



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ  
ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ  
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ BIOTEХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ  
БИОАЛУАНТҮРЛІЛІК ЖӘНЕ БИОРЕСУРСТАР КАФЕДРАСЫ



# Өлім рецепторларын активтендіретін цитокиндер

Мамандық аты, шифры: **7M05101 – «Биология»**

Орындаған: **Пангереев Б. С.**

Пән оқытушысы: **б. ғ. к. , Ыргынбаева Ш. М.**

Алматы 2020 ж.

# Жоспар:

I. Кіріспе

II. Негізгі бөлім

1. НК-жасушалары - (*Natural killer cells*)

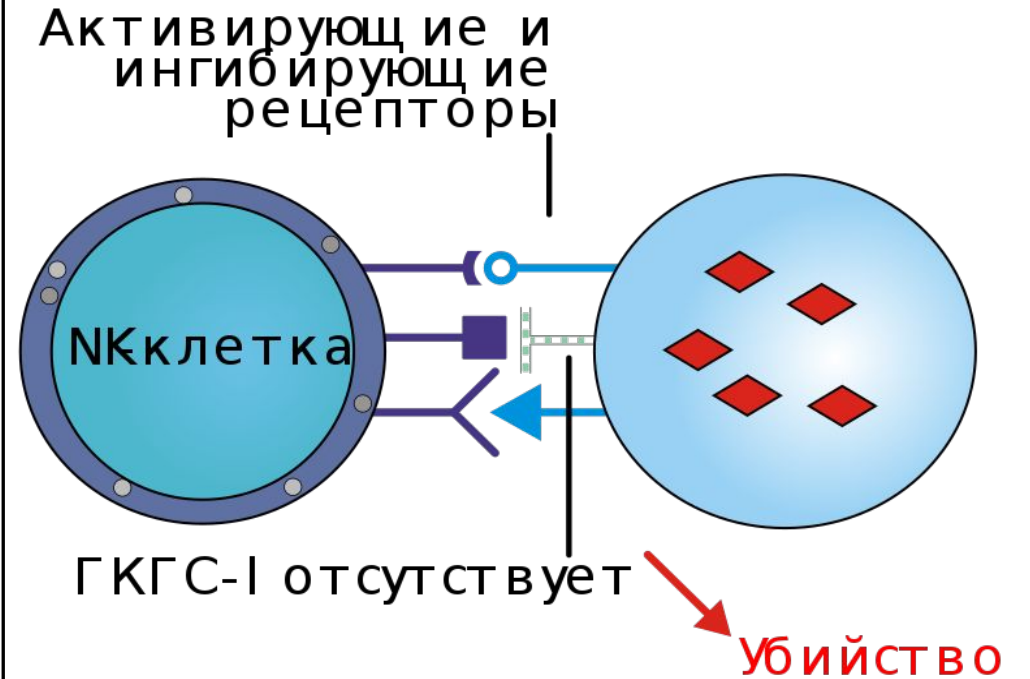
2. Ісік некрозы факторының (ИНФ) рецепторлары

3. Цитокиндердің негізгі топтары (Интерлейкиндер, Ісік некроздаушы факторлар. Колония белсендіруші факторлар. Интерферондар. Өсу факторы. Хемокиндер)

III. Қорытынды

## НК-жасушалары - (*Natural killer cells*)

**НК-жасушалары** - (ағылш. *Natural killer cells, NK cells*) - туа біткен иммунитеттің жұмыс істеуіне қатысатын цитотоксикалық лимфоциттердің түрі. Функционалдық НК-жасушалар цитотоксикалық Т-лимфоцитпен (Т-киллермен) омыртқалылардың адаптивті иммунитетімен ұқсас. НК-жасушалар инфекцияланған жасушаларды жойып, жасушаішілік бактериялар мен вирустарды жұқтыруға қарсы жауапты қамтамасыз етеді, сондай-ақ ісікке қарсы иммунитеттің жұмысына қатысады. Басқа иммундық жасушалардан айырмашылығы, НК-жасушалар мембранада гистотасымалдылықтың (МНС) бас кешенінің қатысуынсыз жұқтырған жасушаларды, сондай-ақ антиденелерді таниды, осының арқасында НК-жасушалармен жанама жауап өте жылдам.



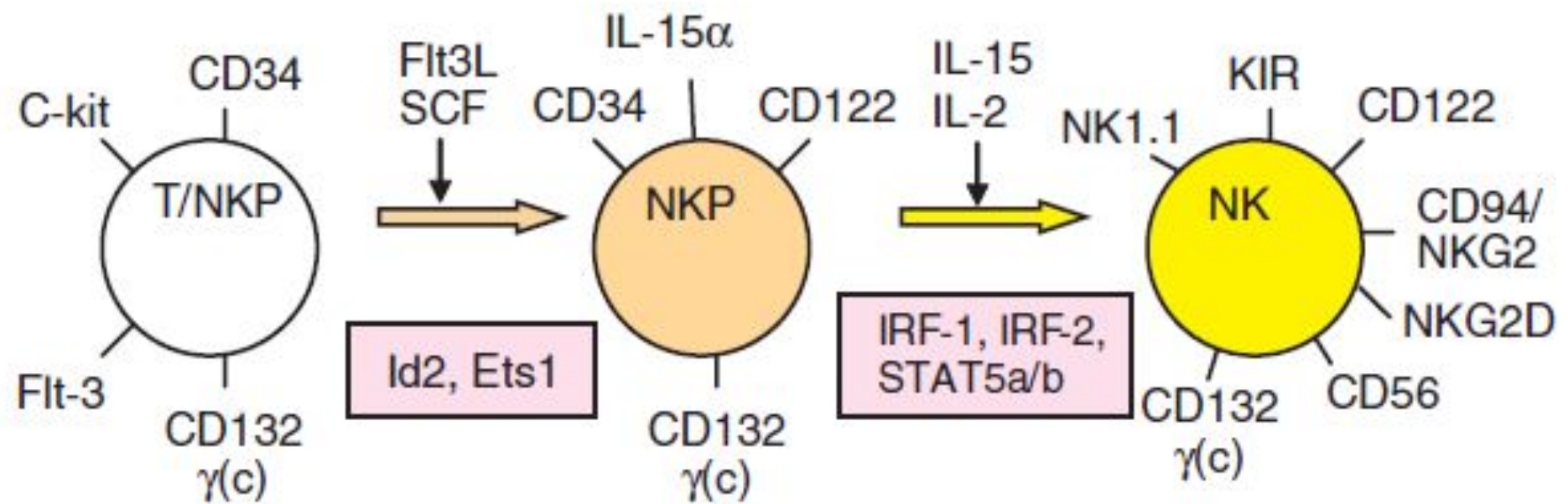
## Өзіне тән ерекшелігі

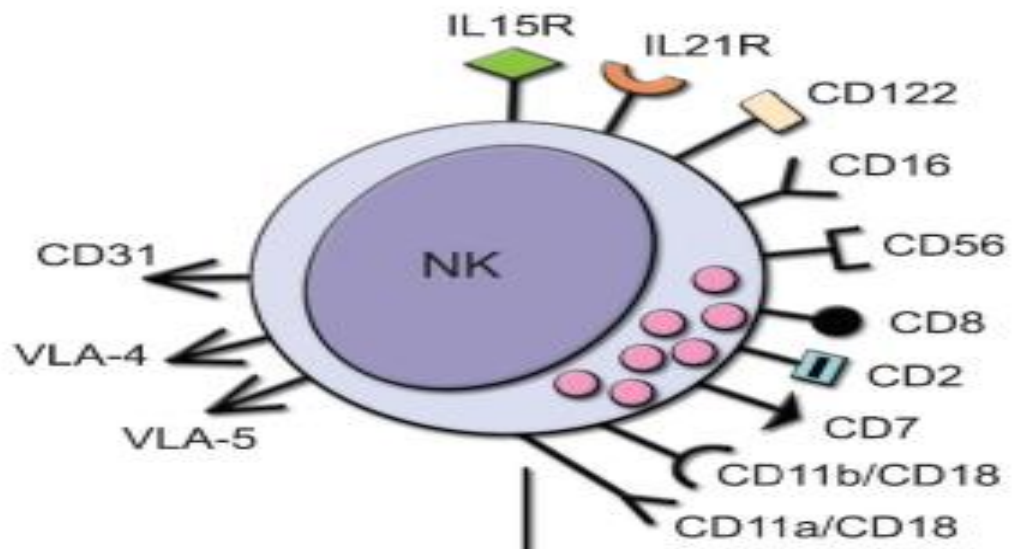
Негізгі функцияны орындауға тікелей қатысы бар цитоплазмалық азурофильді түйіршіктердің болуы. Перфорин, гранзимдер және гранулолизин-гранулалардың негізгі компоненттері.

НК-жасушалар, олардың цитолитикалық функциясымен байланысты. Перфорин гидрофобты ортада полимерленуі және нысананың мембранасында тесіктерді қалыптастыруы мүмкін.

Гранзимдер-күкірт протеаздары. Гранзимдердің бірнеше түрі бар (А, В, С), оның ішінде перфориндік тесіктер арқылы нысана клеткасына өтетін гранзим В, оның апоптозын индукциялайды. Гранулизин липидтермен байланысты нысандағы кемелденген түйіршіктерде ғана ұсталады.

# Табиғи киллер дамуының негізгі кезендері.





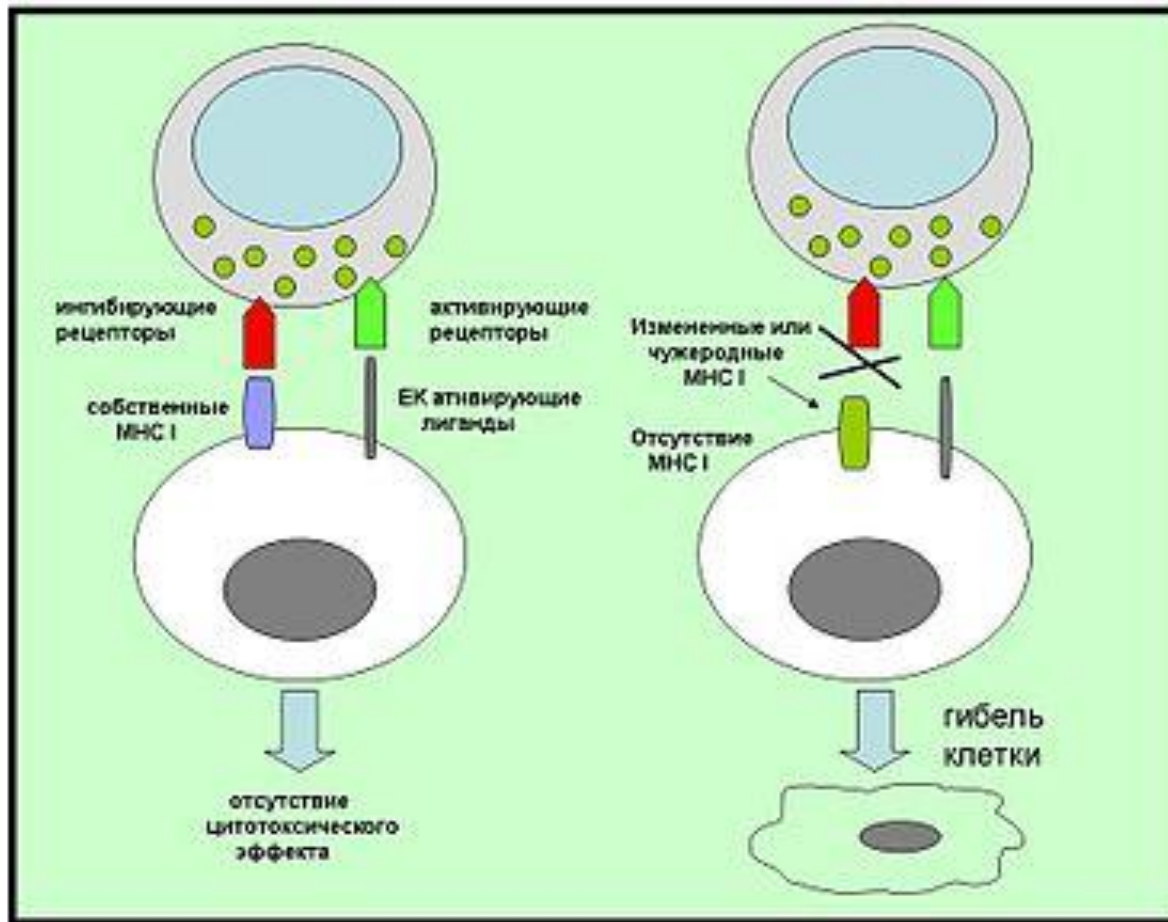
Функции





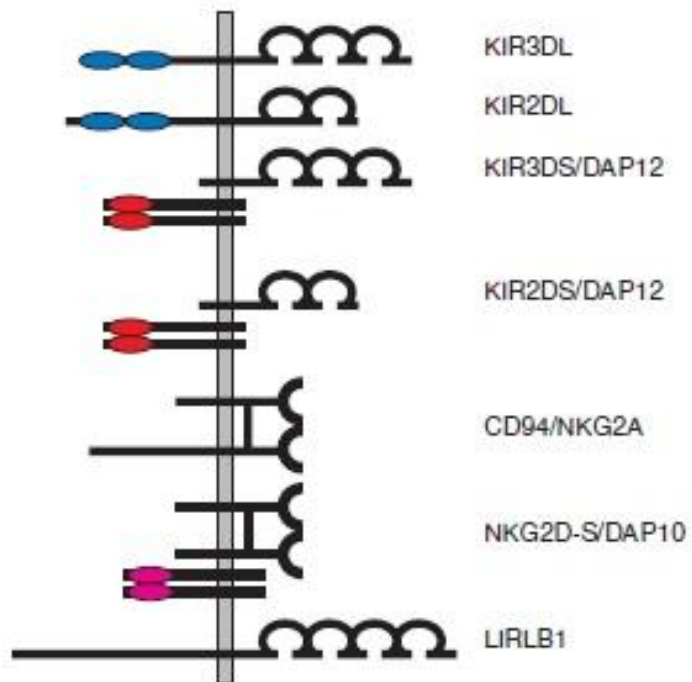
# Табиғи киллер рецепторлары.

Название	Обозначение согласно CD-номенклатуре	Функция	Мотив, передающий сигнал	Лиганды
<b>KIR</b>				
KIR2DL1	CD158a	И	ITIM	HLA-Cw 2,4,5,6 (S77/N80)
KIR2DL2	CD158b1	И	ITIM	HLA-Cw 1,3,7,8 (S77/N80)
KIR2DL3	CD158b2	И	ITIM	HLA-Cw (S77/N80)
KIR2DL4	CD158d	И	FcγRIγ/ITIM	HLA-G
KIR2DL5A	CD158e1	И	ITIM	Не установлены
KIR2DL5B		И	ITIM	Не установлены
KIR3DL1	CD158e1	И	ITIM	HLA-Bw4
KIR3DL2	CD158k	И	ITIM	HLA-A
KIR3DL3	CD158z	И	ITIM	HLA-A 3,11
KIR2DS1	CD158h	А	DAPI2/ITAM	HLA-Cw 2,4,5,6
KIR2DS2	CD158j	А	DAPI2/ITAM	HLA-Cw 1,3,7,8
KIR2DS3		А	DAPI2/ITAM	Не установлены
KIR2DS4	CD158i	А	DAPI2/ITAM	HLA-Cw4
KIR2DS5	CD158g	А	DAPI2/ITAM	Не установлены
KIR3DS1	CD158e2	А	DAPI2/ITAM	Не установлены
<b>CD94/NKG2</b>				
CD94/NKG2A	CD94/CD95a	И	ITIM	HLA-E
CD94/NKG2E	CD94/CD95e	И	ITIM	Не установлены
CD94/NKG2F	CD94/CD95f	И	ITIM	Не установлены
CD94/NKG2C	CD94/CD95g	А	DAPI2/ITAM	HLA-E
<b>NKG2D</b>				
NKG2D	Нет	А	DAPI10/YXXM	MIC A, B; ULBP 1-4
<b>LILR</b>				
LILRB1	CD85j	И	ITIM	HLA-A,B,C,E,F,G; CMV
LILRB2	CD85k	И	ITIM	HLA-F
<b>FcR</b>				
FcγRIII	CD16	А	ITAM	IgG1, IgG3
<b>NCB</b>				



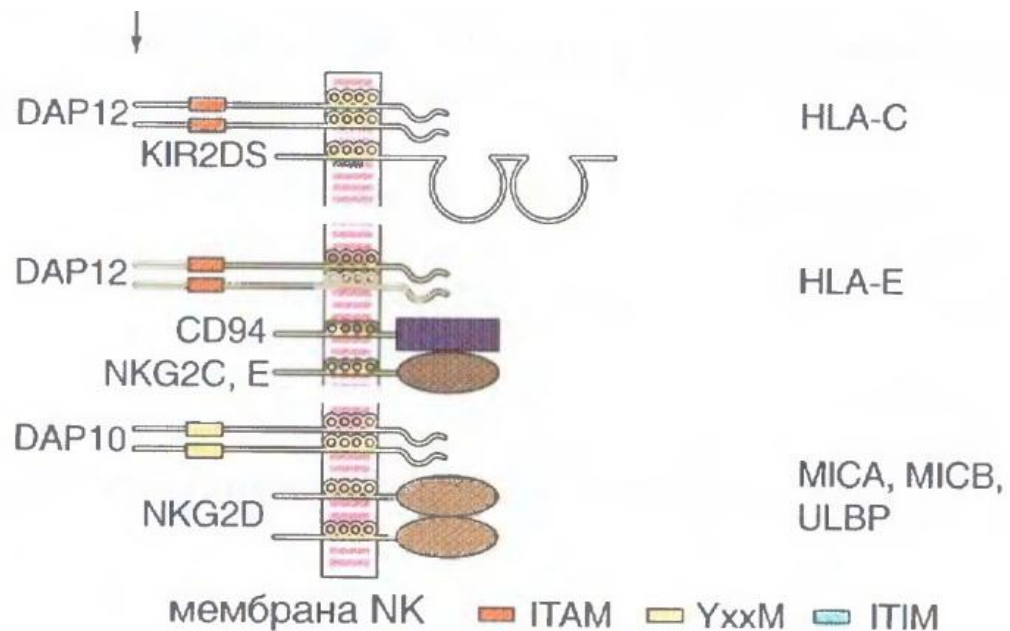
*НК-жасушалардағы тежегіш және белсендіруші сигналдар*

# Құрылыс сызбасы



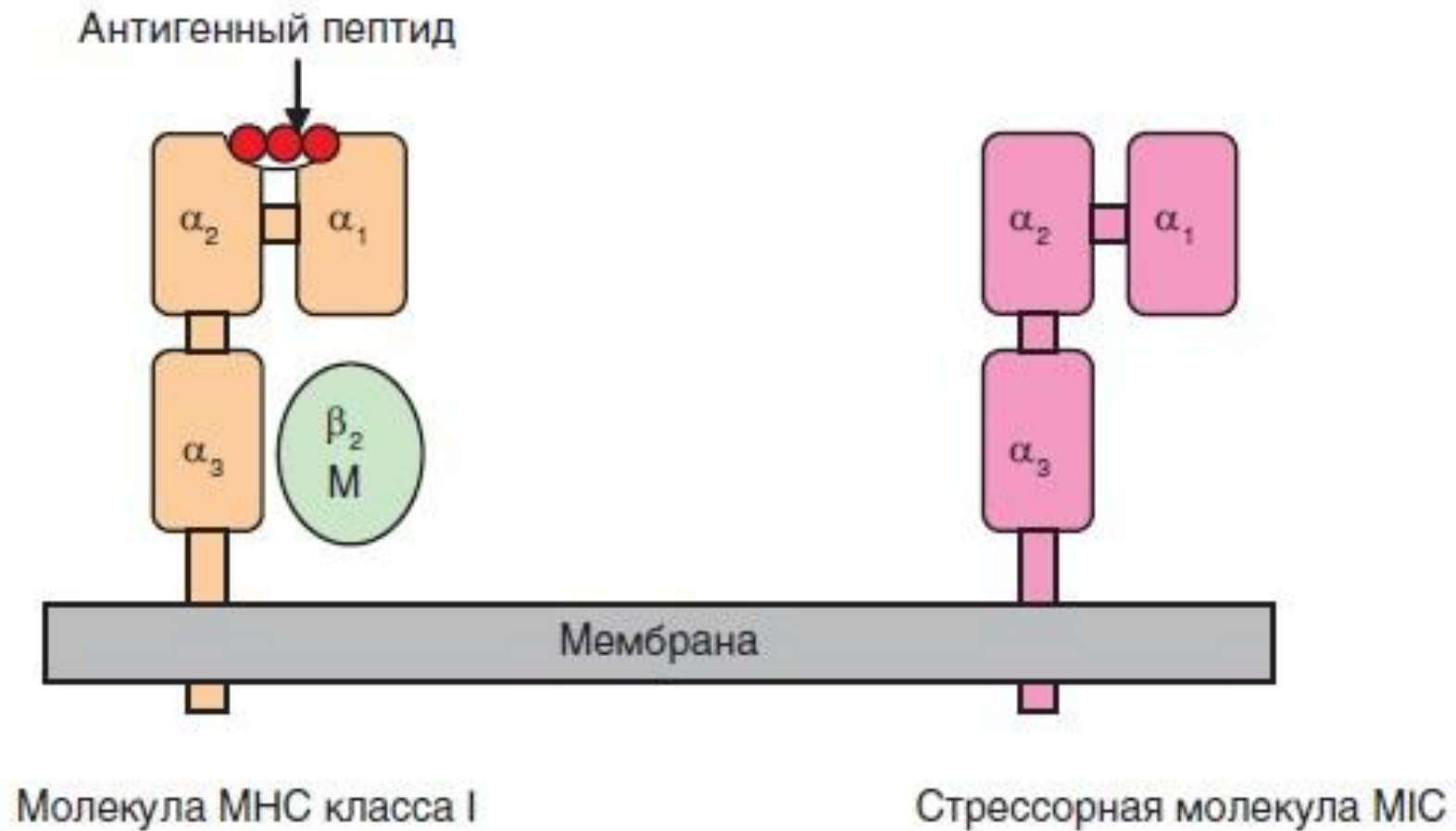
- Ig-Домен
- Лектиновый домен
- ITIM
- ITAM
- YXXM

# Активирлеуші рецепторлар

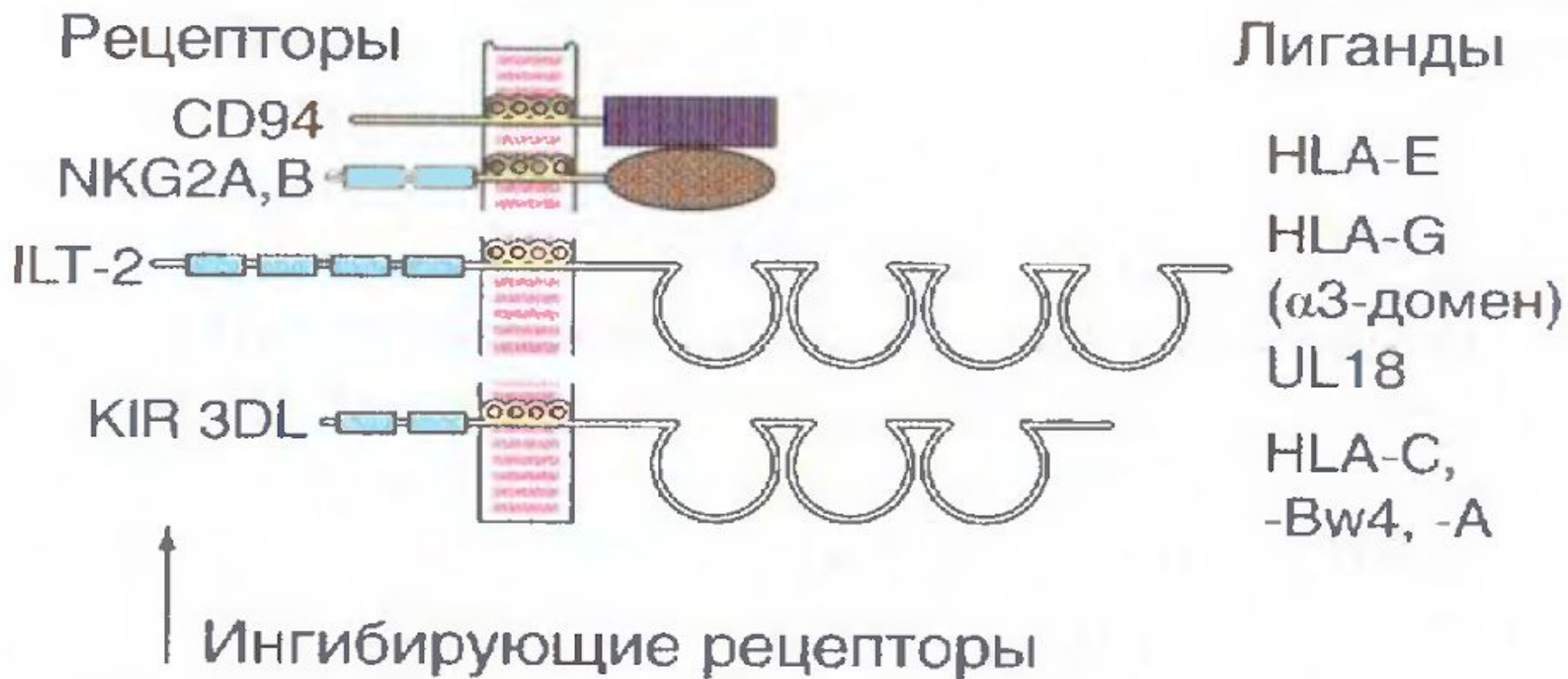




## Активирлеуші рецепторлар



## Ингибирующие рецепторы



## Ингибирлеуші рецепторлар

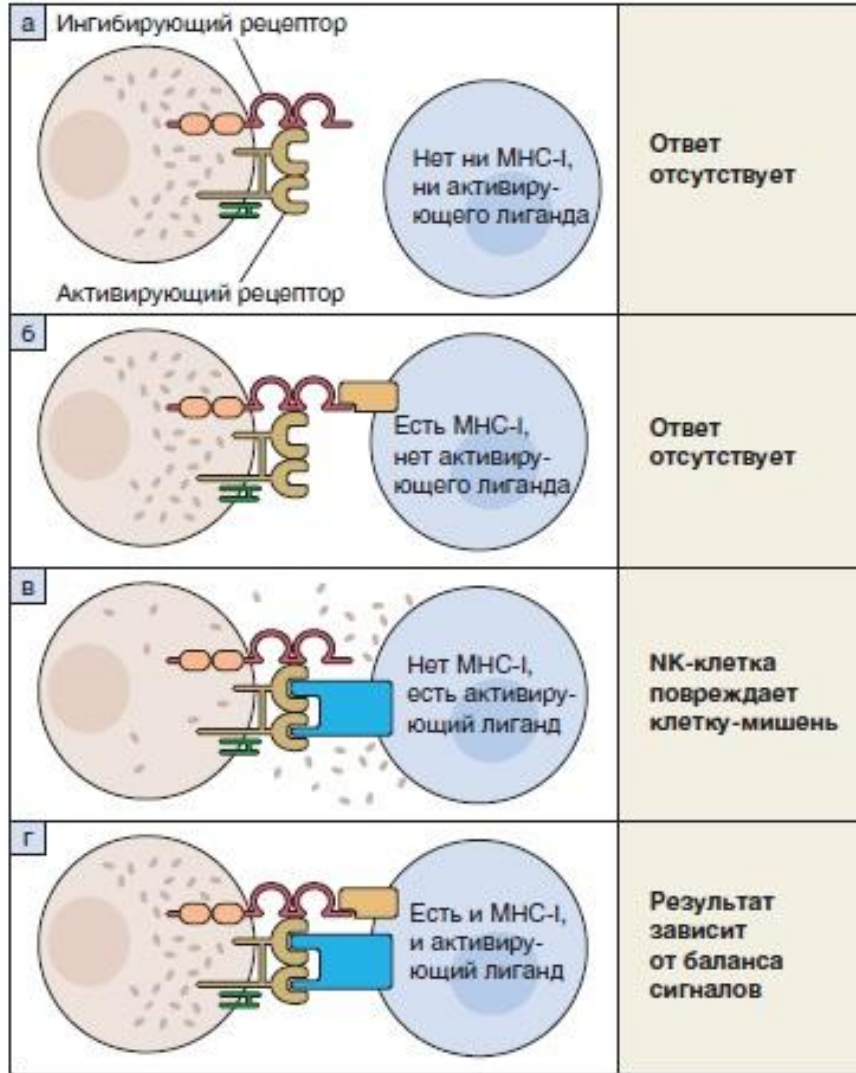


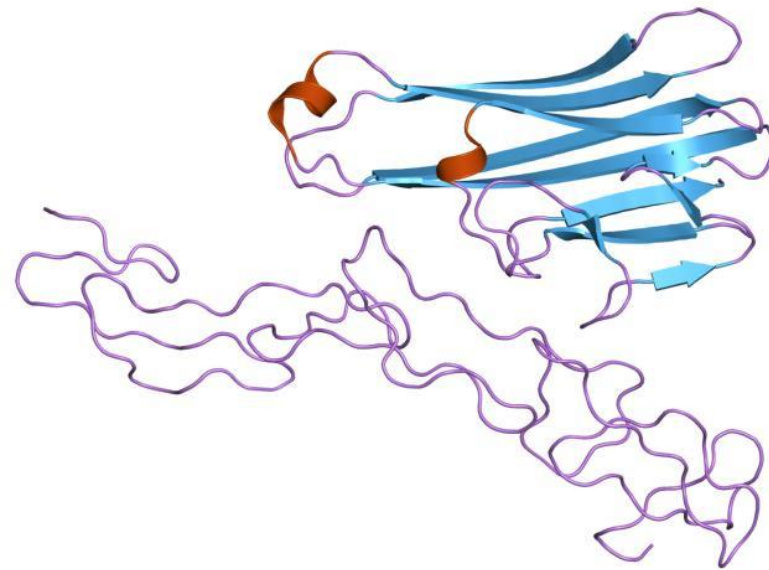
Рис. 2.35. Варианты реакций естественных киллеров в зависимости от экспрессии на клетках-мишенях молекул МНС-I и активирующих лигандов

НК жасушаларының көпшілігі ядросы бар барлық қалыпты сау жасушалардың бетінде бар МНС-I молекулаларын танитын игибирлеуші (тежегіш) рецепторларды экспрессиялайды. МНС-I танитын НК-жасушалардың рецепторлары МНС-I өзара әрекеттесетін Т-жасушалық рецепторлардан іргелі ерекшеленеді. Көптеген тежегіш рецепторлар лектиндер болып табылады (мысалы, CD94 ГЕТЕРОДИМЕР рецепторы /NKG2A).

НК-жасушалардың ингибациялаушы рецепторларының саны бойынша үшінші - LIRs (ағылш. leucocyte immunoglobulin-like receptors). Бұл рецепторлар кірс сияқты иммуноглобулинді домен бар және МНС-I молекулаларымен байланысады, бірақ KIRs қарағанда аз. LIRs НК жасушаларына қарағанда В жасушалары көп.

## Ісік некрозы факторының (ІНФ) рецепторлары

Ісіктің некроз факторының рецепторлары, немесе өлімнің рецепторлары-үш өлшемді белоктар, цитокиндер рецепторлары, олар ісіктің некроз факторларының отбасы цитокиндерін танып, байланыстырады. Бұл тұқымдылықтың рецепторлары адаптерлік ақуыздармен, соның ішінде TRADE, TRAF, IP ақуыздарымен өзара әрекеттеседі, ол цитокинді белсендіруге клетканың жауабын анықтайды, мысалы, апоптозды немесе қабынуды ынталандырады.



*Цистеин-байытылған учаскесі TNFR/NGFR*

**Ісіктің некроз  
факторының (ІНФ)**

**CD120**

**TNFRSF1A**

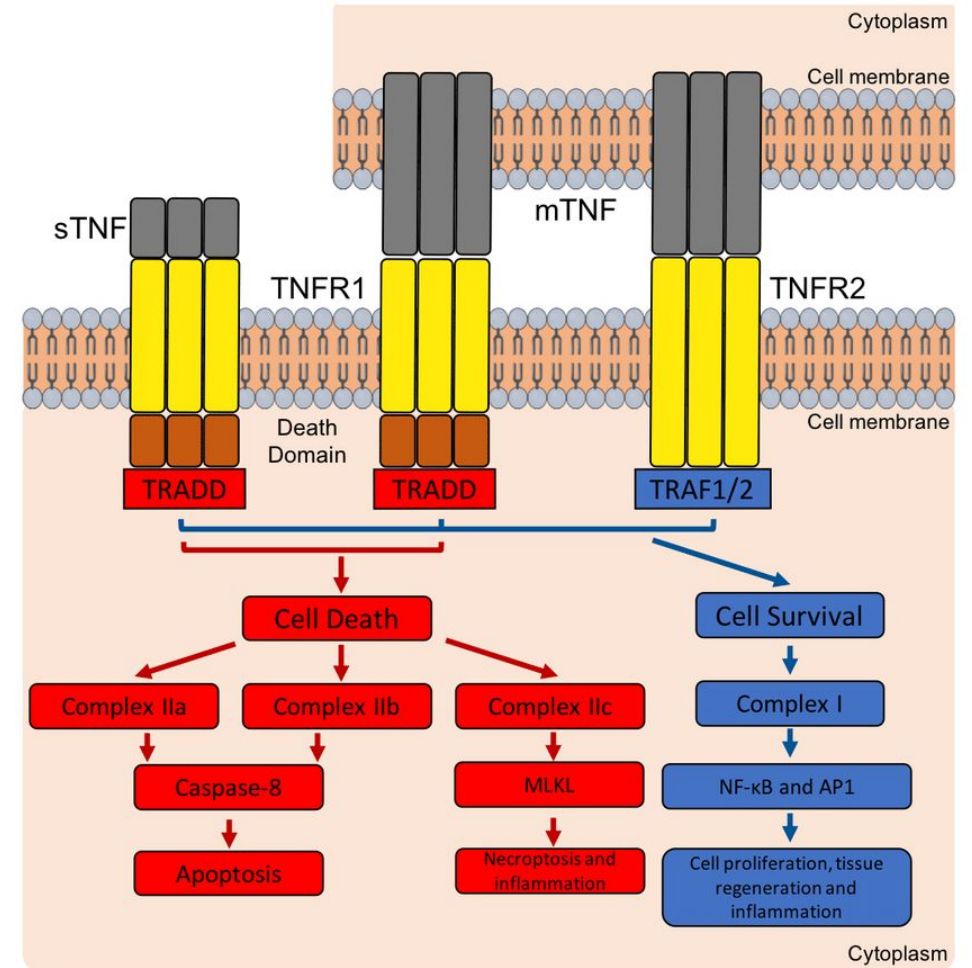


## CD120 немесе TNFRSF1 рецепторы

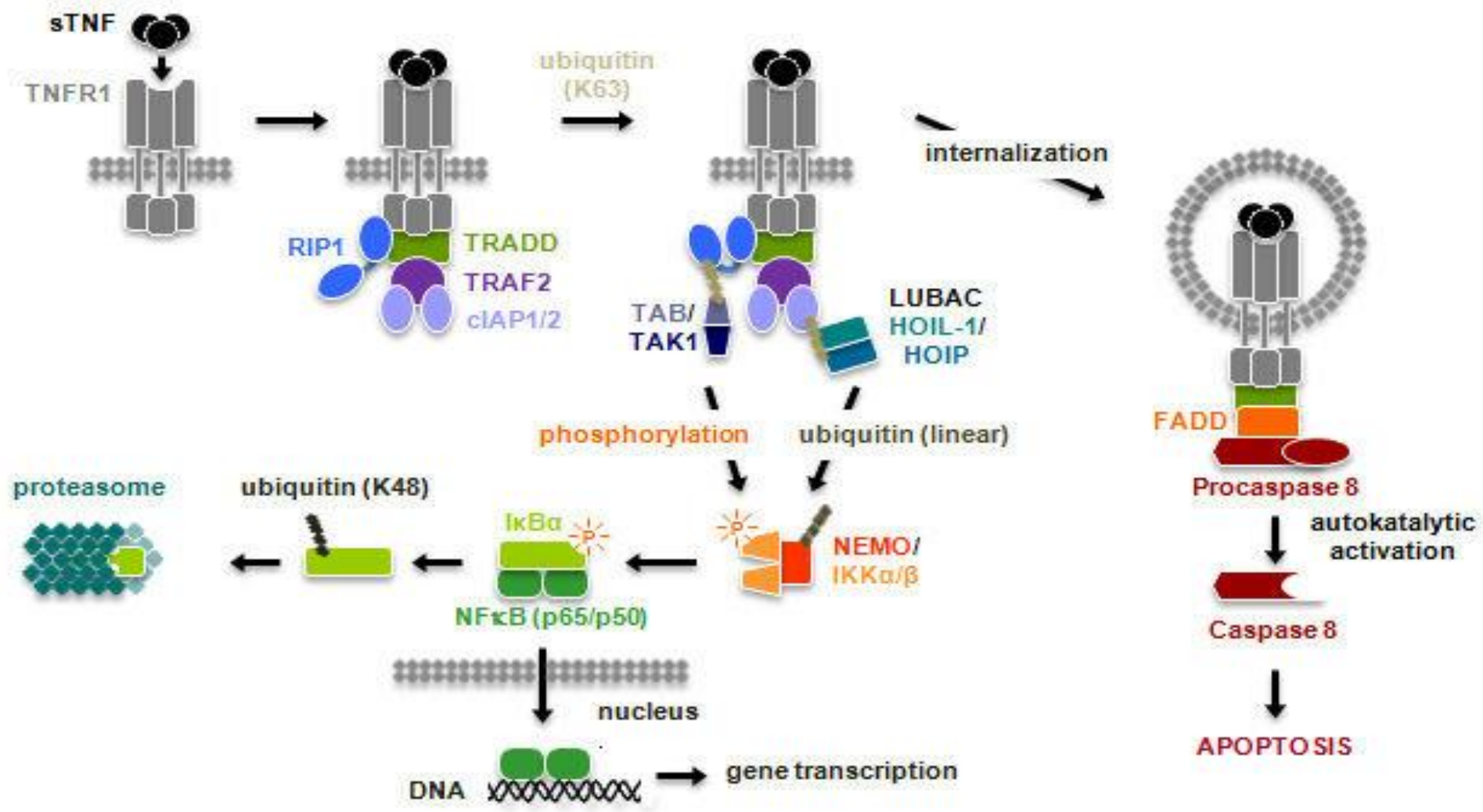
CD120, немесе TNFRSF1, (ағыл. tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1) — ісіктің некроз факторының рецепторларының тұқымдасының ісіктің некроз факторының рецепторы.

Екі түрлі гендермен кодталған TNF рецепторының екі түрі бар:

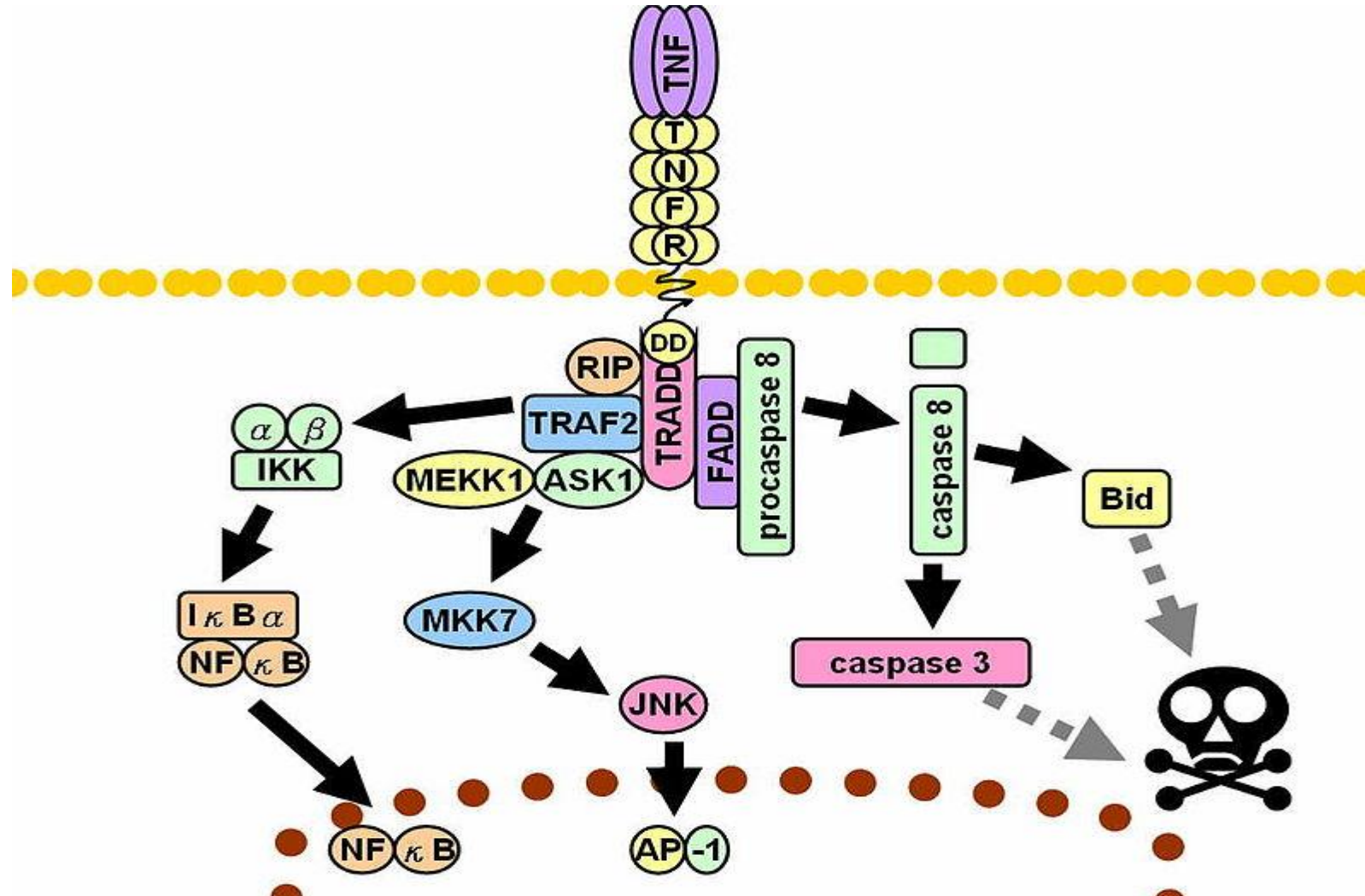
1. TNFRSF1A (TNF-R1, CD120a), ісік некрозы факторының негізгі рецепторларының бірі.
2. TNFRSF1B (TNF-R2, CD120b).



# Signaling pathways mediated via TNFR1



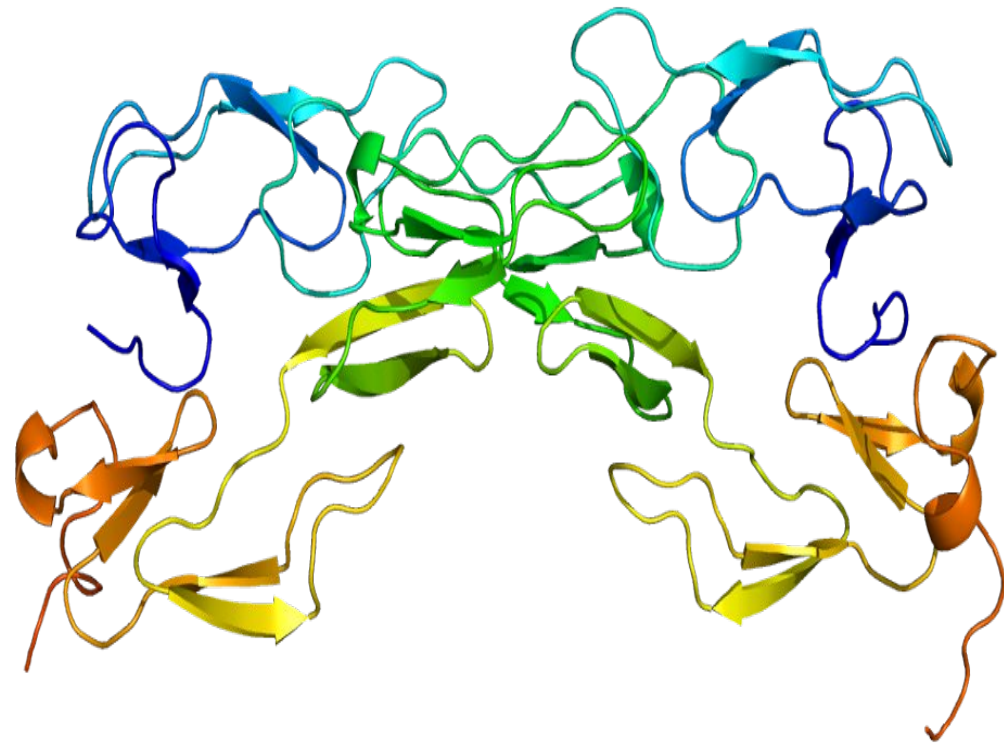
## CD120 рецепторының сигнал беру механизмі



## TNFRSF1A рецепторы

TNFRSF1A (ағылш. tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A) - мембраналық ақуыз, ісіктің некроз факторы рецепторларының тұқымдасының рецептор. Адам TNFRSF1A генімен кодталады.

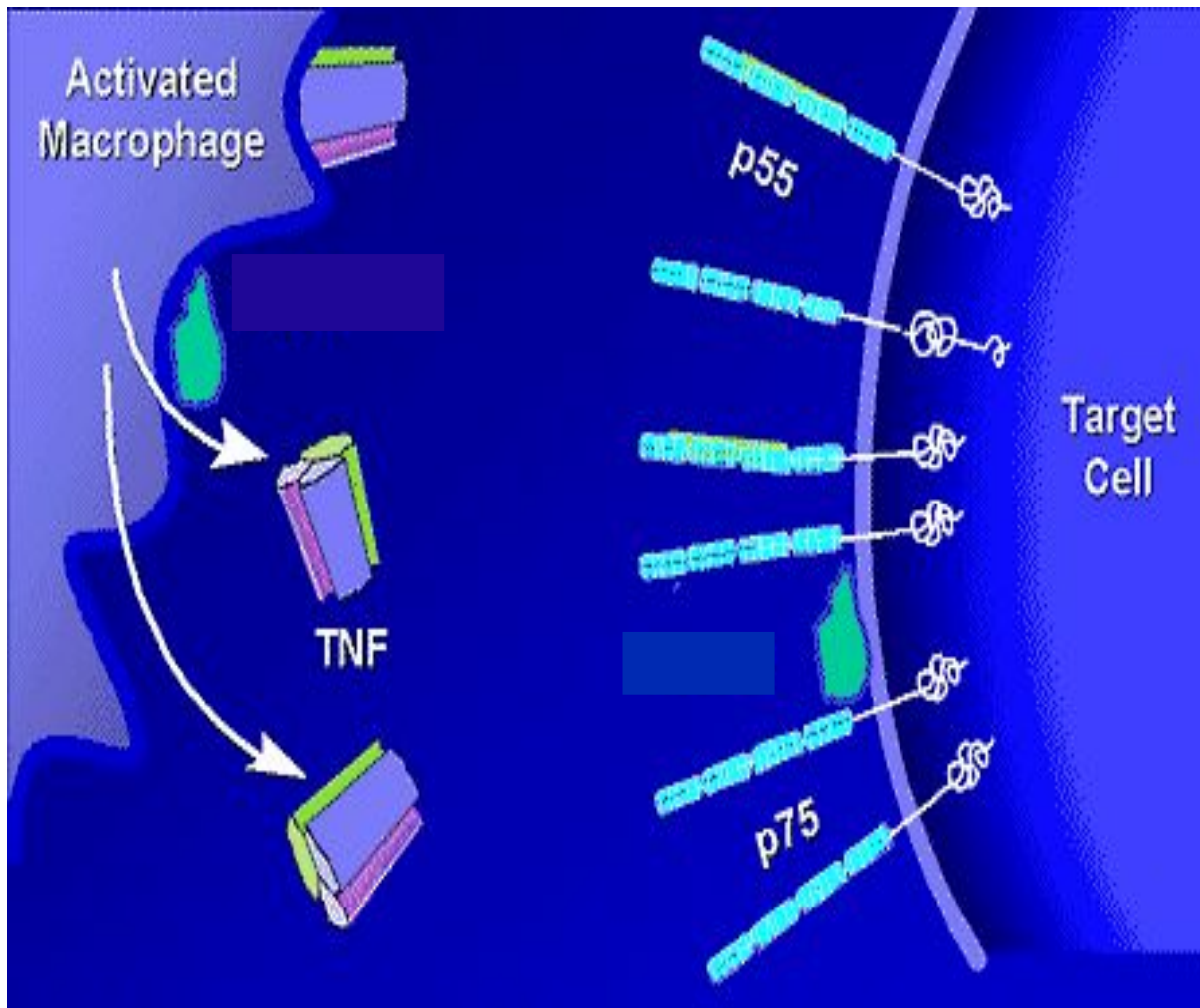
**TNFRSF1A** ісік некрозы факторы (ИФ) рецепторларының тұқымдастары **TNFRSF1B** екеуі бірге бір топқа кіреді. TNFRSF1A рецепторы NF- $\kappa$ B транскрипциясы факторын белсендіреді, апоптозды және некрозды реттейді. Анти-апоптоздық ақуыз BAG4 (SODD) және адаптер ақуыздары TRADD және TRAF2, олар рецептормен сигнал беруді реттейді, рецептормен өзара әрекеттеседі.



*TNFRSF1A*



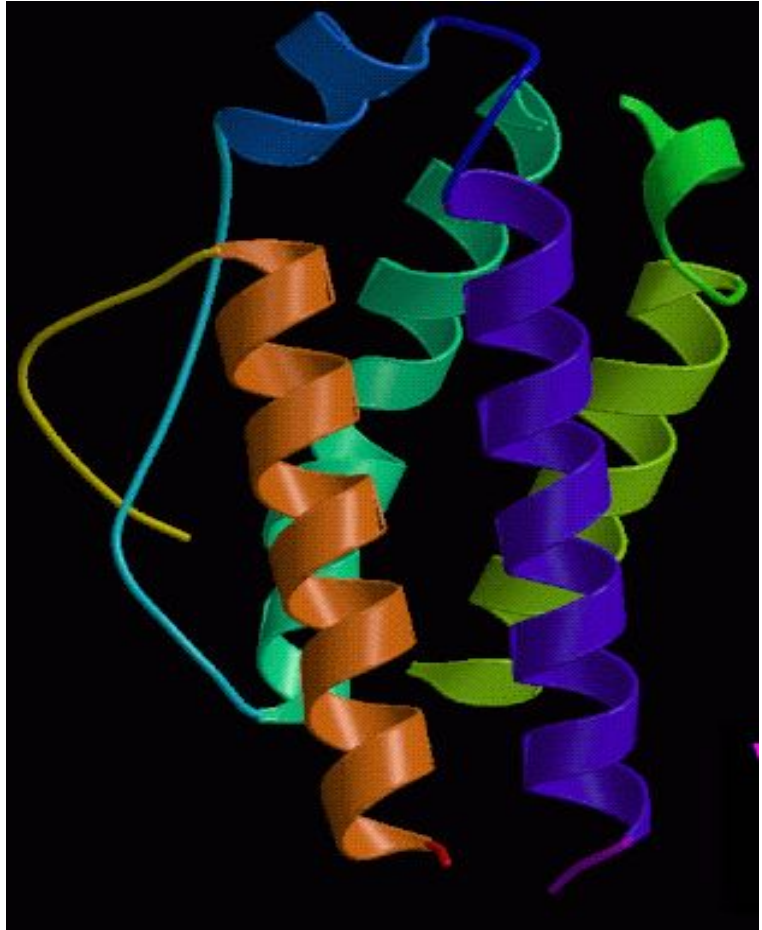
# TNF рецепторлары



□ **TNFR1(CD120a, p55)**

□ **TNFR2(CD120b, p75)**





*Интерлейкин-2*

- *Цитокиндер – жасуша аралық әрекеттесуді қамтамасыз ететін белсенген иммундық жасушалардың ақуыздары.*
- *Цитокиндер эстафеталық принцип бойынша әсер етеді: бір цитокин жасушаға әсер етіп, одан басқа цитокиндер бөлініп шығады (цитокинді каскад).*

## Цитокиндер сипаттамасы

- Бір цитокин бірнеше түрімен өндіріле алады.
- Бір жасуша бірнеше цитокинді өндіреді.
- Бір цитокин бірнеше түрлі жасушаға әсер ете алады.
- Әртүрлі цитокиндер белгілі бір жасушаның қызметін атқара алады.

## Цитокиндерге жатады:

- интерферондар (ИНФ)
- интерлейкиндер (ИЛ)
- хемокиндер
- ісікті некроздаушы факторлар (ИНФ)
- колония белсендіруші факторлар (КБФ)
- өсу факторлары

# Цитокиндердің әсер ету механизмі

- **Интракринді механизм** – цитокиндердің өндіруші жасушаның ішінен әсер ету; цитокиндердің жасуша ішілік спецификалық рецепторлармен байланысуы.
- **Аутокринді механизм** – цитокиннің өзі бөлінген жасушасына әсер етуі. Мысалы, интерлейкин-1, -6 -18, ИФ $\alpha$  моноциттер/макрофагтар үшін аутокринді белсендіруші факторлар болып табылады.
- **Паракринді механизм** – цитокиндердің жақын орналасқан жасушалар мен ұлпаларға әсер етуі. Мысалы, макрофагтан бөлінетін ИЛ-1, -6 -12 және -18, ИФ $\alpha$  Т-хелперді (Th0) белсендіреді.
- **Эндокринді механизм** – цитокиннің өндіруші жасушадан алыс орналасқан жасушаларға әсер етуі. Мысалы, аутокринді және паракринді әсер етуші қашықтықта иммундық реттеуші әсер етуі мүмкін, пирогенді әсері бар, гепатоциттермен жедел фаза ақуыздарының бөлінуіне ықпал жасайды.

# Жалпы жасушаішілік қызметі

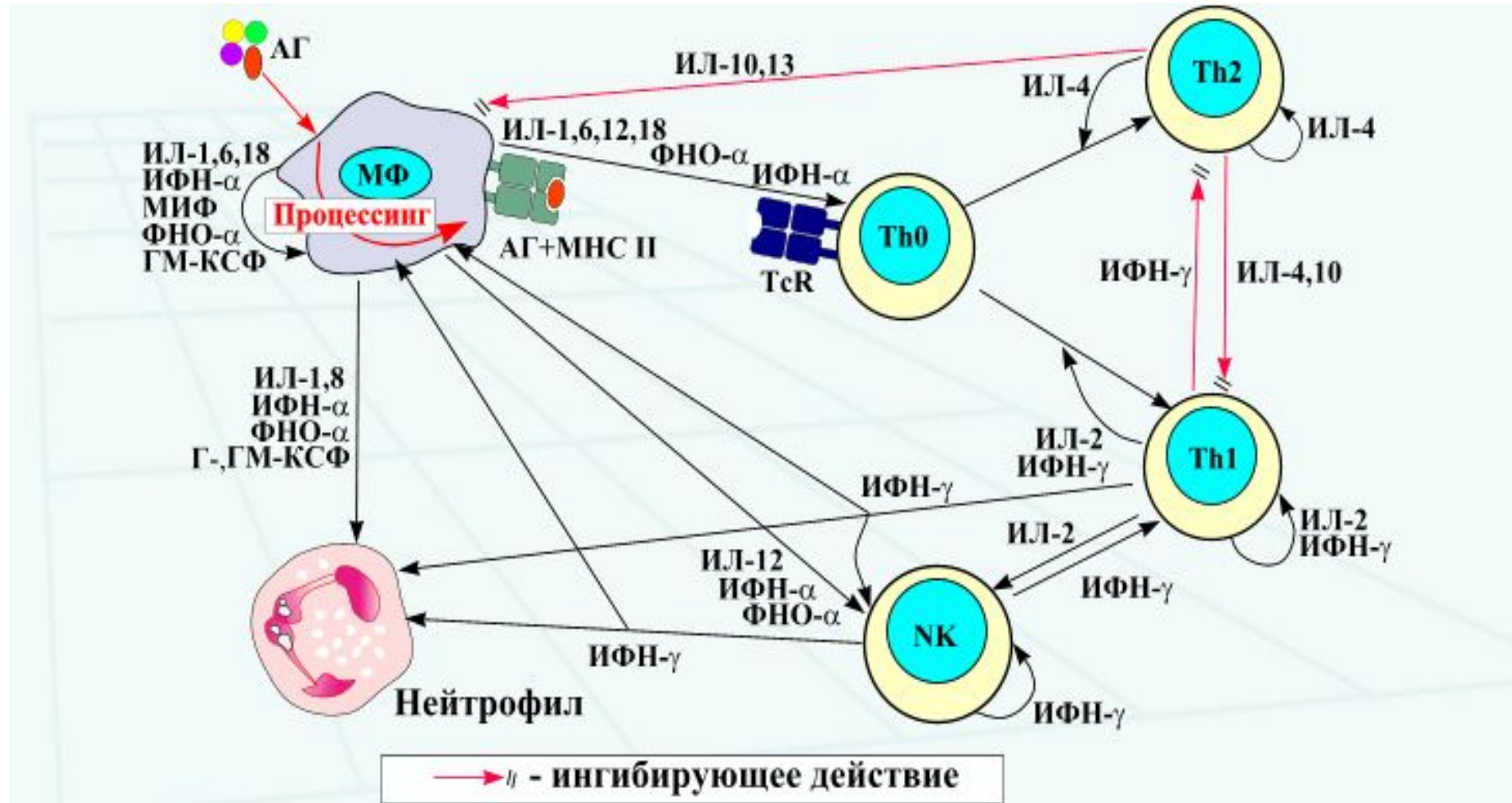




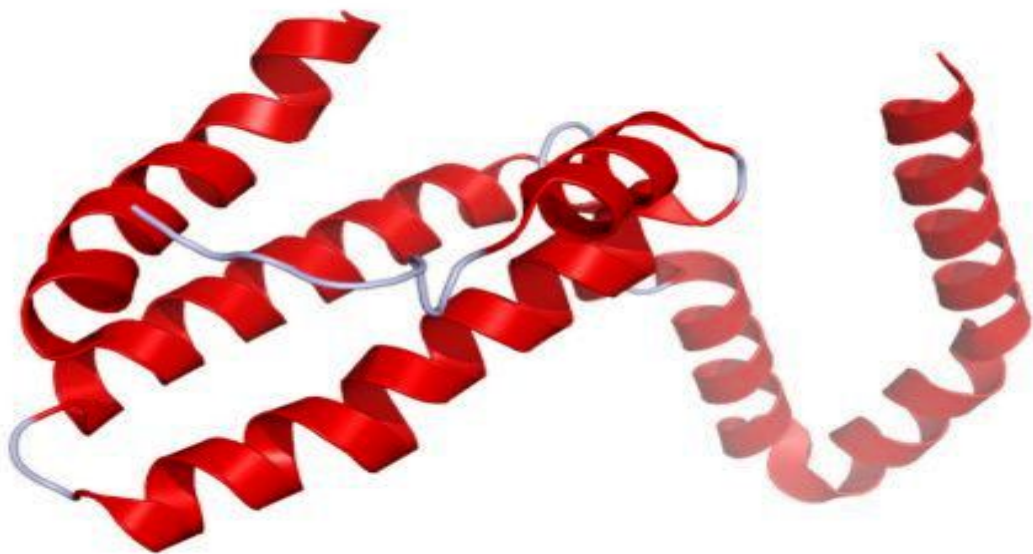
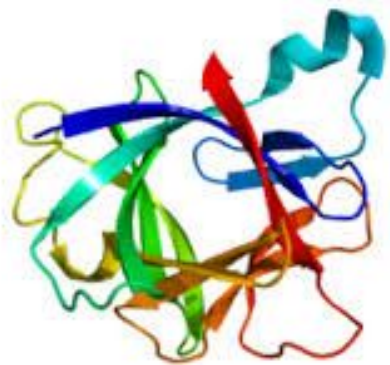
## Цитокиндердің әсері

Мүшелер мен жүйелер	Цитокиндердің әсер етуі	Цитокиндер
Орталық жүйке жүйесі	Мінез-құлықтың өзгеруі, баяу толқынды ұйықының болуы, тәбеттің төмендеуі	ИЛ-1,6,8, TNF
Гипоталамус-гипофиз	Қызба, гормондардың және рилизинг-факторлардың синтезделуінің өзгеруі	ИЛ-1,6,8, TNF, INF
Эндокринді жүйе	Стероидты және басқа гормондардың деңгейінің өзгеруі	ИЛ-1, TNF
Бауыр	Жедел фазалық ақуыздардың және комплемент компоненттерінің көп синтезделуі, альбумин синтезінің төмендеуі	ИЛ-1,6, TNF
Сүйек кемігі	Гемопоздың күшеюі	ИЛ-1,3,6,7, CSF
Қан плазмасы	Қан ұюының күшеюі, қанның иондық құрылысының өзгеруі	ИЛ-1, TNF

# Иммундық жауаптың аутокринді- паракринді реттелуі



# Интерлейкиндер



Diversity of the cytokine folds. I.

IL1 ( $\beta$  trefoil)



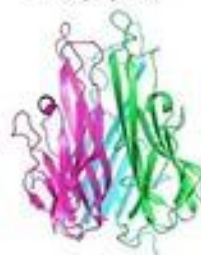
IL4 (4-helical)



IL10 (4-helical)



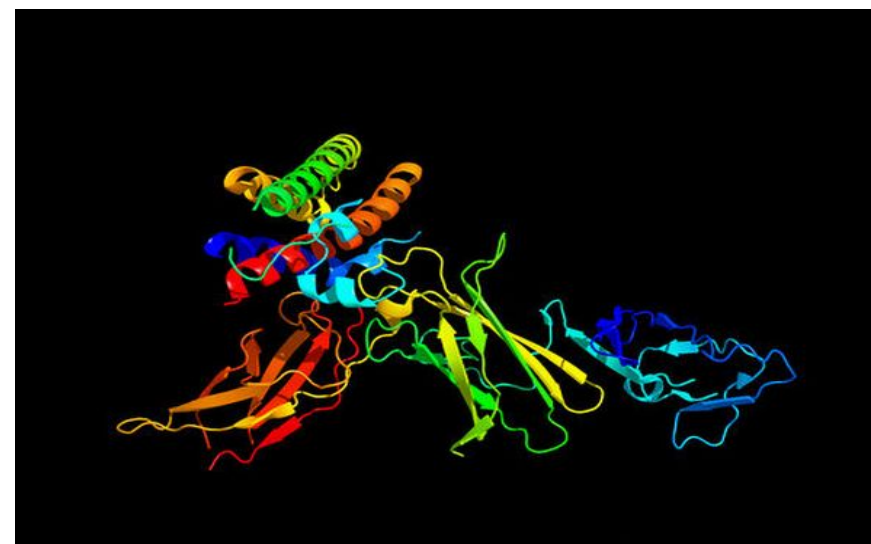
TNF $\alpha$  (jelly roll)



IFN- $\beta$  (4-helical)



IFN- $\gamma$  (4-helical)



***Интерлейкиндер*** – негізінде Т-жасушалармен, кейде моноклеарлық фагоциттермен немесе басқа ұлпа жасушаларымен бөлінетін цитокиндердің үлкен тобы (ИЛ-1 - ИЛ-18)

**Интерлейкиндердің қызметі:**

- басқа жасушалардың бөлінуін немесе жетілуін белсендіреді
- Т-жасушаларды белсендіреді

## Интерлейкиндердің классификациясы

ИЛ	Аталуы	Өндіруші жасуша	Қызметі
ИЛ-1	Эндогенді пироген, лимфоцитті белсендіруші фактор	Макрофаг	ИЛ-2 Лимфоциттердің пролиферациялауы Лимфоциттер клонының жетілуі Антиденелер синтезінің күшеюі
ИЛ-2	Т-жасушалардың өсу факторлары	Тх1	Т-жасушалардың пролиферациялануы Цитотоксикалық Т-лимфоциттердің жетілуі В-лимфоциттердің жетілуі және пролиферациялануы ТК-жасушалары қызметінің күшеюі ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-8
ИЛ-3	Полипоэтин, колония белсендіруші фактор	Тх Базофил Тимус жасушалары	Нейтрофилдер мен эритроциттер өнімінің жоғарылауы
ИЛ-4	В-жасушалық белсендіруші фактор	Тх2	IgG4, IgE В-жасушалардың пролиферациялануы
ИЛ-5	Эозинофилді фактор	Тх2	Эозинофилдерді белсендіреді IgE, IgA



<b>ИЛ</b>	<b>Атауы</b>	<b>Өндіруші жасуша</b>	<b>Қызметі</b>
<b>ИЛ-6</b>		Макрофаг Т- және В-лимфоциттер	Жедел фаза ақуыздары, кортикотропин, антиденелерді синтездеу, дің жасушаларының пролиферациялануы және жетілуі, Т-лимфоциттердің белсенуі
<b>ИЛ-7</b>		Фибробласт Т-лимфоцит Сүйек кемігінің жасушалары Тимус жасушалары	В-лимфоциттер санының көбеюі Т-лимфоциттердің жетілуі
<b>ИЛ-9</b>		Т-лимфоцит	Т-лимфоциттер мен ұлпа базофилдерінің белсенуі ИЛ-4 қызметінің күшеюі
<b>ИЛ-10</b>	Супрессорлық фактор	Тх2	Тх1, ТК-жасушаларды, моноциттерді тежейді В-лимфоциттер мен базофилдердің пролиферациялануын күшейтеді
<b>ИЛ-11</b>	Тромбоциттік фактор	Фибробласт Сүйек кемігінің жасушалары	Тромбоцитопоэз

<b>ИЛ</b>	<b>Аталуы</b>	<b>Өндіруші жасуша</b>	<b>Қызметі</b>
<b>ИЛ-12</b>		В-лимфоцит Моноцит	Тх1 жетілуі Цитотоксикалық Т-лимфоцит Гамма-ИНФ
<b>ИЛ-13</b>		Тх2	ИЛ-4 IgE, IgG
<b>ИЛ-14</b>		Дендритті жасушалар Т-лимфоцит	В-лимфоциттер пролиферациялануы
<b>ИЛ-15</b>		Моноцит Эпителиалді және бұлшық ет жасушалары	Т-лимфоциттердің белсенуі
<b>ИЛ-16</b>		Т-лимфоцит Ми микроглиялары Тимус, көк бауыр жасушалары	Т-лимфоциттер пролиферациялануы
<b>ИЛ-17</b>		Т-лимфоцит	ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF
<b>ИЛ-18</b>		Моноцит-макрофаг	Гамма-интерферон өндіру

*ӨСУ ФАКТОРЛАРЫ* – жасушаларда ДНК синтездейтін ақуызды молекулалар тобы.

Өсу факторлары жасушалардың пролиферациялануында, жетілуінде және бағытталып жылжуында маңызды роль атқарады.

Жасушалардың өсу факторларымен әрекеттесуі организмнің дұрыс дамуын және қорғаныс реакцияларын қамтамасыз етеді. Тұрақты регенерацияланып отыратын ұлпалар да (мысалы қан эпителиі мен жасушалары) дің жасушаларының пролиферациялауының реттелуін талап етеді.

Бұл процестерді бақылау төмендесе немесе жойылса қатерлі ісік және атеросклероз сияқты ауыр ауруларға алып келеді.

**Өсу факторлары - басқа жасушалардан рецепторларымен ерекшеленетін өз нысана жасушаларына әсер етеді.**

**Нәтижесінде жасуша тыныш қалыптан шығып, бөліне бастайды.**

## Өсу факторларының реттелуі ережелері

- Организмнің қалыпты жасушаларының тіршілігін қамтамасыз ету үшін олар спецификалық өсу факторларымен әрекеттесуі керек
- Бір жасуша бірнеше өсу факторларымен әрекеттесе алады; бір өсу факторы әртүрлі жасушаларға әсер ете алады.
- Өсу факторының экспрессиялану деңгейі, сонымен бірге оның сезімталдығы мен жауап беру сипаты әрбір жасушаға спецификалы болып табылады.

# ӨСУ ФАКТОРЛАРЫ

CSF	Аталуы	Өндіруші жасуша	Қызметі
<b>G-CSF</b>	Гранулоциттік CSF	Сүйек кемігінің жасушалары Моноцит-макрофаг	Гранулоциттердің өсуі, жетілуі, белсенуі күшейеді.
<b>M-CSF</b>	Моноциттік CSF	T-лимфоцит Моноцит-макрофаг	Макрофагтардың өсуі, жетілуі, белсенуі күшейеді
<b>GM-CSF</b>	Гранулоциттік-моноциттік CSF	T-лимфоцит Моноцит-макрофаг	Гранулоциттер мен моноциттердің өсуі, жетілуі, белсенуі күшейеді.
<b>TGF-бета</b>	Бета трансформациялаушы өсу факторы	B және T-лимфоцит Моноцит-макрофаг	B және T-жасушалардың қызметін тежейді Макрофагтардың, нейтрофилдердің, табиғи киллерлердің қызметін тежейді



## ІСІК НЕКРОЗДАУШЫ ФАКТОРЛАР

CSF	Аталуы	Өндіруші жасуша	Қызметі
<b>Альфа -ОНФ</b>	Кахексин	Моноцит-макрофаг В және Т-лимфоцит	Фагоциттік жасушалардың жою белсенділігі күшейеді. Т-лимфоцит-хелперлерден лимфокиндердің бөлінуі жоғарылайды және В-жасушалардың өсуі белсенеді. Ісік жасушаларының некроздау. ПГ, ИЛ-1, ИЛ-6
<b>Бета -ОНФ</b>	Лимфотоксин	Т-лимфоцит	Нысана жасушалардың апоптоздалуы.

# ***ИНТЕРФЕРОНДАР***

IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$

IFN- $\alpha$ ,  $\omega$  (лейкоциттік)

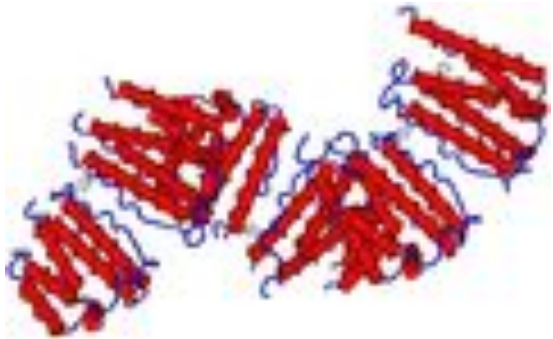
IFN- $\beta$  (фибробластық)

IFN- $\gamma$

(иммундық  
интерферон)

*Интерферон* — қанның ядросы бар барлық жасушаларында және шырышты қабаттардың эпителиалды жасушаларында өндірілетін полипептид. Инфекцияға қарсы қорғаныстың негізгі тізбегі болып табылады. Интерферондар жергілікті өндіріліп, жасуша қасындағы кеңістікке бөлінеді. Негізінен жақын орналасқан жасушаларға әсер етеді.

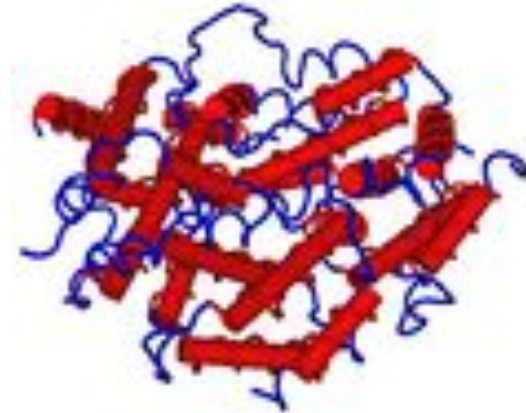
*Өндіруші жасушаларға қарай  
интерферондардың түрлері:*



**α-интерферон**



**β-интерферон**



**γ-интерферон**

## Интерферондардың негізгі әсері

Интерферондардың негізгі әсері	$\alpha$ -интерферон	$\beta$ -интерферон	$\gamma$ -интерферон
Ісікке қарсы әсері	күшті	күшті	орташа
Вирусқа қарсы белсенділігі	күшті	күшті	әлсіз
Иммуномодуляциялық белсенділігі	орташа	орташа	күшті
Индукторлары	вирустар	вирустар	антигендер
Негізгі өндіруші жасушалар	Лейкоциттер, макрофаг	Эпителий, фибробласттар	T-хелпер, табиғи киллерлер

# ИНТЕРФЕРОНДАРДЫҢ ҚЫЗМЕТІ

- Вирусқа қарсы әсер
- Пролифeрациялануға қарсы әсер (ісікке қарсы әсер)
- Иммуномодуляциялық әсер
- Бактерияға әсер



## ҚОРЫТЫНДЫ

Қорытып айтқанда, цитокиндердің тығыз байланысуының нәтижесінде организм көлемінде, цитокиндерді жоғары мөлшерде енгізгенде әсері айқындалатын, цитокиндер торы қызмет етеді. Сондықтан жоғары дозалық цитокиндік препараттарды емдеу әдісі ретінде қолдануға мүмкіншілік бар. Клиникалық тәжірибеде науқастың ағзасының цитокиндік балансына назар аудара отырып, цитокиндік және антицитокиндік терапияны қолдану нәтижелі иммунокоррекциялық терапияның негізі бола алады.

## Пайдаланылған әдебиеттер:

1. *Kavurma M. M., Tan N. Y., Bennett MR.* Death receptors and their ligands in atherosclerosis (англ.) // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (англ.)русск. : journal. — 2008. — Vol. 28, no. 10. — P. 1694—1702.
2. *Hatano, E.* Tumor necrosis factor signaling in hepatocyte apoptosis (англ.) // *J Gastroenterol Hepatol.* : journal. — 2007. — Vol. 22. — P. S43—44.