



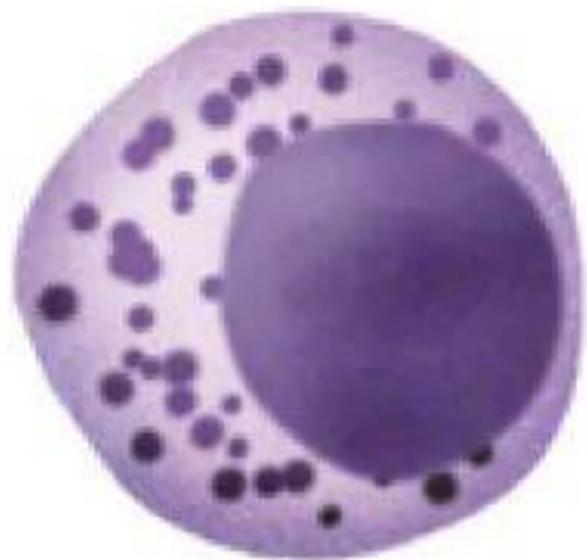
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Медико-биологический факультет
Кафедра иммунологии

НК-клетки

Подготовила:
студентка медико-биологического факультета
гр.3.4.01
Мелькова Анастасия

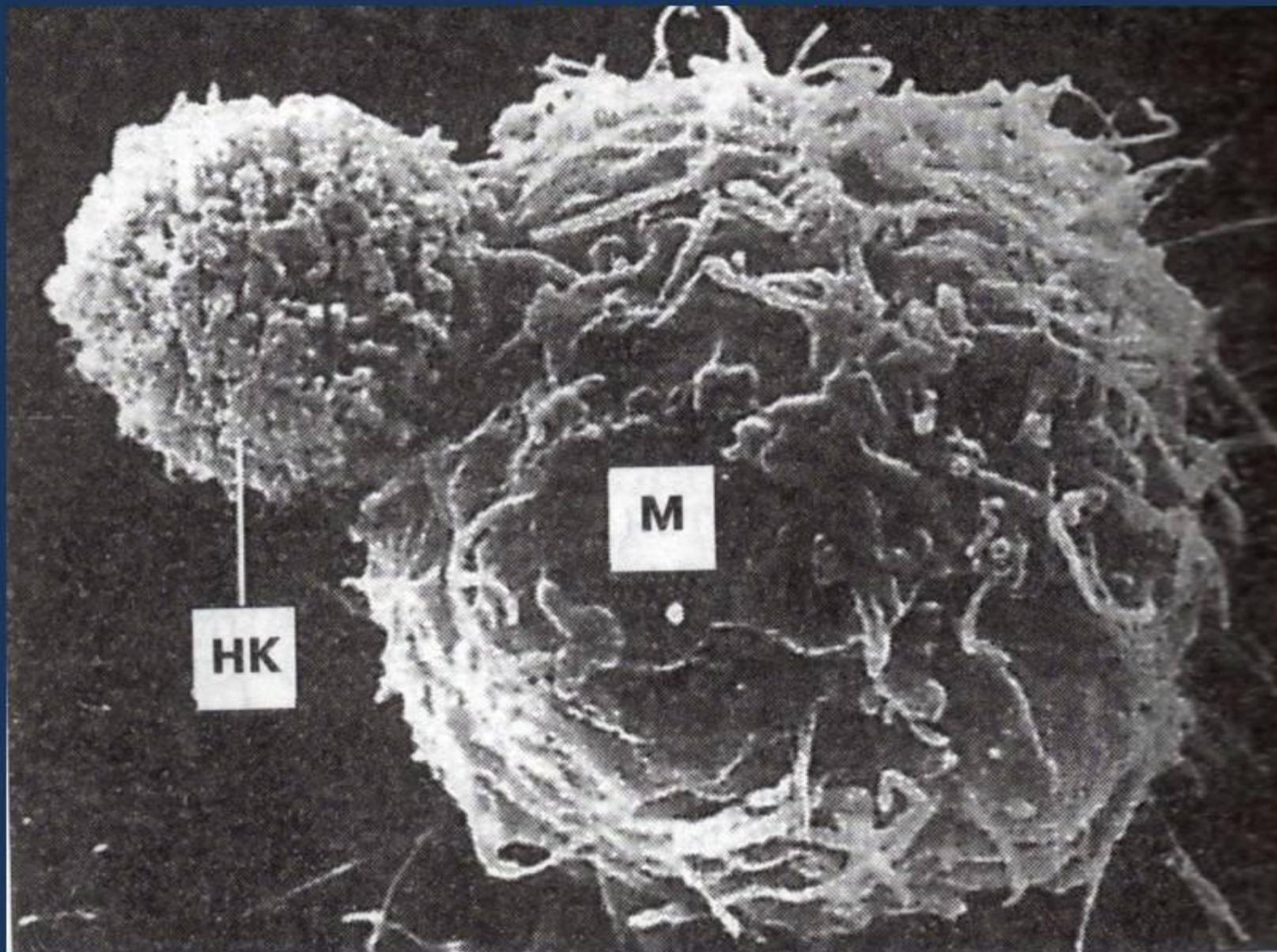
Характеристика НК-клеток

- Довольно крупные (10—12 мкм в диаметре) лимфоциты с азурофильной зернистостью в цитоплазме. Их характеризуют как большие гранулярные лимфоциты.
- Короткоживущие клетки (время полужизни составляет 7—10 сут)
- Главное отличие — отсутствие антигенспецифических рецепторов;
- -отсутствие клональной структуры популяции НК-клеток: все естественные киллерные клетки идентичны по строению их ключевых рецепторов.
- Основные маркеры у мышей — молекула адгезии NK1.1,
- У человека — комбинация молекул CD56 и CD16.
- Наличие цитоплазматических азурофильных гранул.
- Основная функция — цитолиз клеток, несущих признаки трансформации, инфицирования или клеточного стресса, при отсутствии на них собственных молекул МНС-I.



Natural killer cell

Взаимодействие натурального киллера и клетки-мишени



Основные компоненты гранул НК-клеток

- **Перфорин** — белок с молекулярной массой 66—70 кДа. Структурный аналог терминального компонента комплемента C9. Способен полимеризоваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени.
- **Гранзимы** — сериновые протеазы. Выделяют А, В, С типы, из которых гранзим В, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз.
- **Гранулизины** - содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме.
- Амины (гистамин, серотонин),
- Протеогликаны (хондроитинсульфат, гепарин)
- Катехоламины (адреналин, норадреналин)
- Ферменты (катепсины, химотрипсиноподобные протеазы, кислые фосфатазы) и ряд пептидных гормонов.

perforin-containing granules

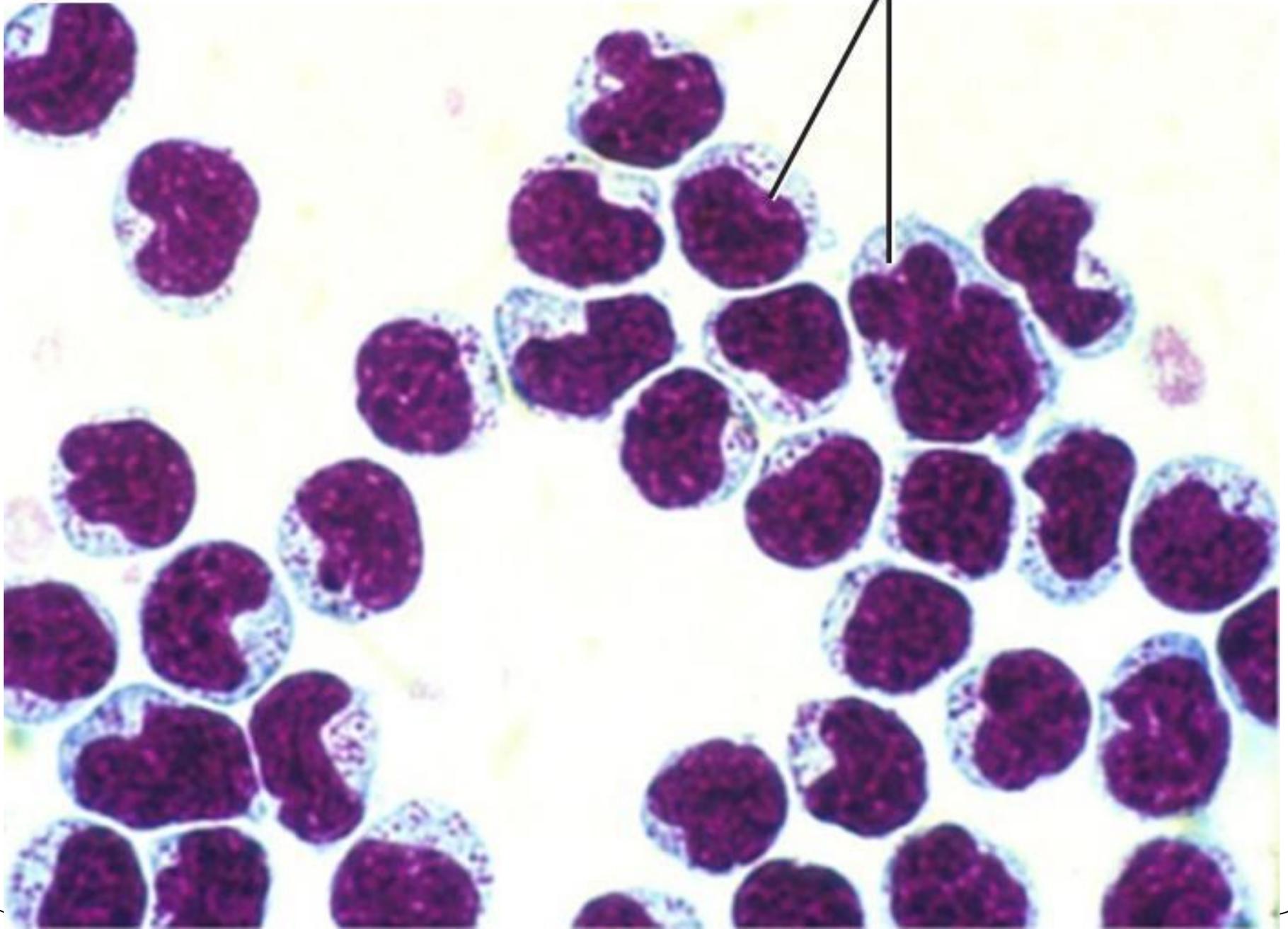
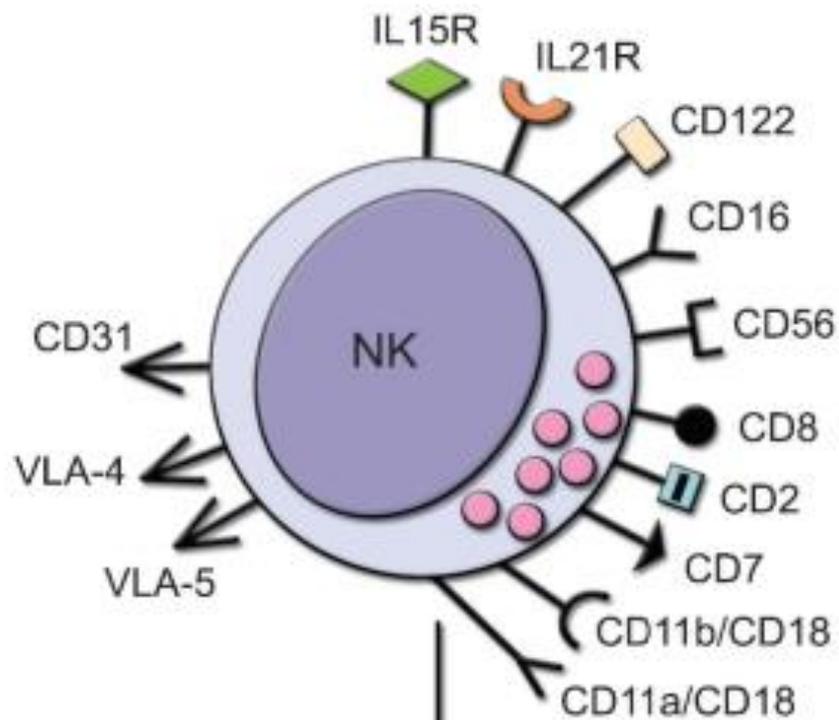


Таблица 2.22. Сравнительная характеристика субпопуляций NK-клеток CD56^{hi} и CD56^{lo}

Характеристика	CD56 ^{hi}	CD56 ^{lo}	LAK (CD56 ^{lo})
Преимущественная локализация	Печень и другие солидные органы	Кровоток, селезенка, инфицированные органы, опухоли	Лимфоидные органы*
Экспрессия CD16	±	++	+
Экспрессия KIR2/3DL	-	+	+
Экспрессия NKG2A	+	±	+
Экспрессия NKG2D, NKp30, NKp46	+	+	+
Экспрессия NKp44	-	-	+
Экспрессия CCR7, CD62L	+ (в крови)	-	-
Экспрессия CD25 (IL-2R α)	+++	+	++
Экспрессия CD127 (IL-7R α)	+	-	-
Экспрессия молекул адгезии	+	+ (усиливается при активации)	++ (особенно в адгезивной фракции)
Перфоринзависимая цитотоксичность	+	++	+++
Зависимость цитотоксичности от МНС-I	++	++	+
Антителозависимая цитотоксичность	+	++	++
Секреция IFN γ и других цитокинов	++	+	++
Пролиферативная активность	+	±	++

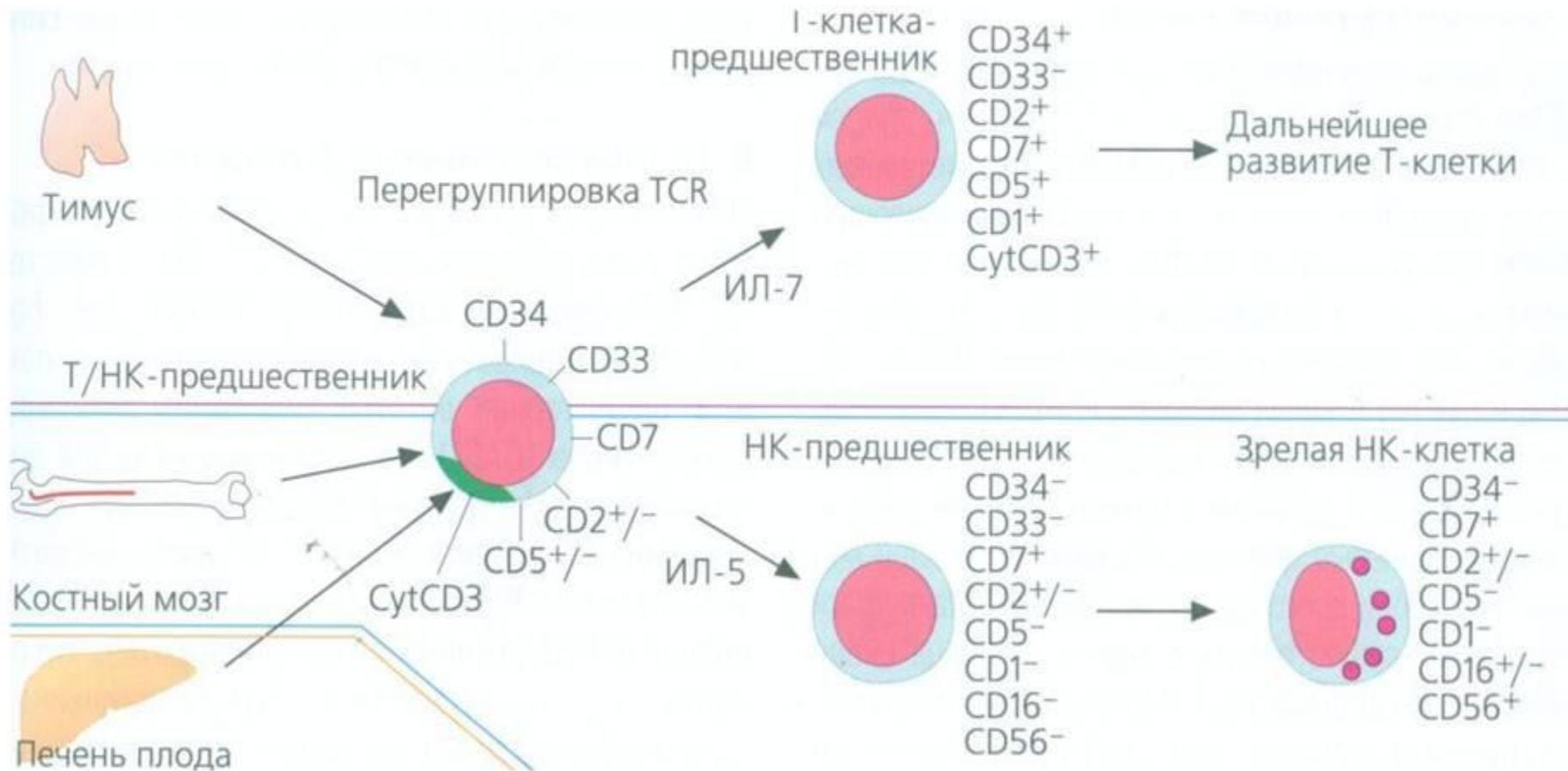
* — требует дальнейшего исследования; -- отсутствие экспрессии; ± — слабая экспрессия; + — умеренная экспрессия; ++ сильная экспрессия; +++ — очень сильная экспрессия.

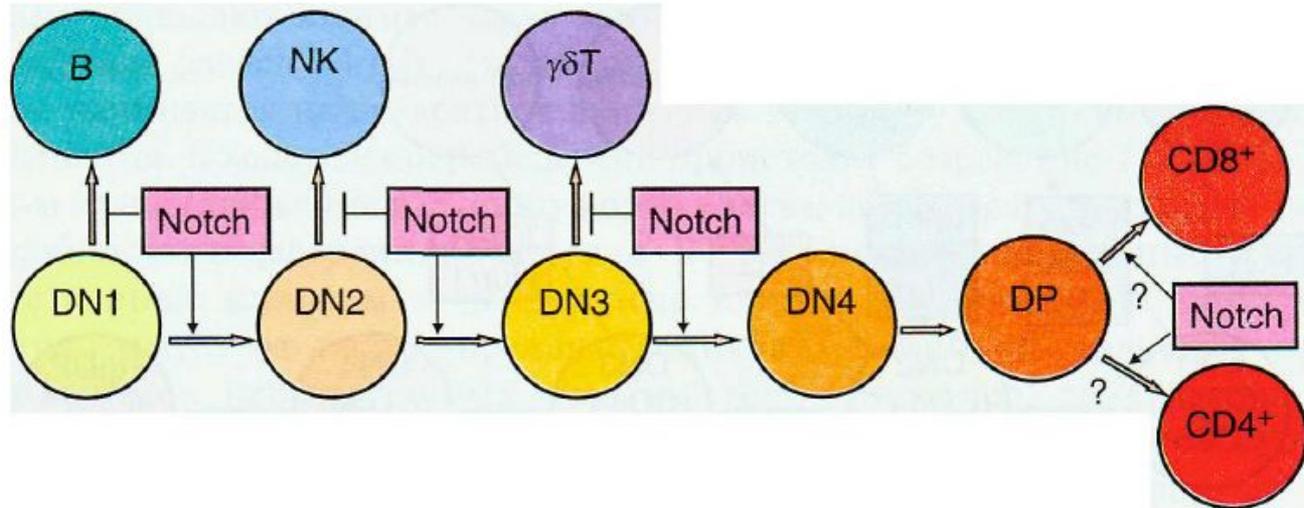
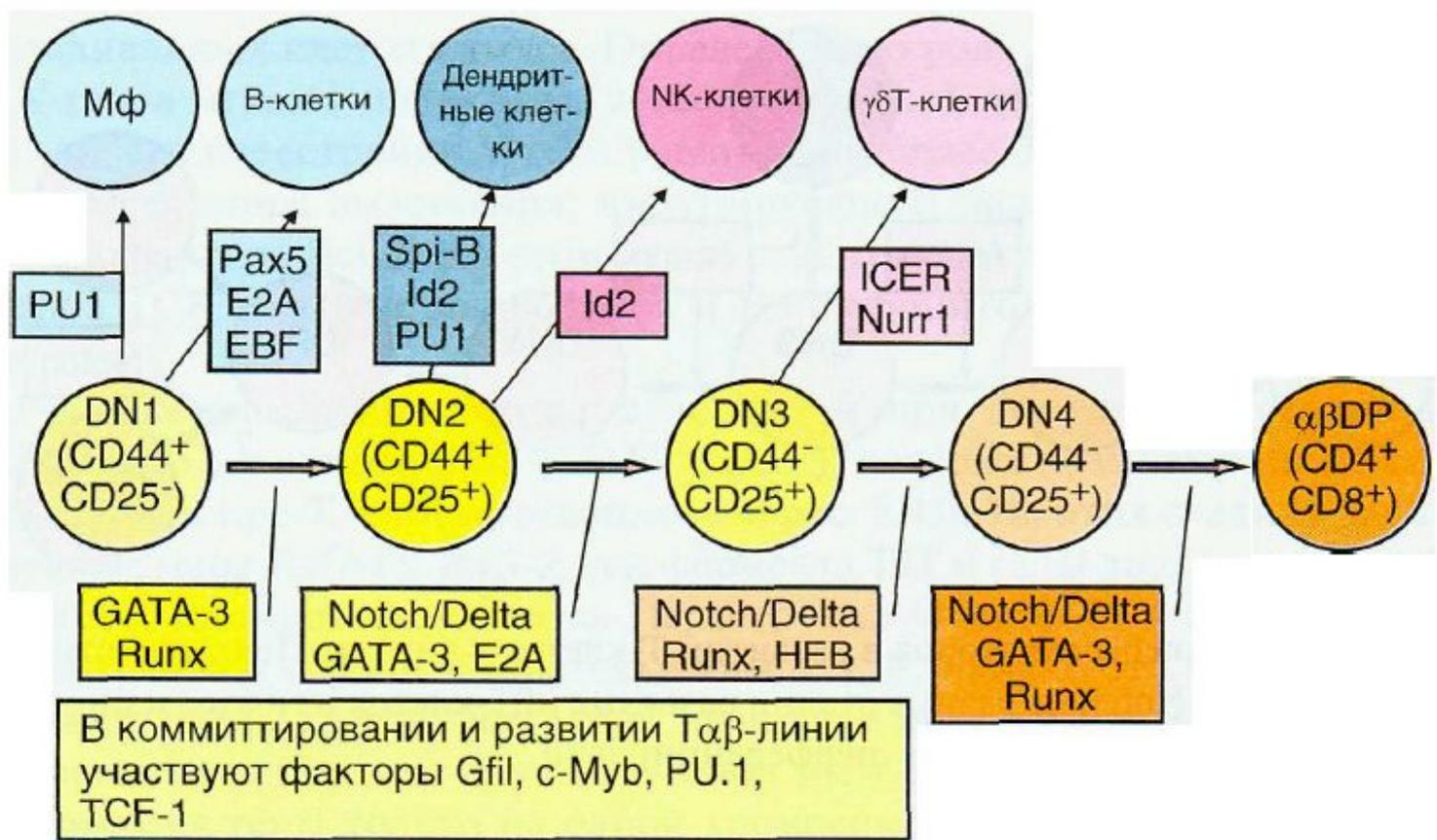


Функции



Развитие НК-клеток





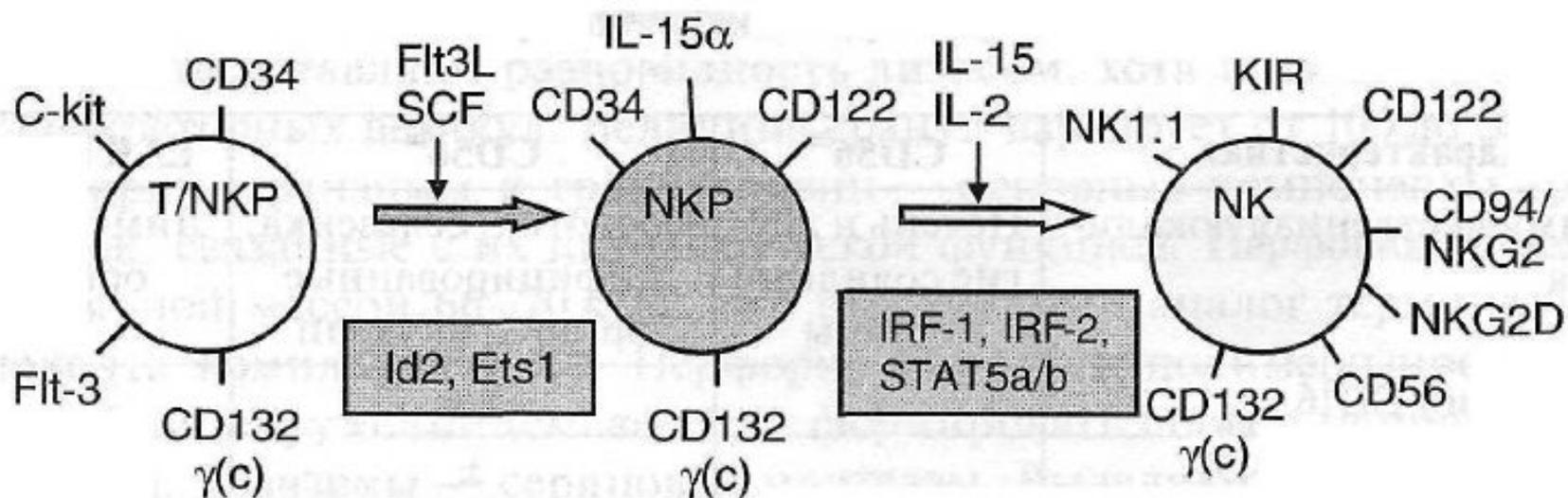
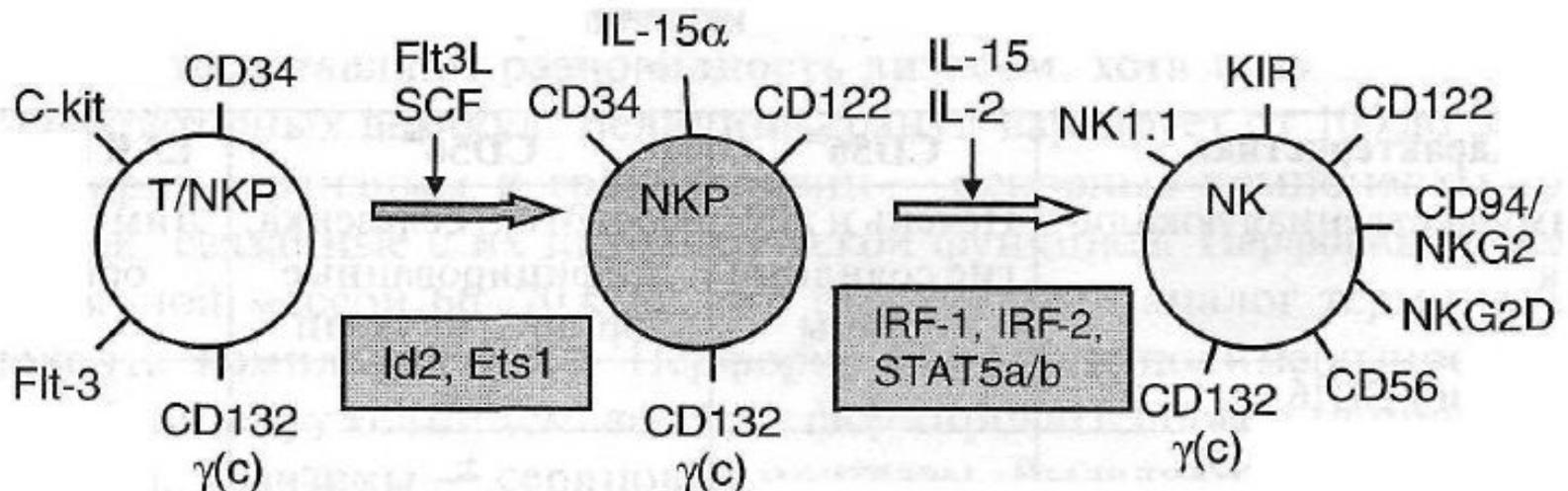


Рис. 2.32. Основные стадии развития естественных киллеров: общий предшественник НК- и Т-лимфоцитов (Т/НКР), специализированный предшественник НК-клеток (НКР) и зрелая НК-клетка. Указаны мембранные маркеры клеток; в прямоугольниках — дифференцировочные факторы, регулирующие соответствующую стадию развития

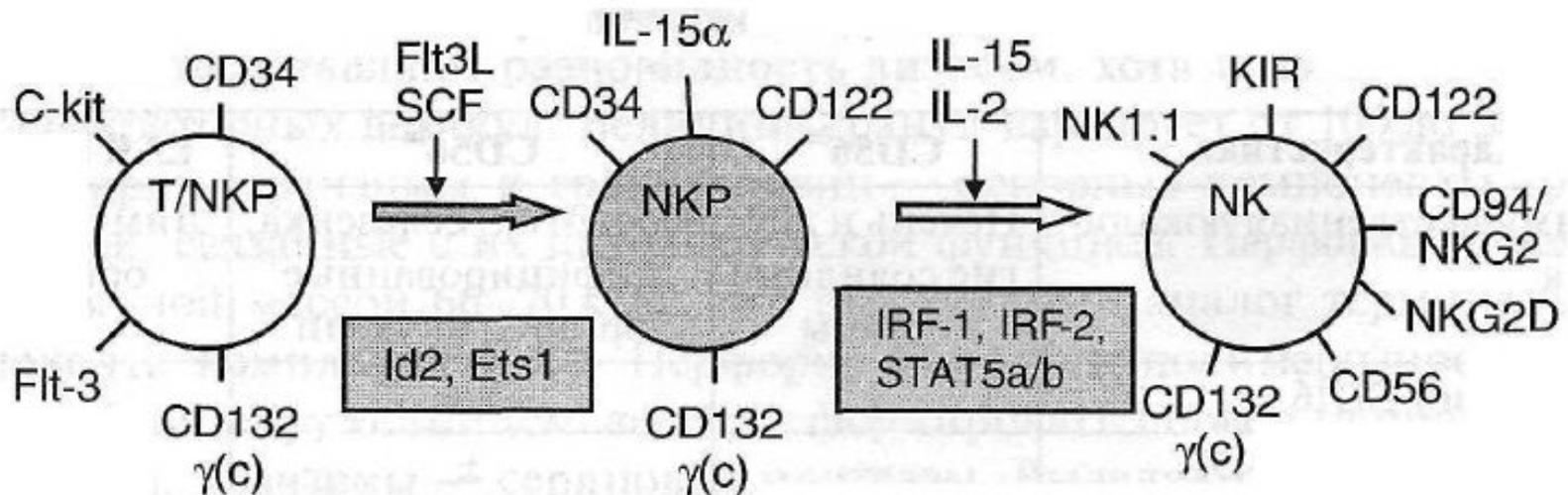
Основные этапы развития НК-клеток

- Общий лимфоидный предшественник – CLP
- Развитие про-Т-клеток, иногда обозначаемых как пре-Т/НК-клетки (Т/НКР).
- Клетки линии естественных киллеров окончательно отделяются от Т-линии. На стадии тимоцитов DN1, DN2 возможна их дифференцировка не только в Т-лимфоциты, но и в НК-клетки. Эта способность полностью утрачивается на стадии DN3-клеток, когда происходит перестройка V-генов TCR. Условие дифференцировки НК-клеток — экспрессия внутриклеточных факторов дифференцировки **Id2** и **Ets1**.



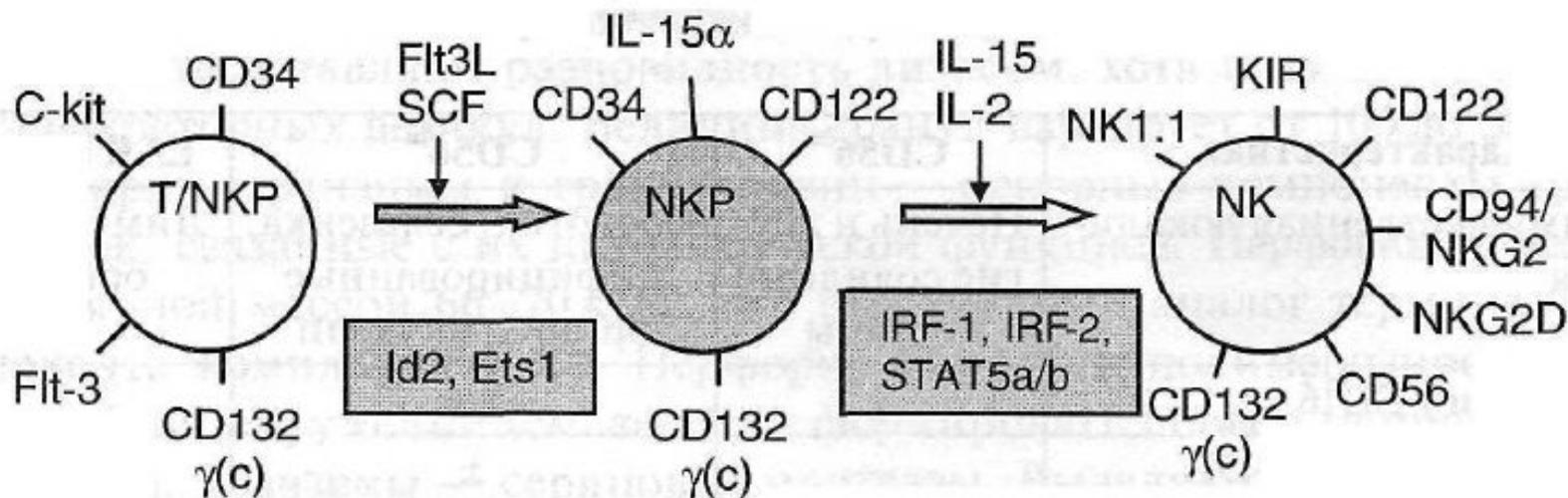
Основные этапы развития НК-клеток

- После отделения от Т-линии - пре-НК, или НКР-клетки (*Natural killer progenitor*). На поверхности клетки экспрессируется β -цепь (CD122), общая для рецепторов IL-2 и IL-15. Другой компонент этих рецепторов — γ (с)-цепь (от *γ -common*), представляющая собой общую цепь для большой группы гемопоэтиновых рецепторов уже представлена на клетках (она появляется на стадии НКТР). Вскоре клетка экспрессирует α -цепь рецептора для IL-15, и с этого момента IL-15 - основной цитокин, определяющим дальнейшее развитие, выживаемость и гомеостаз НК-клеток.



Основные этапы развития НК-клеток

- Формирование зрелой НК-клетки при участии IL-15, IL-18 и IL-12. Последовательное появление маркеров и рецепторов: NK1.1, CD94/NKG2 и NKG2D. Важное условие экспрессии рецепторных молекул Ly49, CD94/NKG2 — взаимодействие НКР-клеток со стромальными клетками костного мозга, экспрессирующими молекулы МНС-I — лиганды этих рецепторов. На НК-клетках появляются интегрины и исчезает молекула CD34.



Основные этапы развития НК-клеток

- НК-клетка проходит несколько актов деления. IL-15-зависимая передача сигнала - ключевая роль. Переход от стадии НКР к зрелым НК-клеткам блокируется при выключении генов самого IL-15, α -цепи его рецептора и связанной с ней тирозинкиназы Jak3, а также транскрипционных факторов STAT5 (a и b), обеспечивающих передачу сигнала от рецептора, и факторов IRF-1 и IRF-2, необходимых для секреции IL-15.
- Зрелые НК-клетки покидают костный мозг и мигрируют в периферический отдел иммунной системы.

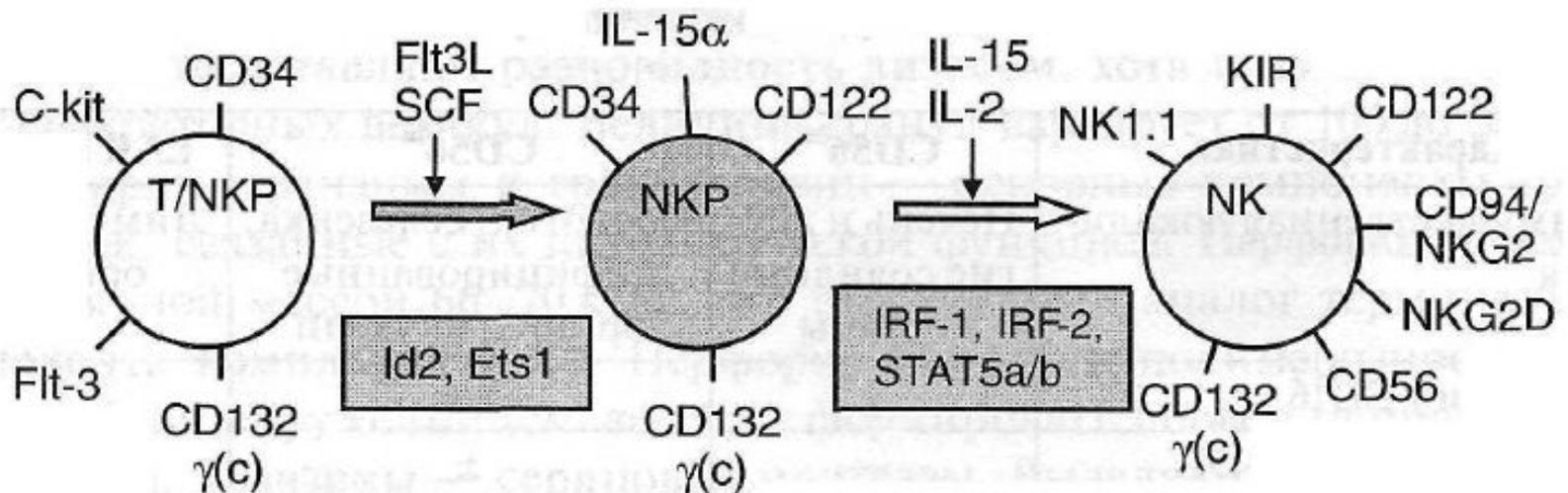


Таблица 2.23. Рецепторы естественных киллеров

Название	Обозначение согласно CD-номенклатуре	Функция	Мотив, передающий сигнал	Лиганды
KIR				
KIR2DL1	CD158a	И	ITIM	HLA-Cw 2,4,5,6 (S77/N80)
KIR2DL2	CD158bi	И	ITIM	HLA-Cw 1,3,7,8 (S77/N80)
KIR2DL3	CD158b2	И	ITIM	HLA-Cw (S77/N8.0)
KIR2DL4	CD158d	И	FcεR1γ/ITIM	HLA-G
KIR2DL5A	CD158ef	И	ITIM	Не установлены
KIR2DL5B		И	ITIM	Не установлены
KIR3DL1	CD158el	И	ITIM	HLA-Bw4
KIR3DL2	CD158k	И	ITIM	HLA-A
KIR3DL3	CD158z	И	ITIM	HLA-A3,11
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
CD94/NKG2				
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
NKG2D				
NKG2D	Нет	А	DAPI1q/ YXXM	MICA, B; ULBP 1-4
LILR				
LILRB1	CD85j	И	ITIM	HLA-A,B,C,E,F,G; CMV
LILRB2	CD85k	И	ITIM	HLA-F
FcR				
FcγRIII	CD16	А	ITAM	IgG1, IgG3
NCR				
NKp46	Нет	А	CD3ζ/ITAM, FcεR1γ/ITAM	Не установлены
NKp30	Нет	А	CD3ζ/ITAM	Не установлены
NKp44	Нет	А	DP-12/ITAM	Не установлены

И – ингибирование; А – активация.

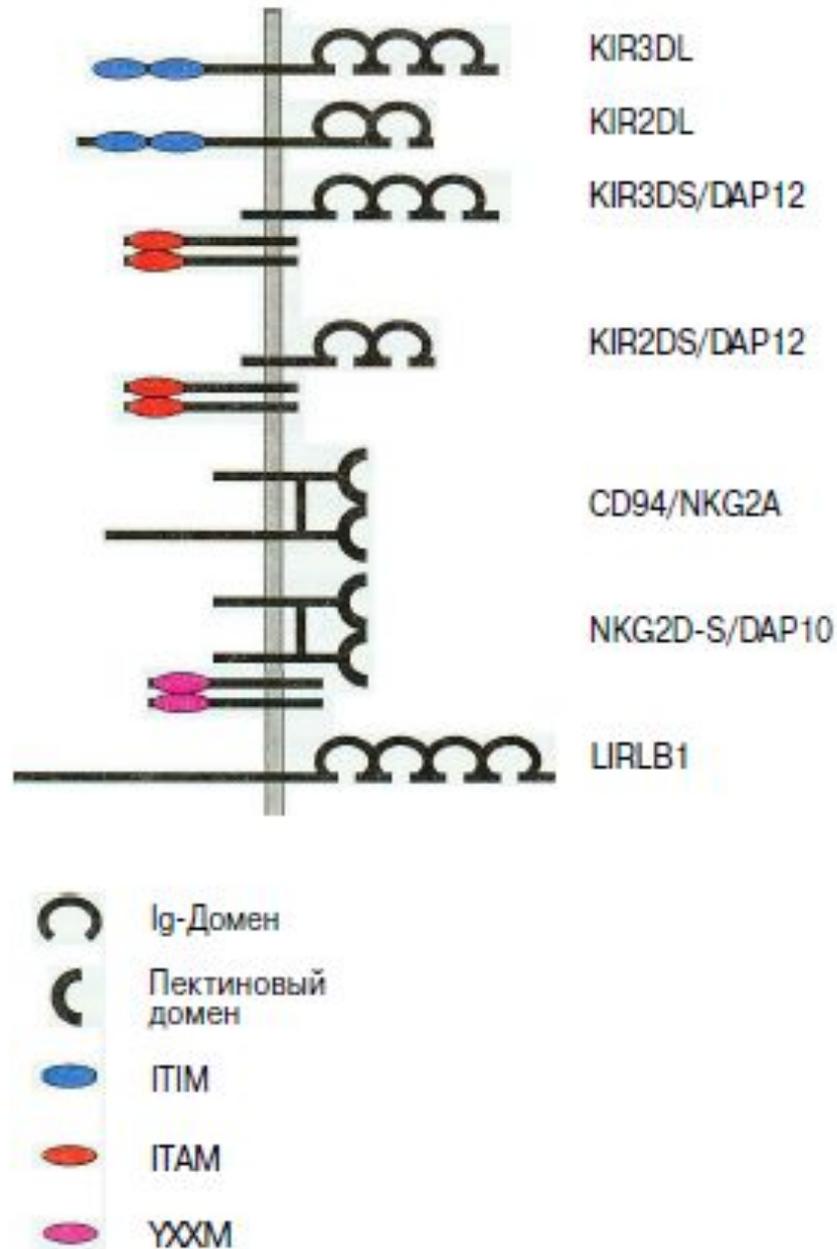


Рис. 2.33. Схема строения основных рецепторов естественных киллеров. Наличие мотива ПАМ или ПТМ в цитоплазматической части молекулы или в дополнительной полипептидной цепи определяет тип рецептора — активирующий или ингибирующий

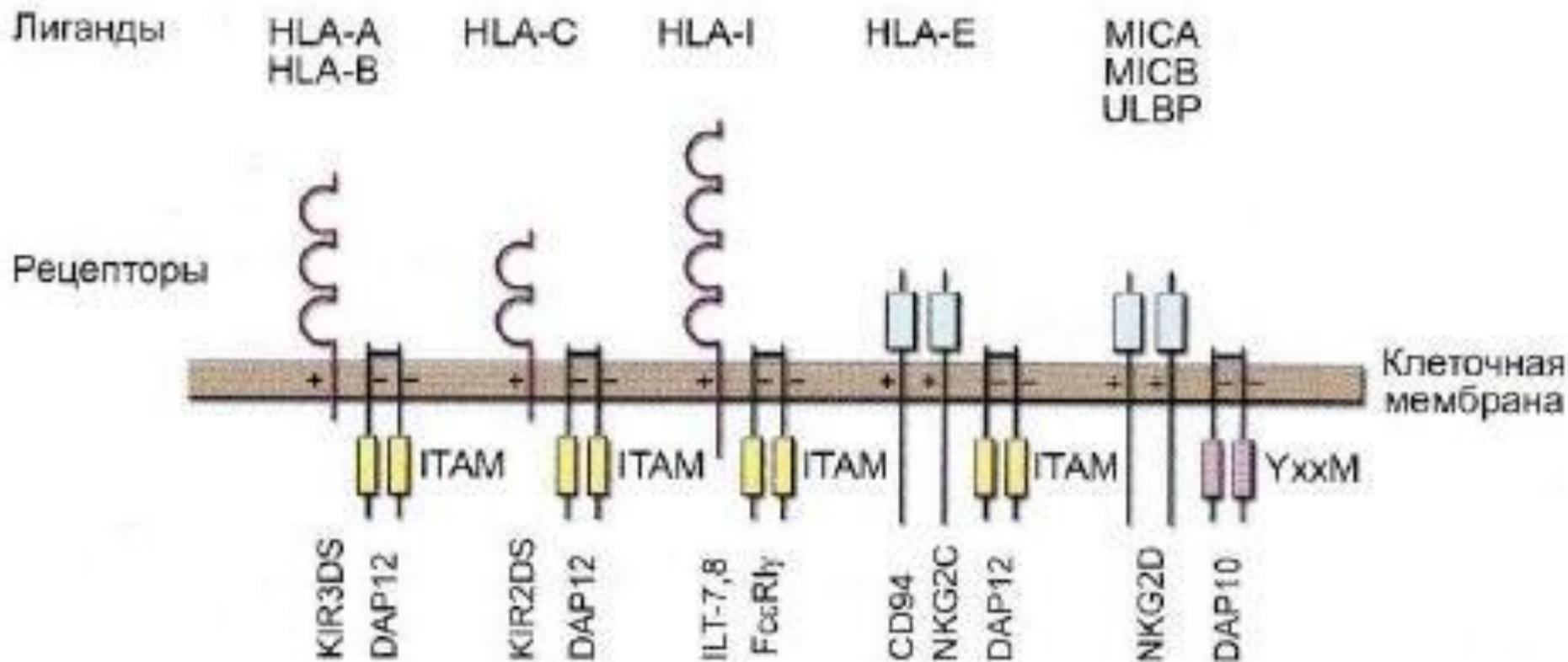
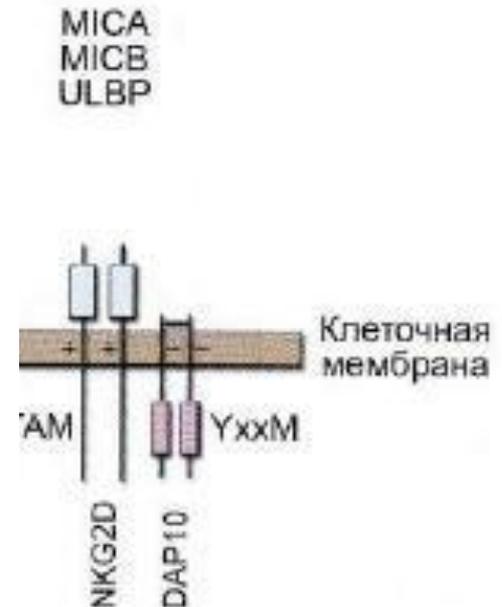
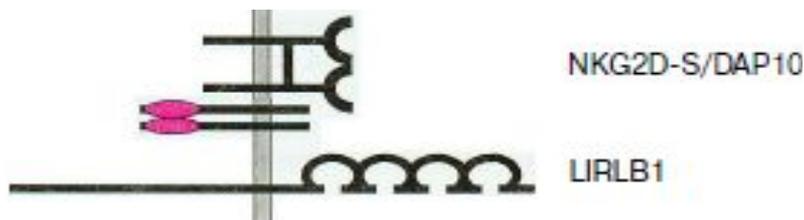


Рис. 5.1. Активирующие рецепторы NK-клеток, их лиганды и адаптерные белки, опосредующие формирование и передачу в клетку активирующего сигнала

Активирующие рецепторы естественных киллеров

- Основной рецептор NKG2D — гомодимерный трансмембранный белок II типа
- (наружу направлен С-конец молекулы), С-лектин (т.е. Ca^{2+} -зависимый углеводсвязывающий белок).
- Электростатически связан с адапторным белком DAP-10
- При связывании - фосфорилирование остатка тирозина в мотиве, что обеспечивает взаимодействие YXXM с липидной киназой — PI3K, приводящее к ее фосфорилированию и активации.



- Лигандами **NKG2D** служит особый тип молекул, кодируемых генами *MHC I* класса **MICA** и **MICB**.
- Другая группа лигандов **NKG2D** включает 4 белка **ULBP** (от *UL-16 binding proteins*), нумеруемые от 1 до 4.

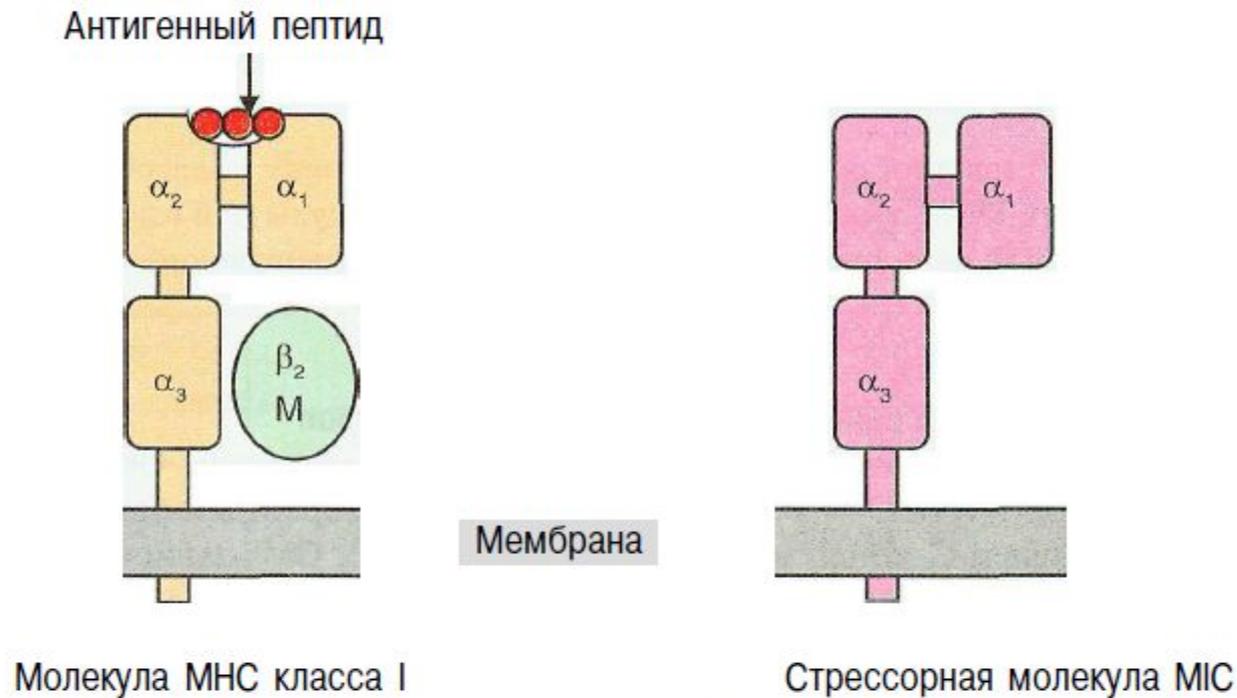
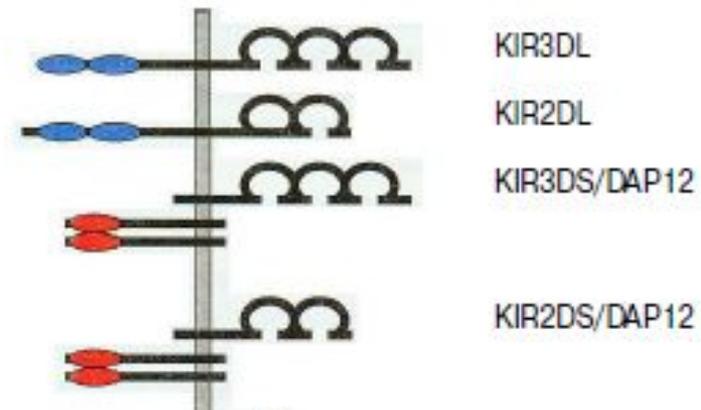


Таблица 2.23. Рецепторы естественных киллеров

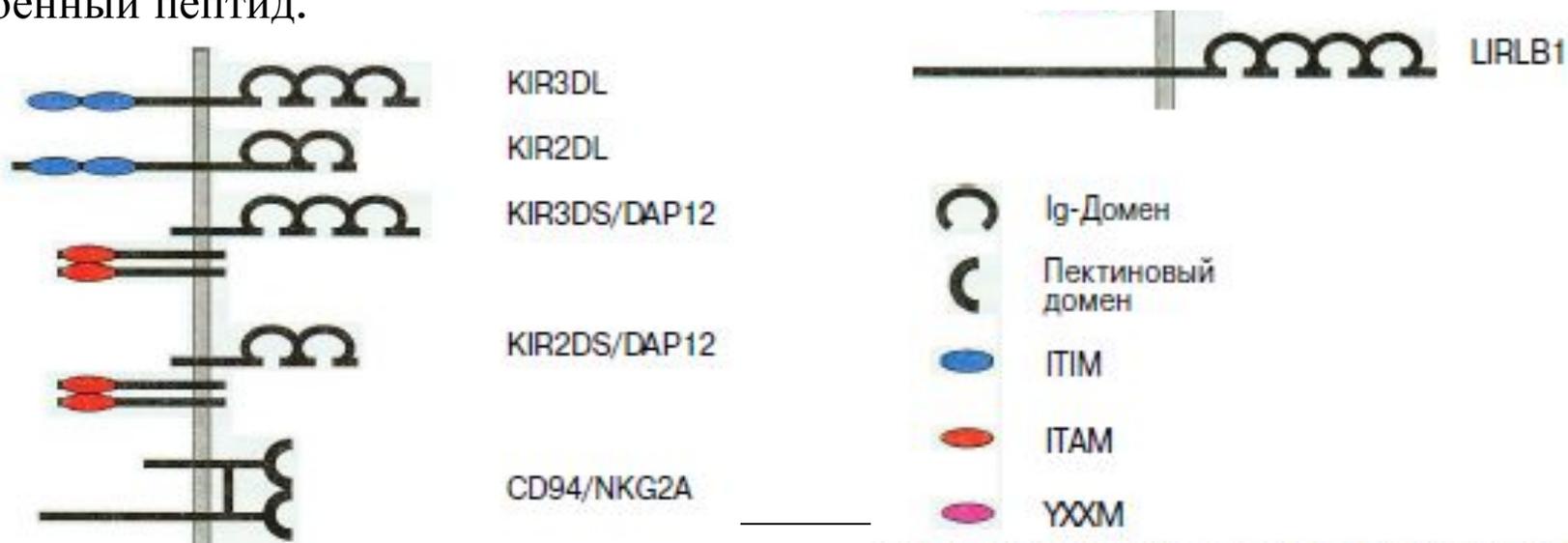
Название	Обозначение согласно CD-номенклатуре	Функция	Мотив, передающий сигнал	Лиганды
KIR				
KIR2DL1	CD158a	И	ITIM	HLA-Cw 2,4,5,6 (S77/N80)
KIR2DL2	CD158b1	И	ITIM	HLA-Cw 1,3,7,8 (S77/N80)
KIR2DL3	CD158b2	И	ITIM	HLA-Cw (S77/N8.0)
KIR2DL4	CD158d	И	FcsRIγ/ITIM	HLA-G
KIR2DL5A	CD158e1	И	ITIM	Не установлены
KIR2DL5B		И	ITIM	Не установлены
KIR3DL1	CD158e1	И	ITIM	HLA-Bw4
KIR3DL2	CD158k	И	ITIM	HLA-A
KIR3DL3	CD158z	И	ITIM	HLA-A3,11
KIR2DS1	CD158h	А	DAP12/ITAM	HLA-Cw 2,4,5,6
KIR2DS2	CD158j	А	DAP12/ITAM	HLA-Cw 1,3,7,8
KIR2DS3		А	DAP12/ITAM	Не установлены
KIR2DS4	CD158i	А	DAP12/ITAM	HLA-Cw4
KIR2DS5	CD158g	А	DAP12/ITAM	Не установлены
KIR3DS1	CD158e2	А	DAP12/ITAM	Не установлены



- Группа НК-рецепторов семейства KIR (от *Killer cell Ig-like receptor*) включает 15 молекул. Рецепторы этой группы — трансмембранные белки суперсемейства иммуноглобулинов, с 2 или 3 внеклеточными доменами

Ингибирующие рецепторы естественных киллеров

- Основная функция — предотвращение контактного цитолиза клеток-мишеней, несущих те же молекулы МНС-I, что и сама НК-клетка.
- Одна группа рецепторов распознает все молекулы МНС-I независимо от их аллельной принадлежности: CD94/NKG2 и LILR (от *Leukocyte Ig-like receptor*), экспрессируемые на CD56^{hi} и CD56^{lo} НК-клетками. Рецепторы группы CD94/NKG2 — гетеродимеры, включающие практически лишённую цитоплазматической части неполиморфную цепь CD94 и один из четырёх вариантов молекул NKG2 — А, С, Е или F.
- Другая группа рецепторов распознает определенные (широко распространенные) аллельные формы: рецепторы группы KIR, экспрессированные на CD56^{dim} НК-клетках. Эти рецепторы распознают распространенные аллельные формы молекулы МНС-I — HLA-C, реже HLA-A, HLA-B и HLA-G, причем эти молекулы должны содержать не только H-цепь, но и β2-микроглобулин и встроенный пептид.



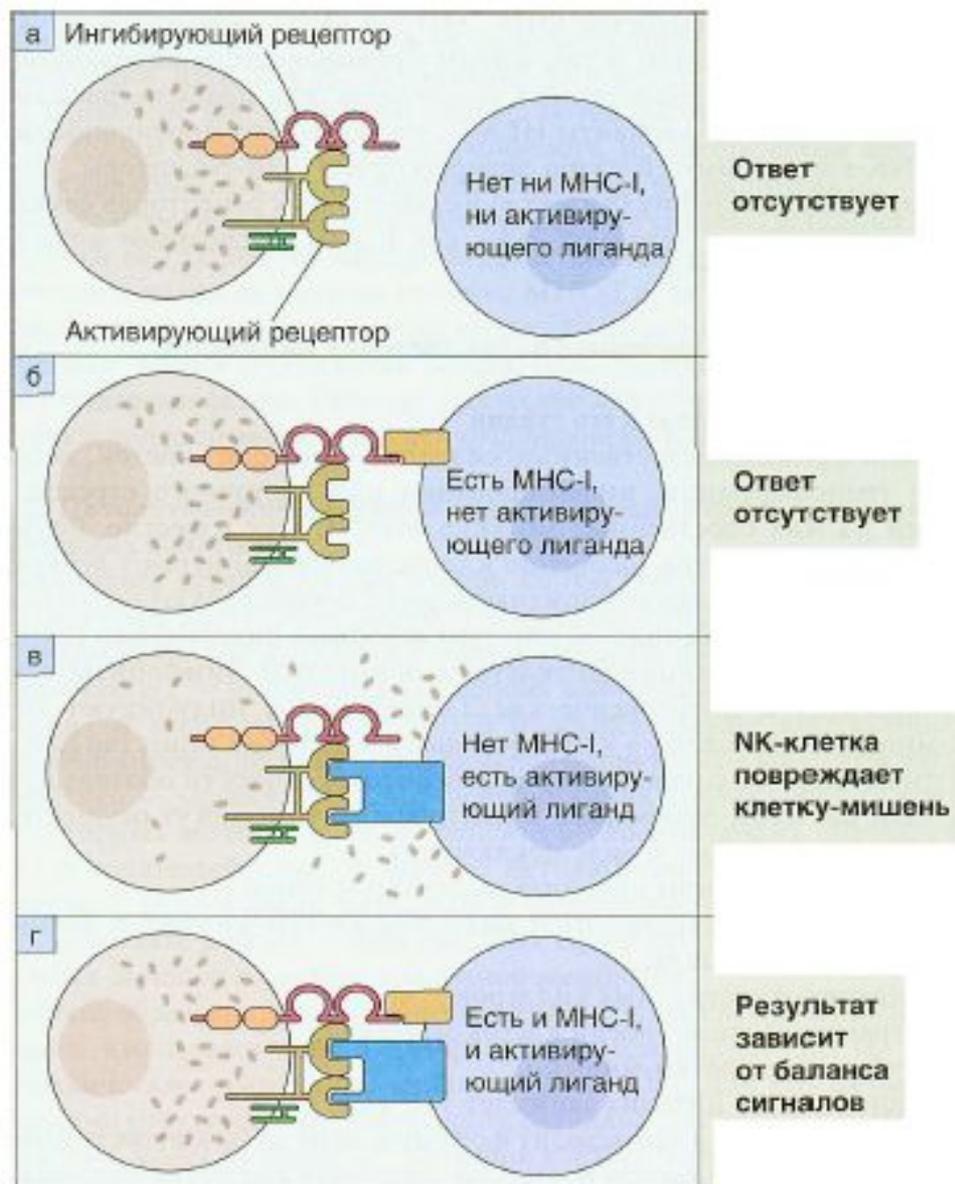


Рис. 2.35. Варианты реакций естественных киллеров в зависимости от экспрессии на клетках-мишенях молекул МНС-I и активирующих лигандов (а–г)

Спасибо за внимание!