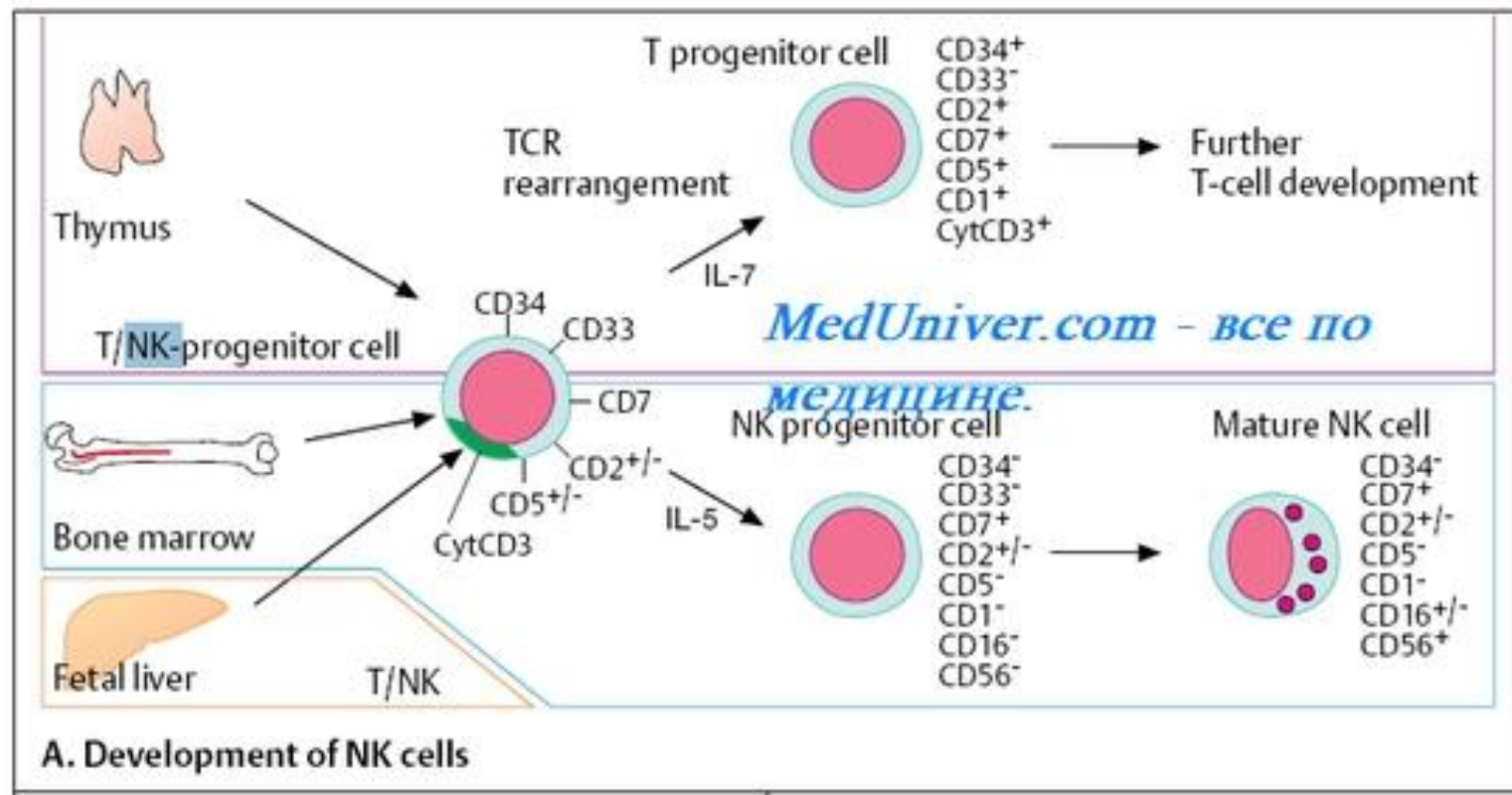
Естественные киллеры



Фенотип: CD2, CD16, CD56

- НК-клетки экспрессируют на своей поверхности кластерные дифференцировочные молекулы CD2, CD56 и CD16, где CD16 является рецептором для Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G, CD2-рецептором для эритроцитов барана, являющийся молекулой адгезии, с помощью которой происходит взаимодействие естественных киллеров с другими лимфоцитами, CD56- молекулы клеточной поверхности, которые облегчают адгезию и участвуют в контактном ингибировании роста, НК-клеточной цитотоксичности, развитии нервных клеток.

Развитие натуральных киллеров



Развитие натуральных киллеров

- Эти клетки формируются в красном костном мозге из лимфоидного предшественника, проходя 3 стадии развития, а именно: 1) общая клетка-предшественница, 2) незрелая НК-клетка, 3) зрелая НК-клетка.

- У клетки-предшественницы имеются такие рецепторы, как:
- CD34-является основным маркером гемопоэтических СКК;
- CD33-антиген миелоидной дифференцировки;
- CD7- мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов. Один из наиболее ранних антигенов, появляющихся на Т-лимфоцитах;
- CytCD3-Т-линейный маркер;
- CD5+/- это мембранный рецептор, который участвует в повышении выживаемости лимфоцитов, и также является рецептором для РАРР;
- CD2+/- выполняет роль костимулирующей молекулы для лимфоцитов.

- У незрелой НК-клетки:
- CD34-является основным маркером гемопоэтических СКК;
- CD33-антиген миелоидной дифференцировки;
- CD7- мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов. Один из наиболее ранних антигенов, появляющихся на Т-лимфоцитах;
- CD5+/- это мембранный рецептор, который участвует в повышении выживаемости лимфоцитов, и также является рецептором для РАРР;
- CD2+/- выполняет роль костимулирующей молекулы для лимфоцитов;
- CD16-рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G;
- CD56-Это молекулы клеточной поверхности, которые облегчают адгезию и участвуют в контактном ингибировании роста, НК-клеточной цитотоксичности, развитии нервных клеток.
- CD1-семейство трансмембранных гликопротеинов I типа суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессирующихся на поверхности эпителиальных клеток (кишечника), В-лимфоцитов, миелоидных дендритных клеток, кортикальных тимоцитах, клетках Лангерганса, незрелых и зрелых НК-клетках.

- У зрелой НК-клетки:
- CD34-является основным маркером гемопоэтических СКК;
- CD7- мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов. Один из наиболее ранних антигенов, появляющихся на Т-лимфоцитах;
- CD5+/- это мембранный рецептор, который участвует в повышении выживаемости лимфоцитов, и также является рецептором для РAMP;
- CD2+/- выполняет роль костимулирующей молекулы для лимфоцитов;
- CD16-рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулинов класса G;
- CD56-Это молекулы клеточной поверхности, которые облегчают адгезию и участвуют в контактном ингибировании роста, НК-клеточной цитотоксичности, развитии нервных клеток.
- CD1-семейство трансмембранных гликопротеинов I типа суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессирующихся на поверхности эпителиальных клеток (кишечника), В-лимфоцитов, миелоидных дендритных клеток, кортикальных тимоцитах, клетках Лангерганса, НК-клетках.

Функции естественных киллеров

- Цитотоксическая функция, которая связана с наличием азурофильных гранул, содержащих перфорин, гранулолизины, гранзимы;
- Цитокин-продуцирующая функция (фактор некроза опухоли (TNF- α), Интерлейкин-10, гранулоцитарно-макрофагальный фактор (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), Интерлейкин-3, гамма-интерферон).

Функции естественных киллеров

- Основная функция НК - уничтожение клеток организма, не несущих на своей поверхности МНС 1 и таким образом недоступных для действия основного компонента противовирусного иммунитета - Т-цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение количества МНС 1 на поверхности клетки может быть следствием трансформации клетки в раковую или действия вирусов, например ВИЧ-инфекции.
- Они не нуждаются в предварительной антигенной стимуляции, поэтому являются ранними факторами защиты от патогенных микроорганизмов, вступая с ними во взаимодействие задолго до формирования антигенспецифического ответа иммунной системы.

Состав азурофильных гранул NK-клеток

- Перфорин-это цитотоксический белок, который проникая в ЦПМ клетки-мишени образует поры диаметром приблизительно от 5 до 20 нм. Он имеет структурные и функциональные сходства с компонентом комплемента C₉. Также, как и C₉, этот белок создаёт трансмембранные каналы и способен неизбирательно разрушать различные типы клеток-мишеней.

Состав азурофильных гранул NK-клеток

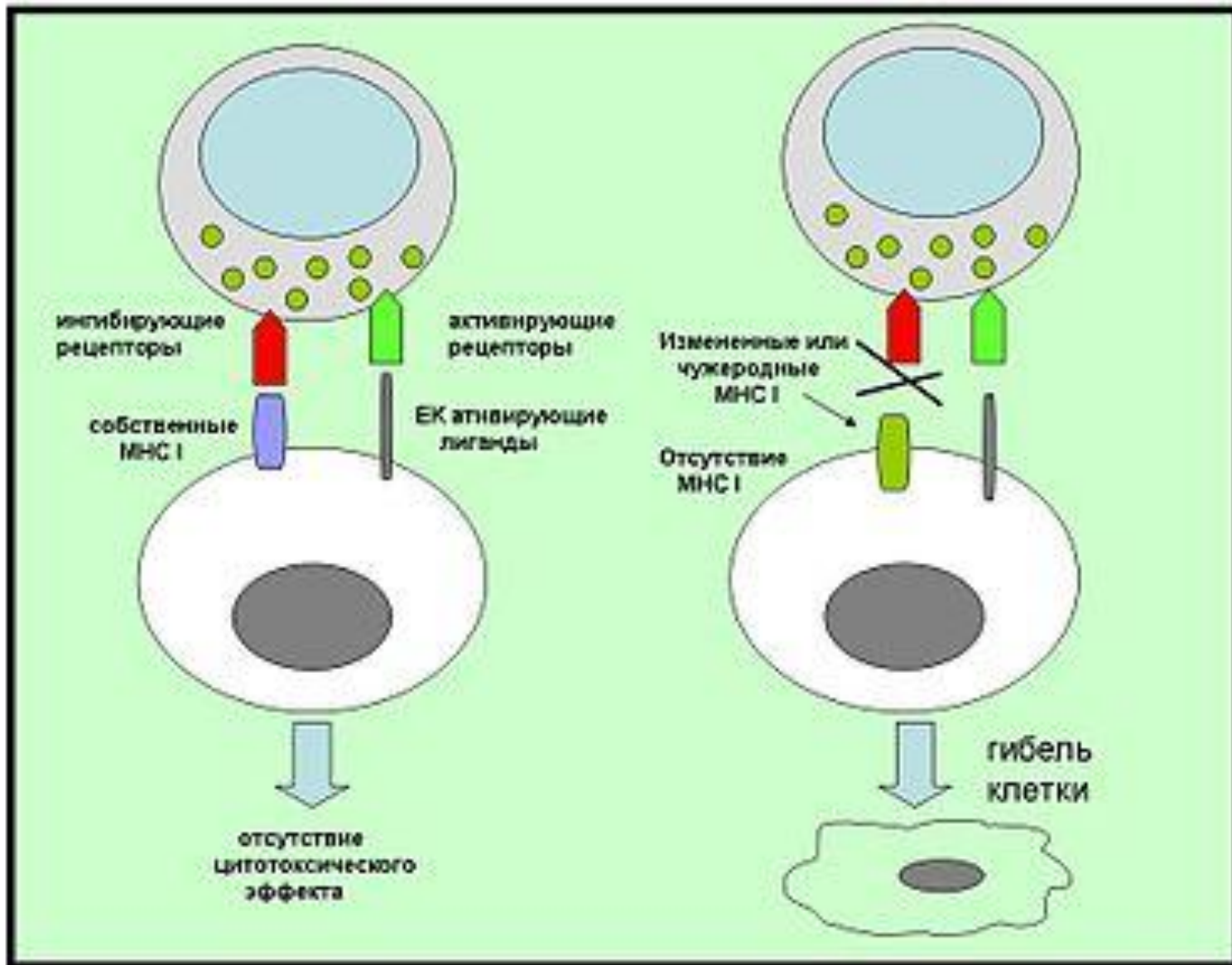
- Гранулолизины-белки, которые обладают мощными антимикробными свойствами. Проникают через поры, образованные перфорином, в клетку-мишень и активируют её апоптоз.

Состав азурофильных гранул НК-клеток

- Гранзимы-представители семейства сериновых протеаз, катализирующие процесс деградации белков на составляющие их молекулы аминокислот, посредством гидролиза пептидной связи.

Механизм действия

- НК-клетки являются цитотоксичными; в их цитоплазме находятся маленькие гранулы, содержащие перфорин и протеазы. Он выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу клетки.



Рецепторы

- Способность НК распознавать «своё» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами. У НК существует сложная система рецепторов, распознающих молекулы собственных клеток организма. Кроме того, НК имеют множество рецепторов к стресс-индуцированным клеточным лигандам, которые свидетельствуют о повреждении клетки. К таким рецепторам относятся естественные рецепторы цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors (NCRs)). Они активируют цитотоксические функции НК-клеток.

Цитокиновые рецепторы

- Цитокины играют ключевую роль в активации НК. Поскольку эти молекулы секретируются клетками при вирусной инфекции, они служат сигналом для натуральных киллеров о присутствии вирусных патогенов. В активации данного вида клеток принимают участие цитокины Интерлейкин-12, Интерлейкин-15, Интерлейкин-18, Интерлейкин-2 и CCL5.

Fc-рецепторы

- Естественные киллеры, как и макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, несут Fc-рецепторы, которые активируют клетку при связывании с Fc-фрагментами иммуноглобулинов. Это позволяет данным клеткам атаковать инфицированные клетки одновременно с гуморальным ответом и лизировать клетки с помощью антител-зависимого цитотоксического действия.

Активирующие и ингибирующие рецепторы

- Для предотвращения атаки на неповрежденные клетки на поверхности НК имеется система регуляторных рецепторов (inhibitory NK cell receptors). Эти рецепторы можно разделить на 2 больших семейства:
- Killer lectin-like receptors (KLRs) - гомологи рецепторов-лектинов С типа;
- Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) - рецепторы, содержащие иммуноглобулин-подобные домены.

Регуляторные рецепторы

- Регуляторные рецепторы, связываясь с неповреждёнными молекулами МНС I, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию НК. Связывание активирующих рецепторов НК со своими лигандами (присутствующими только на повреждённых клетках) активирует цитотоксическую функцию НК.

Заболевания, сопровождающиеся повышением/понижением количества НК- клеток

- Снижение или увеличение количества естественных киллеров вполне возможно. Чаще наблюдаются ситуации, когда НК-клетки повышены. В основном это встречается в тех случаях, когда иммунитету есть, от чего защищать организм.

Заболевания, сопровождающиеся повышением количества NK-клеток

- К возрастанию их числа ведут воспалительные процессы, вирусные и бактериальные инфекции, опухоли и другие патологические состояния, требующие напряженной работы цитотоксического иммунитета.

Заболевания, сопровождающиеся снижением количества НК-клеток

- В более редких случаях НК-клетки понижены. Последнее прежде всего сопровождает случаи иммунодефицита, в том числе врожденного. Также их количество может снижаться при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. При этом нарушении вследствие дефекта определенных генов возникает резкое повышение активности клеток иммунитета, включая натуральные киллеры. Это вызывает неблагоприятную реакцию со стороны органов и быстро, за 1,5-3 месяца, приводит к гибели больного.

Вывод

- НК играют важную биологическую роль в механизмах иммунологического надзора, направленного против опухолевых клеток; в разрушении клеток, инфицированных вирусами и паразитами; в регуляции и дифференцировке клеток костного мозга (уничтожение быстропролиферирующих кроветворных клеток); в отторжении трансплантатов.