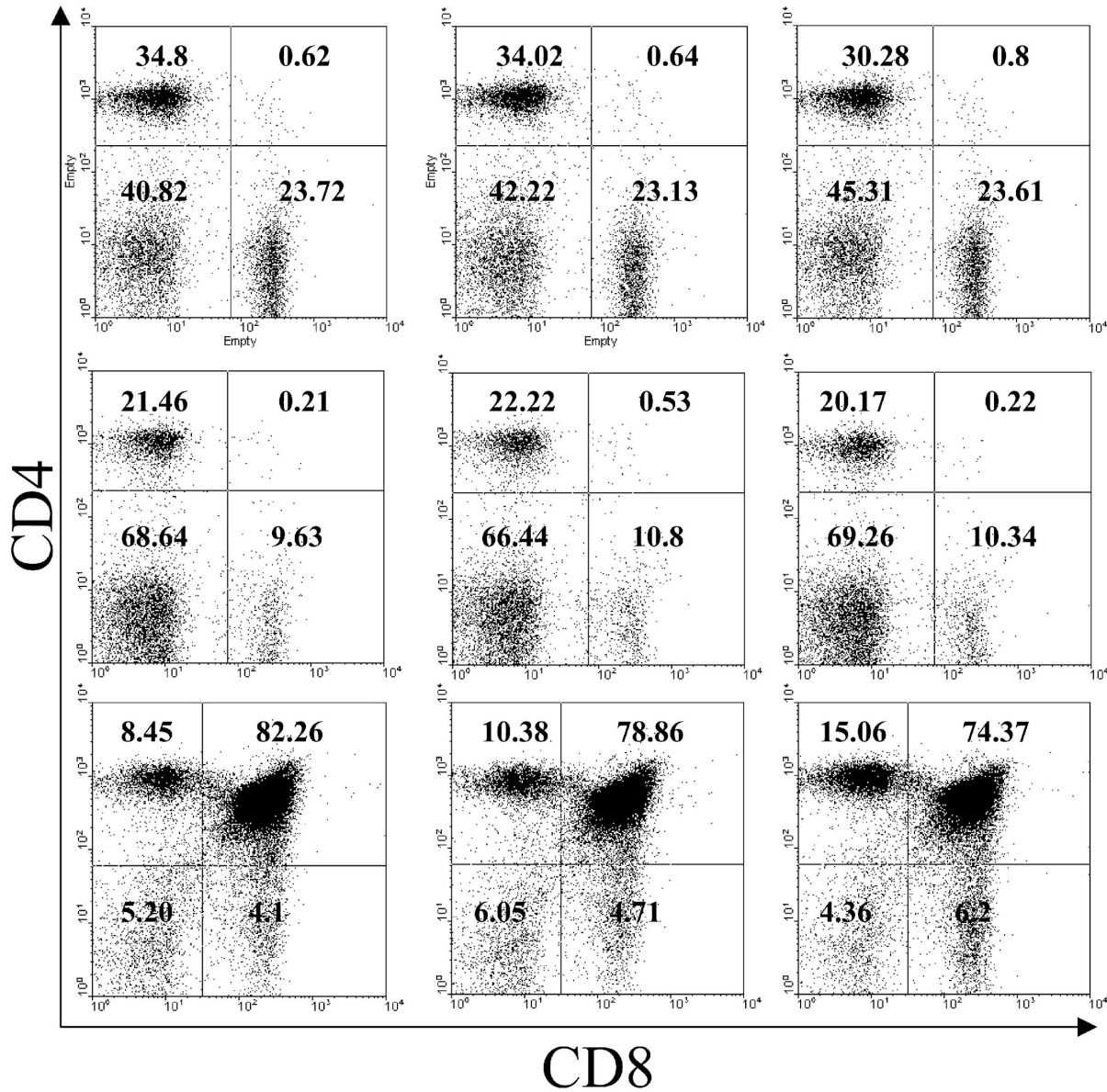


Т-лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺ в лимфоидных органах

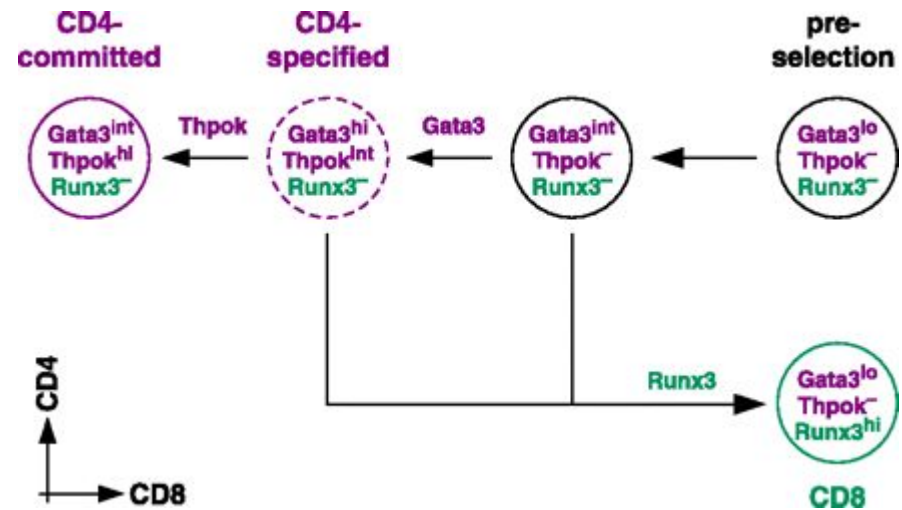
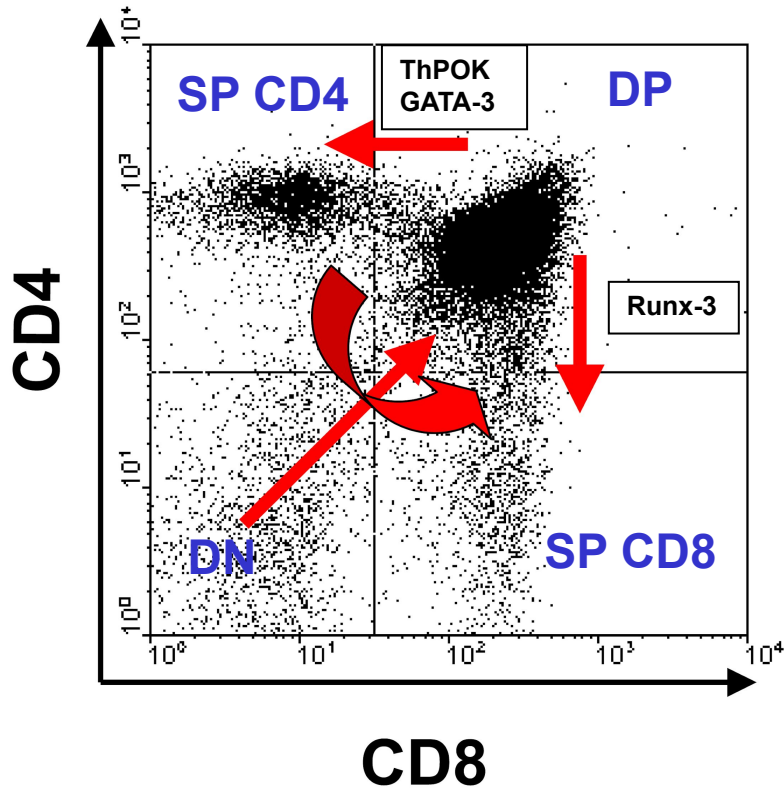


Лимфатические узлы

Селезенка

Тимус

Коммитирование (детерминация) дифференцировки Т-клеток в тимусе



L. Wang and R. Bosselut, 2009

Незрелые дендритные клетки поглощают антиген в тканях

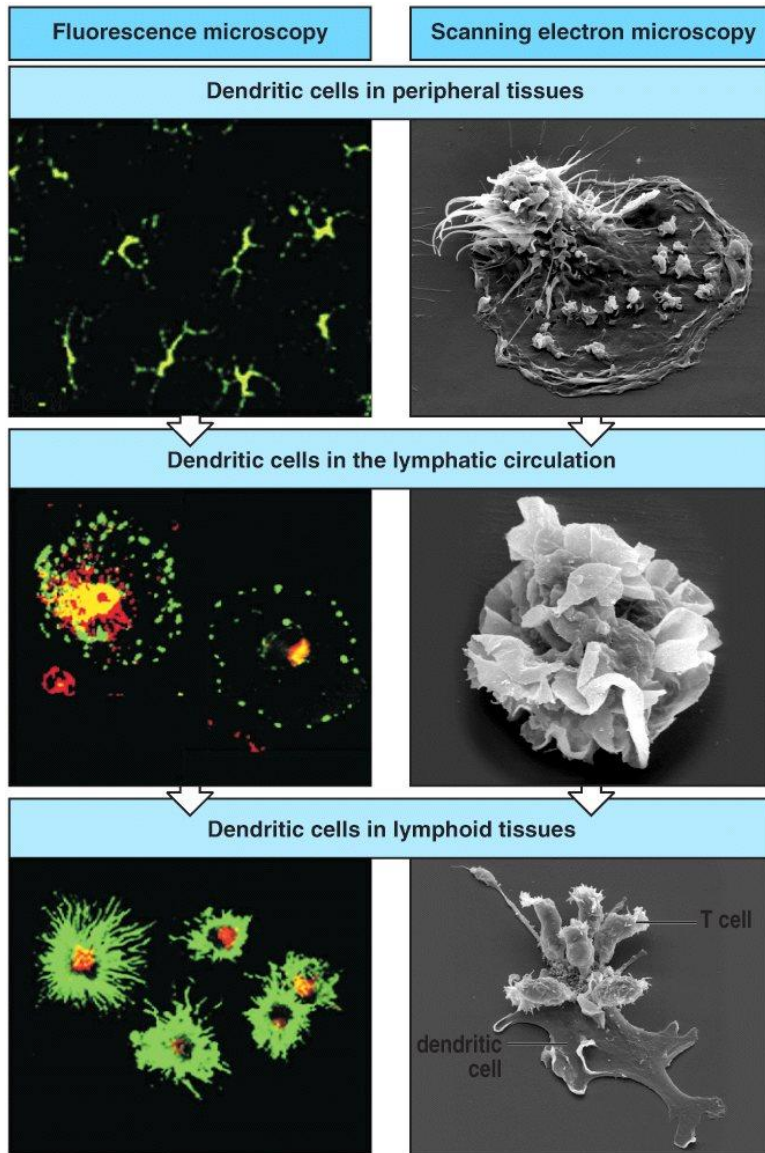


Figure 8-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Различные антигенпрезентирующие клетки локализуются в различных областях лимфатических узлов

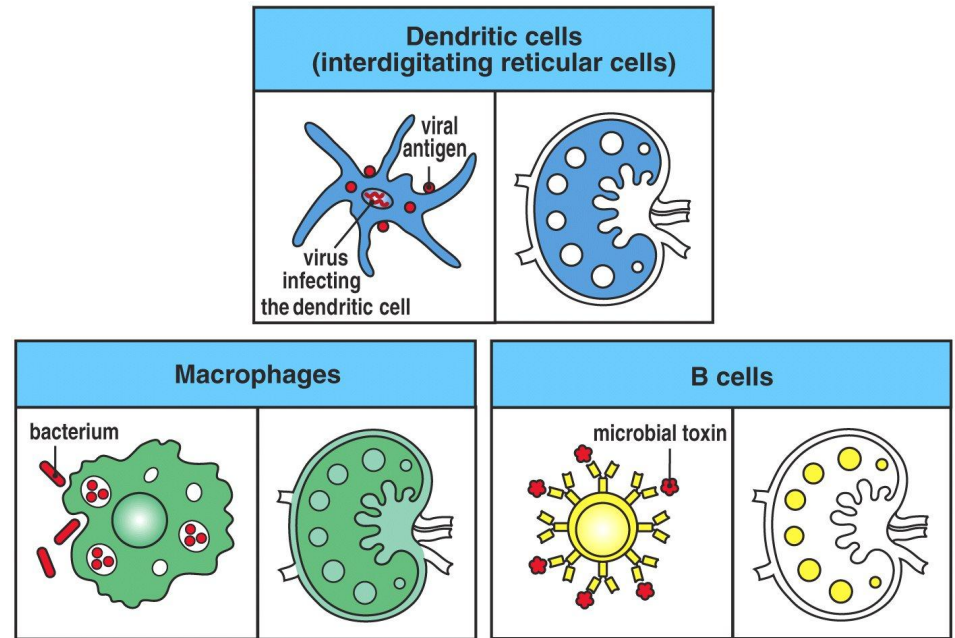


Figure 8-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Наивные Т-лимфоциты реагируют с антигеном в периферических лимфоидных органах, куда попадают через венулы, выстланные высоким эндотелием. Активированные остаются в узле, а не встретившие антиген возвращаются в рециркуляцию.

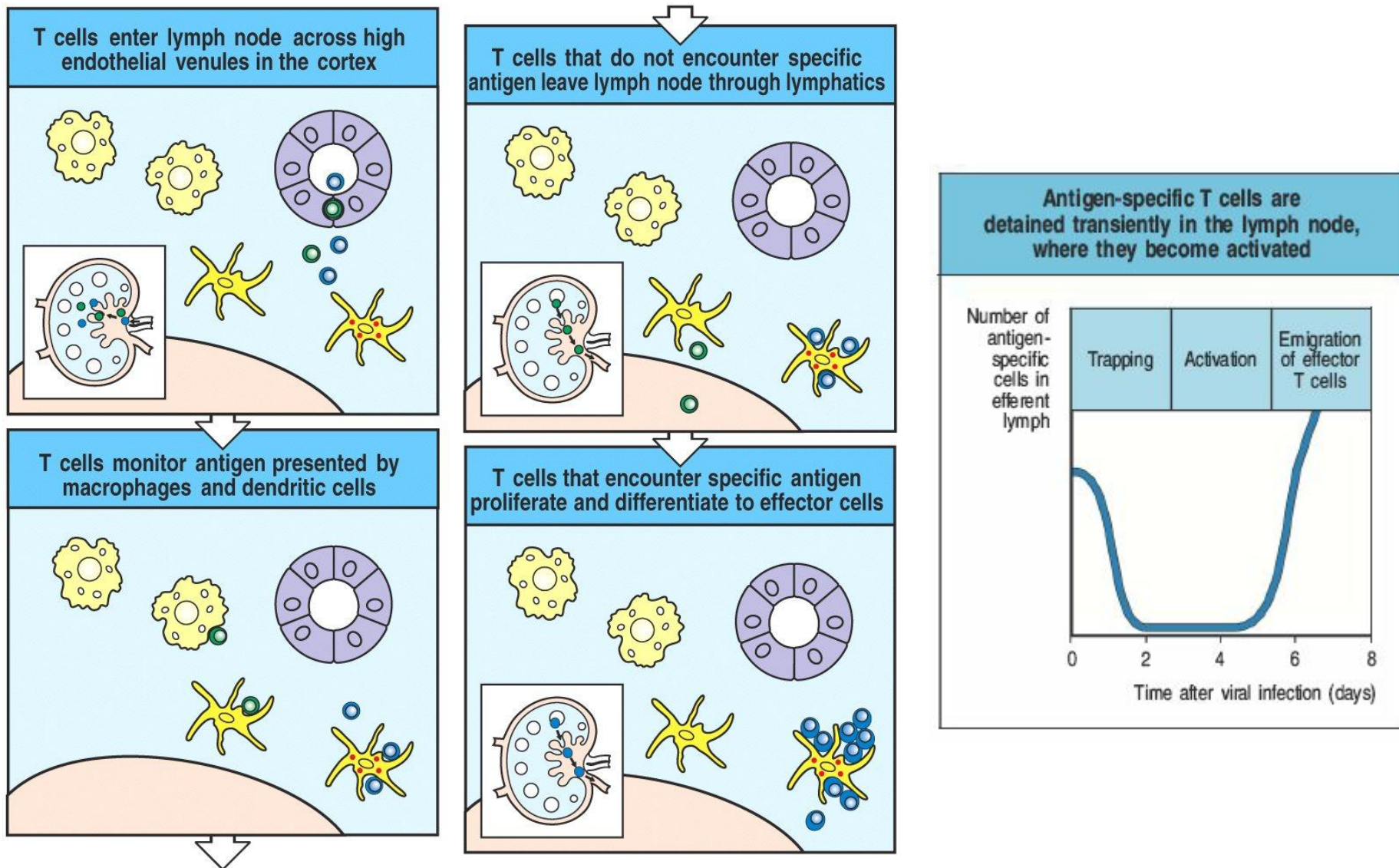
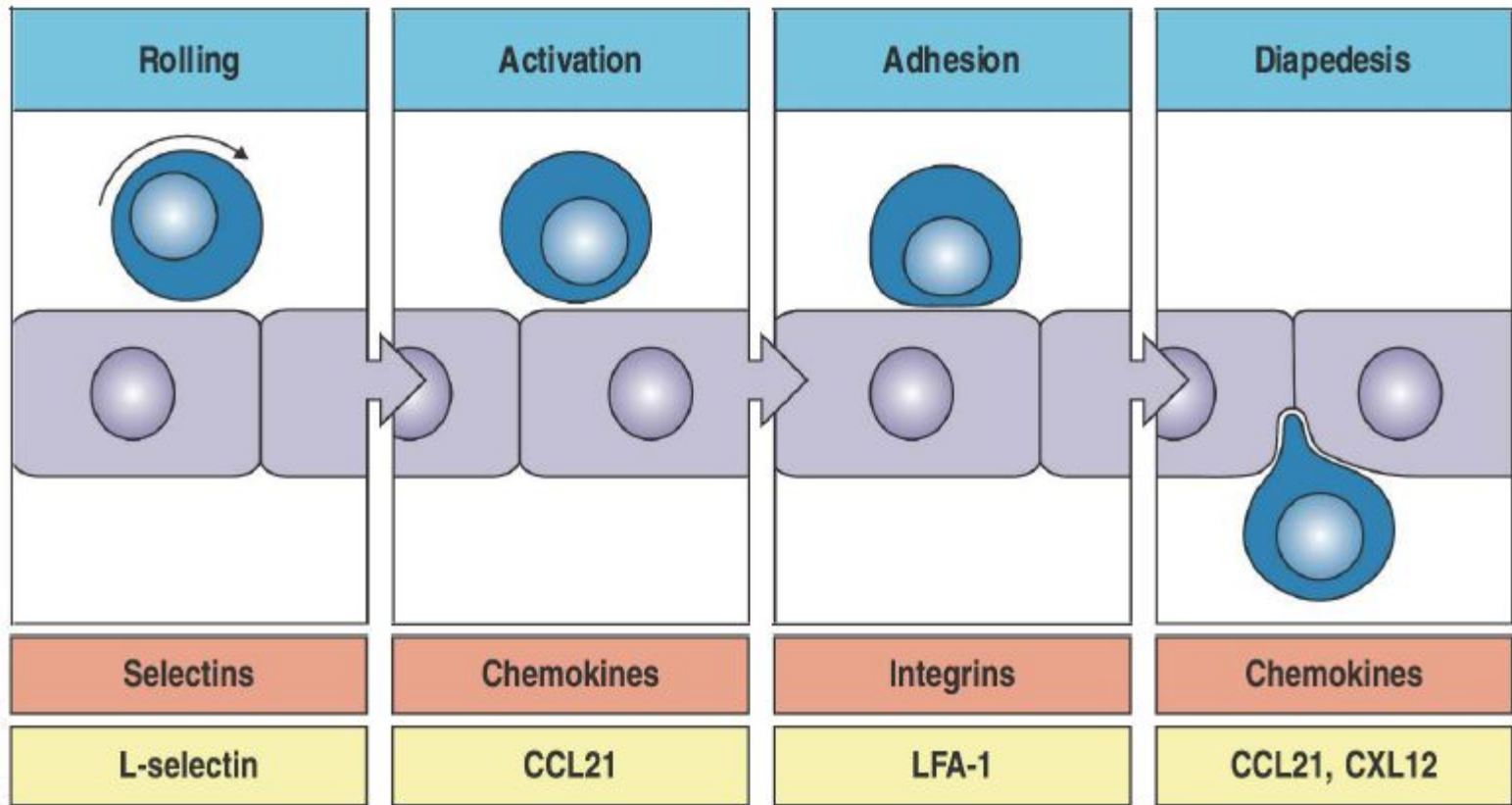


Figure 8-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Хоминг наивных лимфоцитов в лимфоидные ткани направляют L-селектин и муциноподобные адрессины сосудов

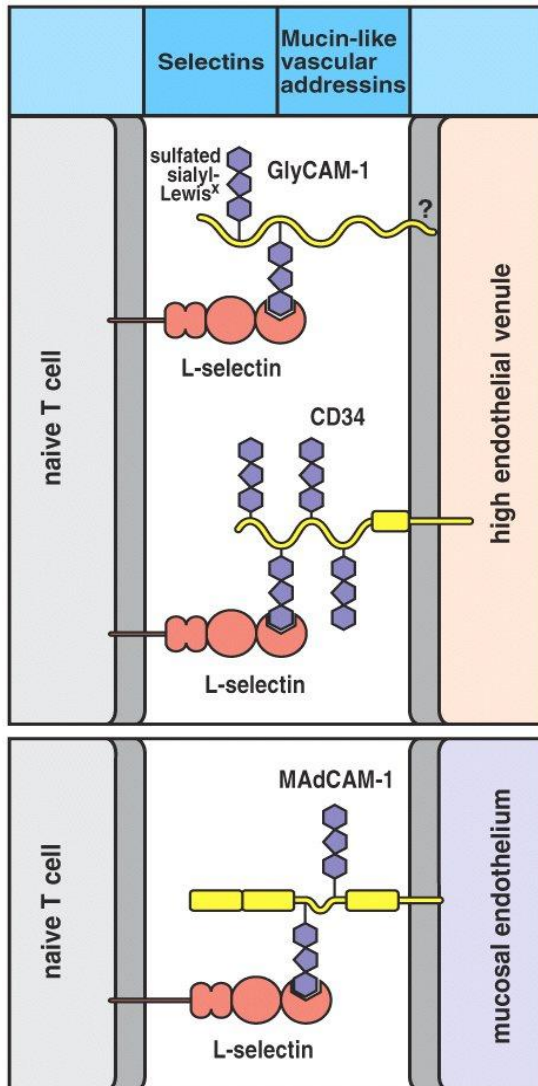


Figure 8-5 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Интегрины играют важную роль в адгезии Т-лимфоцитов

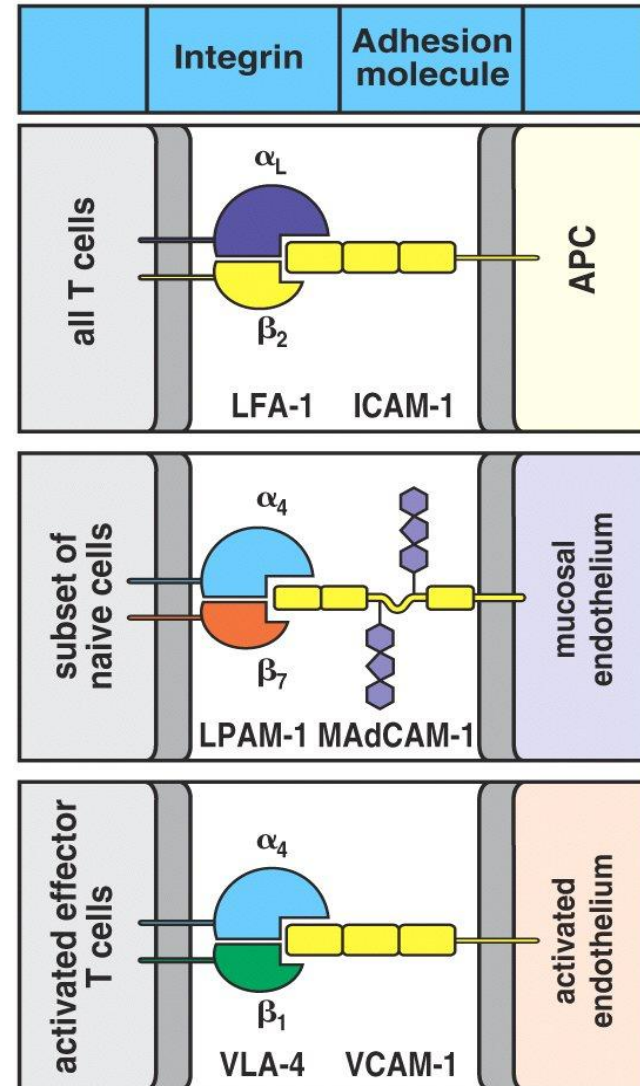


Figure 8-6 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Молекулы клеточной поверхности важные для взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками

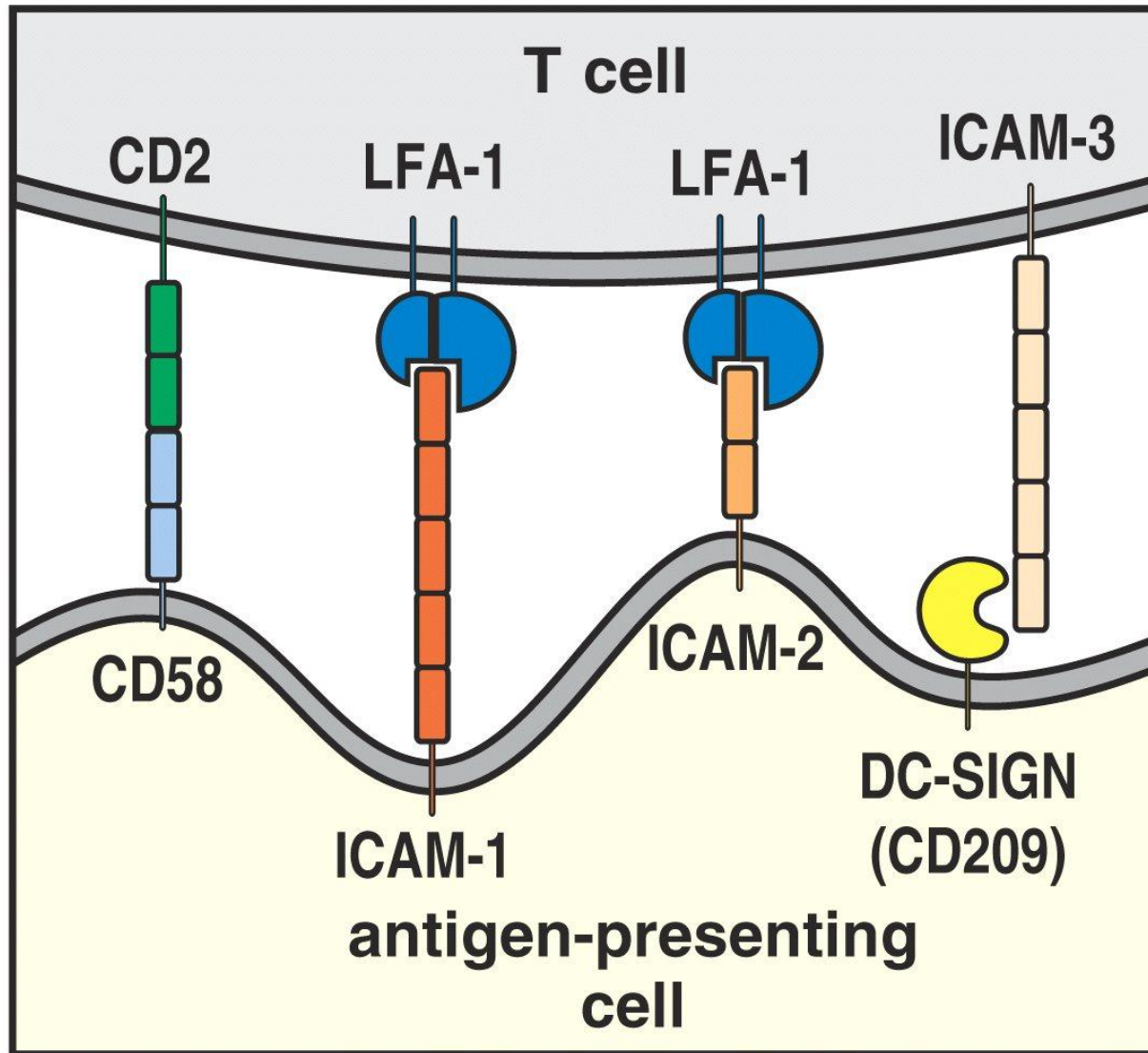


Figure 8-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Транзитное адгезивное взаимодействие с АПК стабилизируется в результате антигенной активации Т-лимфоцита

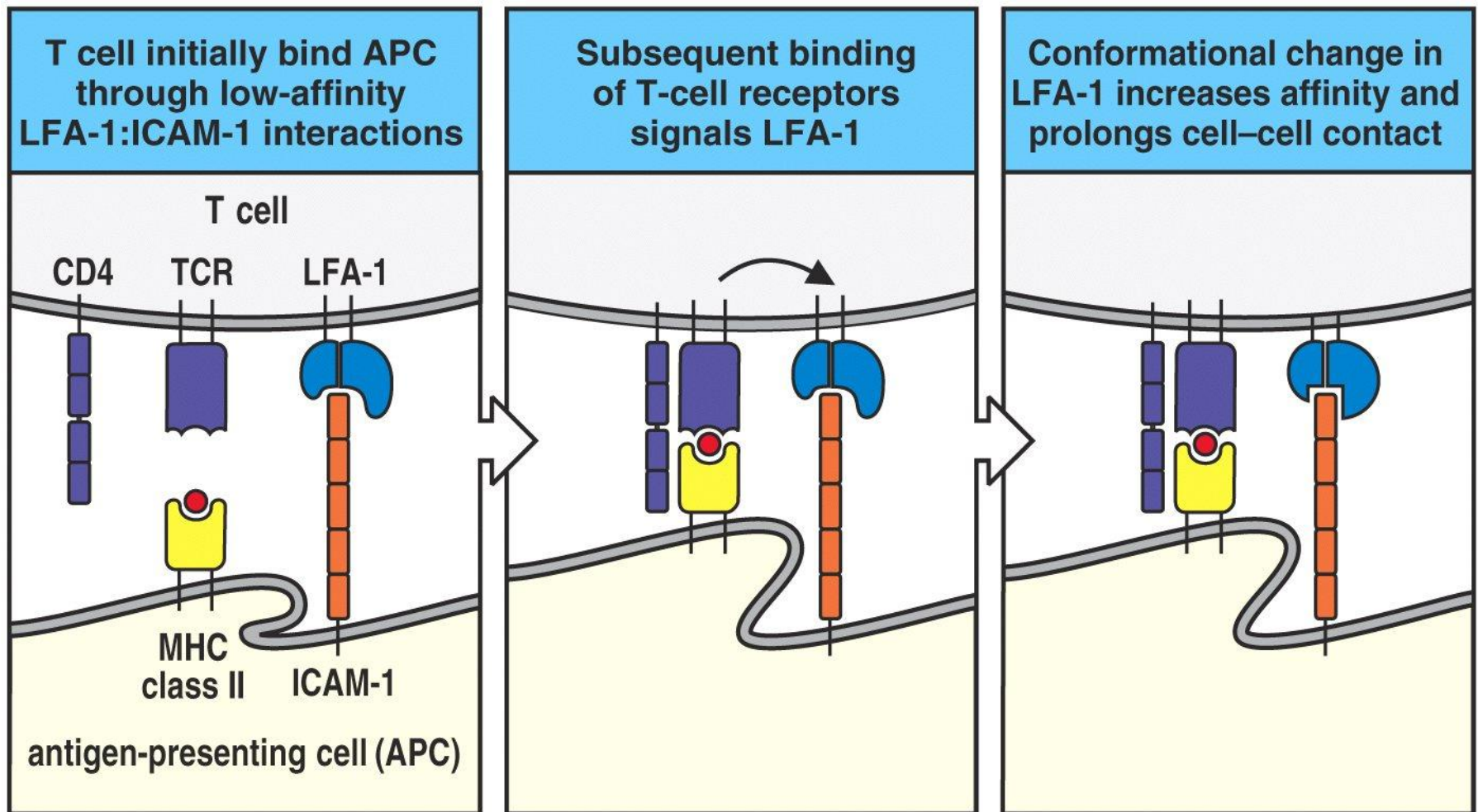
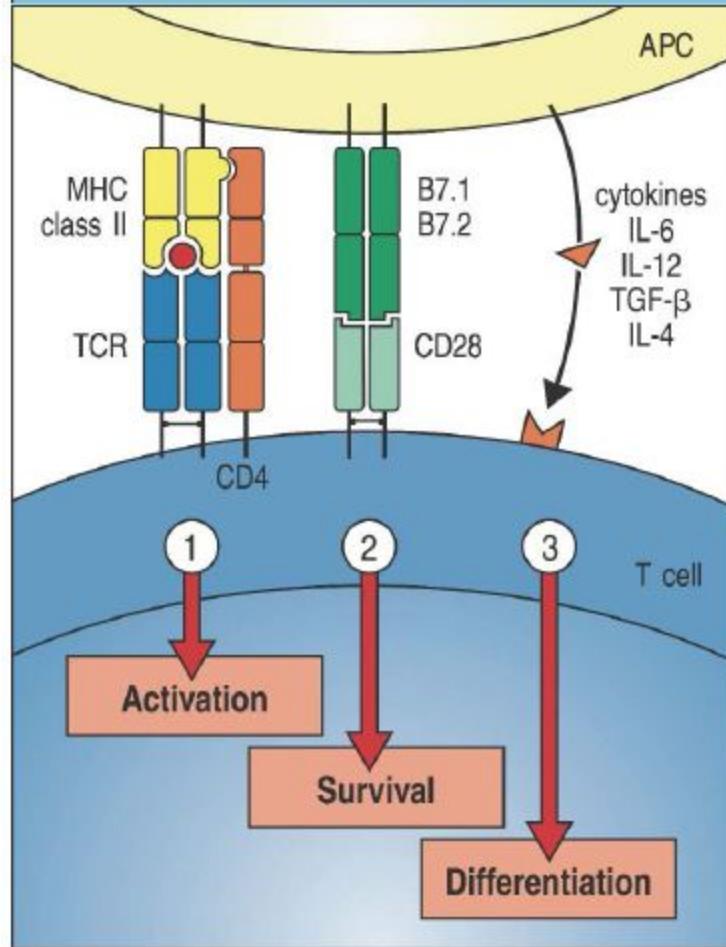
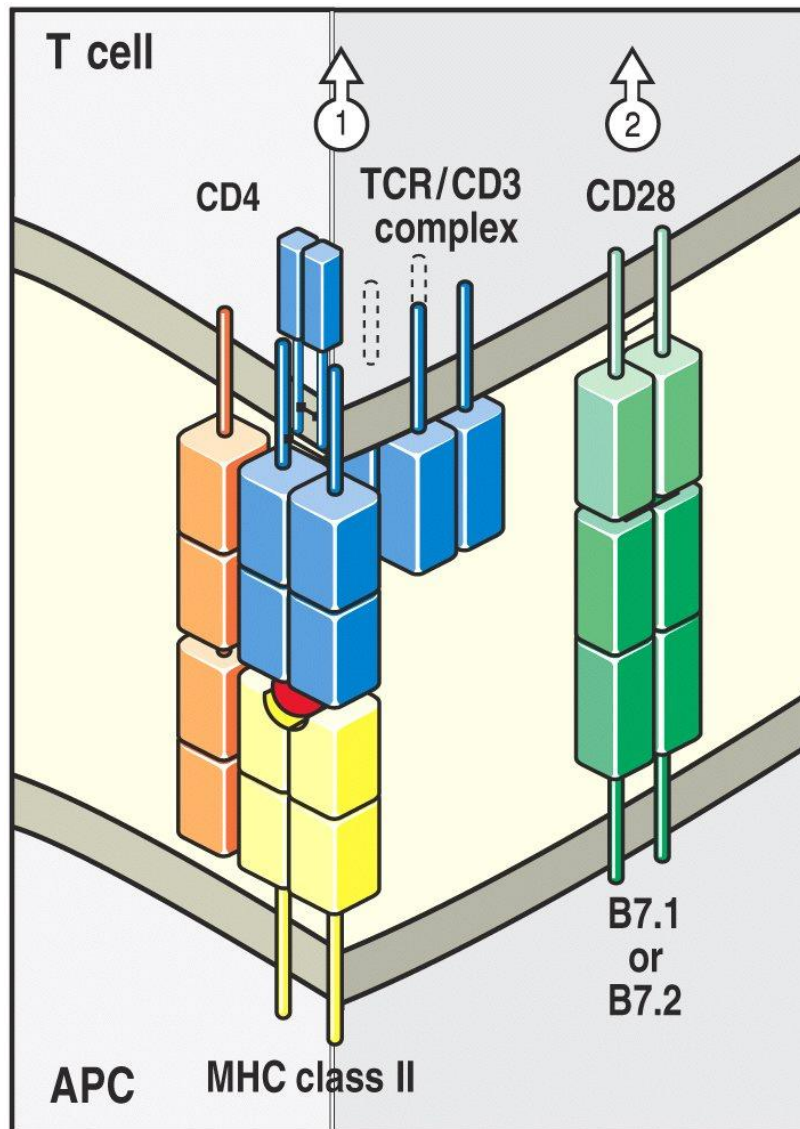


Figure 8-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

APCs deliver three kinds of signals to naive T cells



Главной костимулирующей молекулой на АПК является В7, который связывается с молекулой CD28 Т-лимфоцита



Костимуляторные молекулы:

B7.1 (CD80) или
B7.2 (CD86)/CD28

CD40/CD40L(CD154)

4-1BBL/4-1BB(CD137)

LICOS/ICOS

Через несколько часов после активации на Т-лимфоците появляется ингибиторный рецептор - молекула CTLA-4 (CD152), конкурирующая с B7

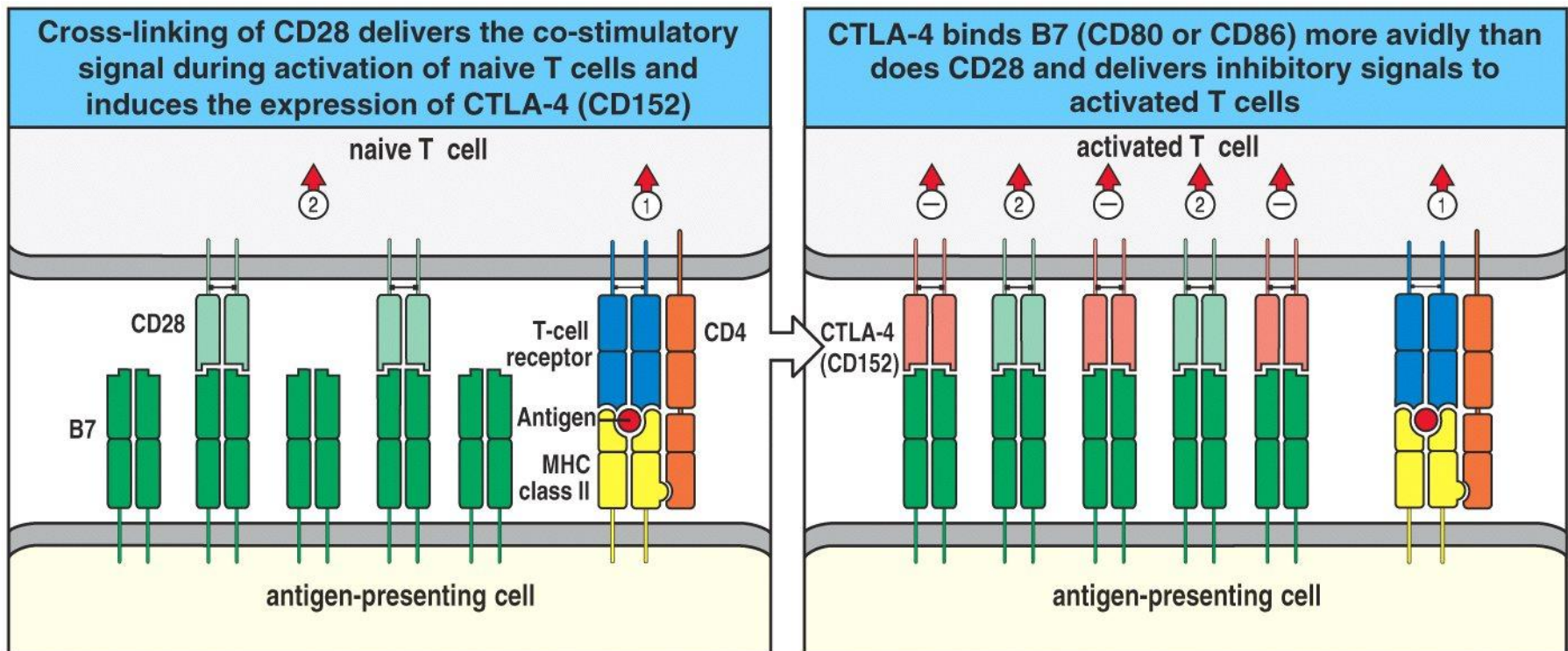


Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активация наивного Т-лимфоцита профессиональной АПК (дендритной клеткой) ведет к индукции CTL, активация в отсутствие костимуляции - к анергии.

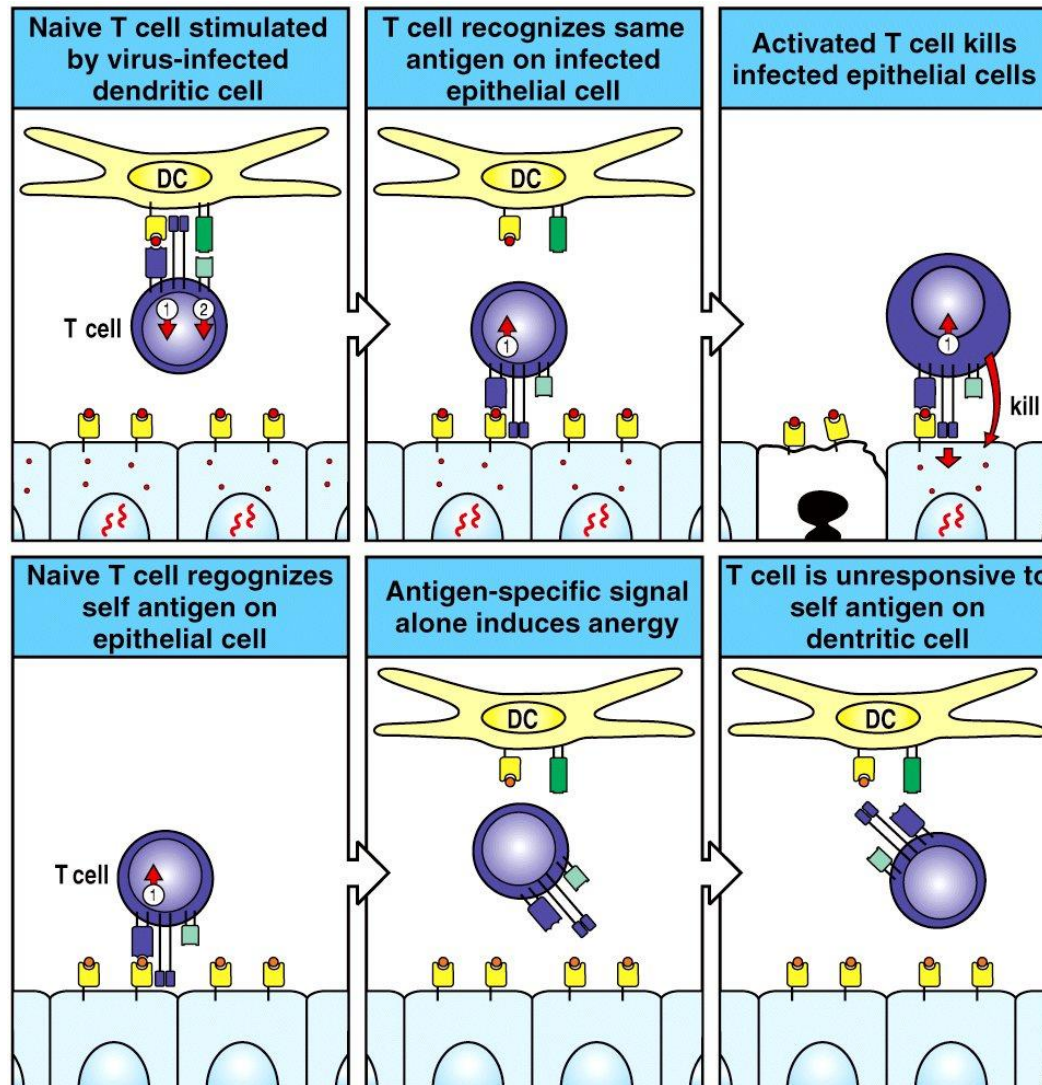
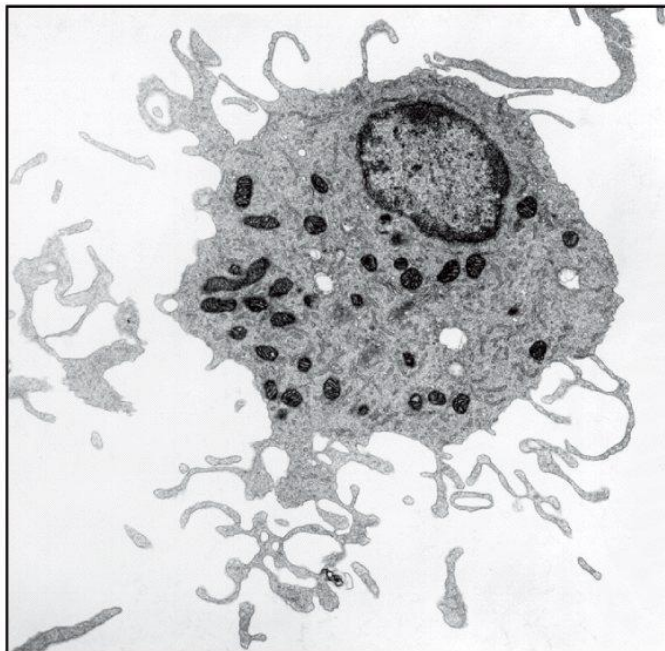
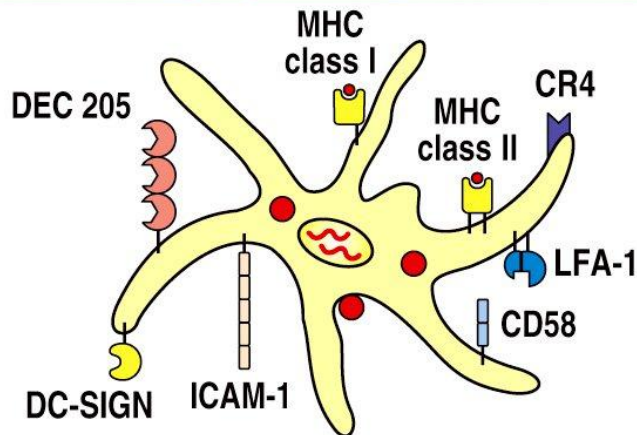
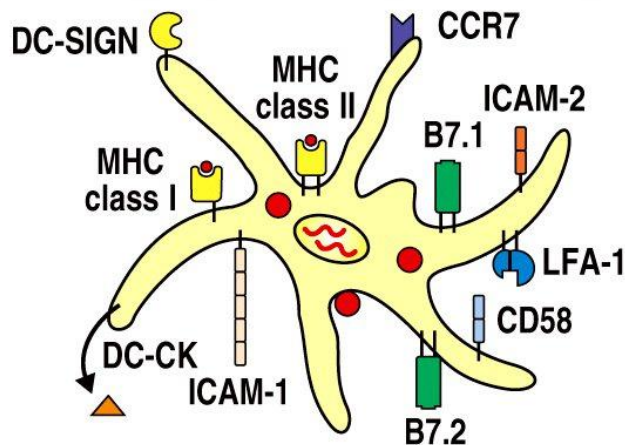


Figure 8-13 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Immature dendritic cells in peripheral tissues

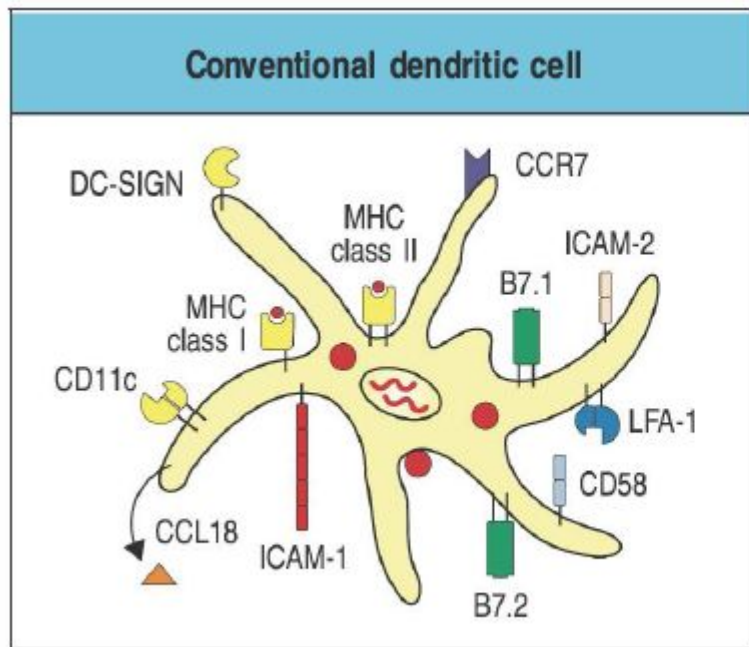


Dendritic cell in lymphoid tissue

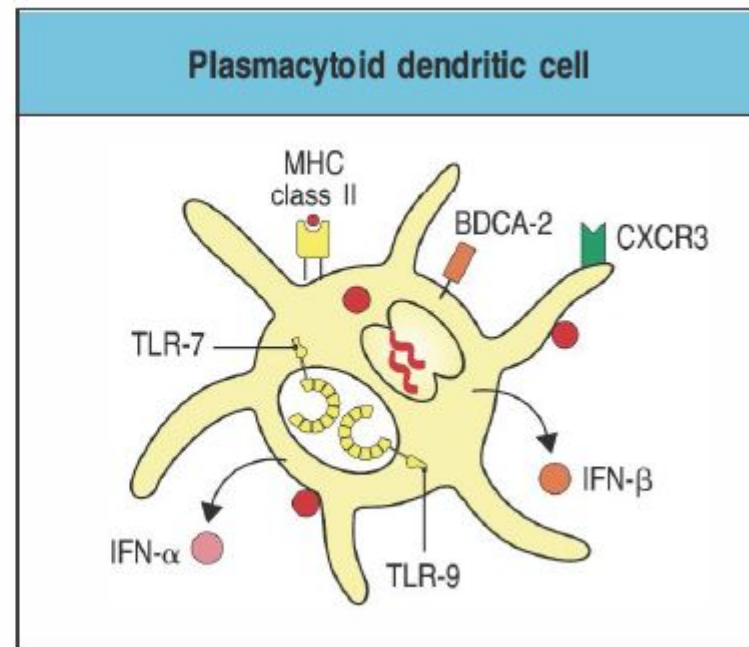


Незрелая дендритная клетка в тканях обладает высокой фагоцитирующей способностью благодаря рецептору DEC 205 и не экспрессирует костимуляторных молекул. Контакт с антигеном приводит к ее созреванию, утрате фагоцитирующей способности, миграции в лимфоидную ткань, экспрессии костимуляторов и молекул клеточной адгезии

Figure 8-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

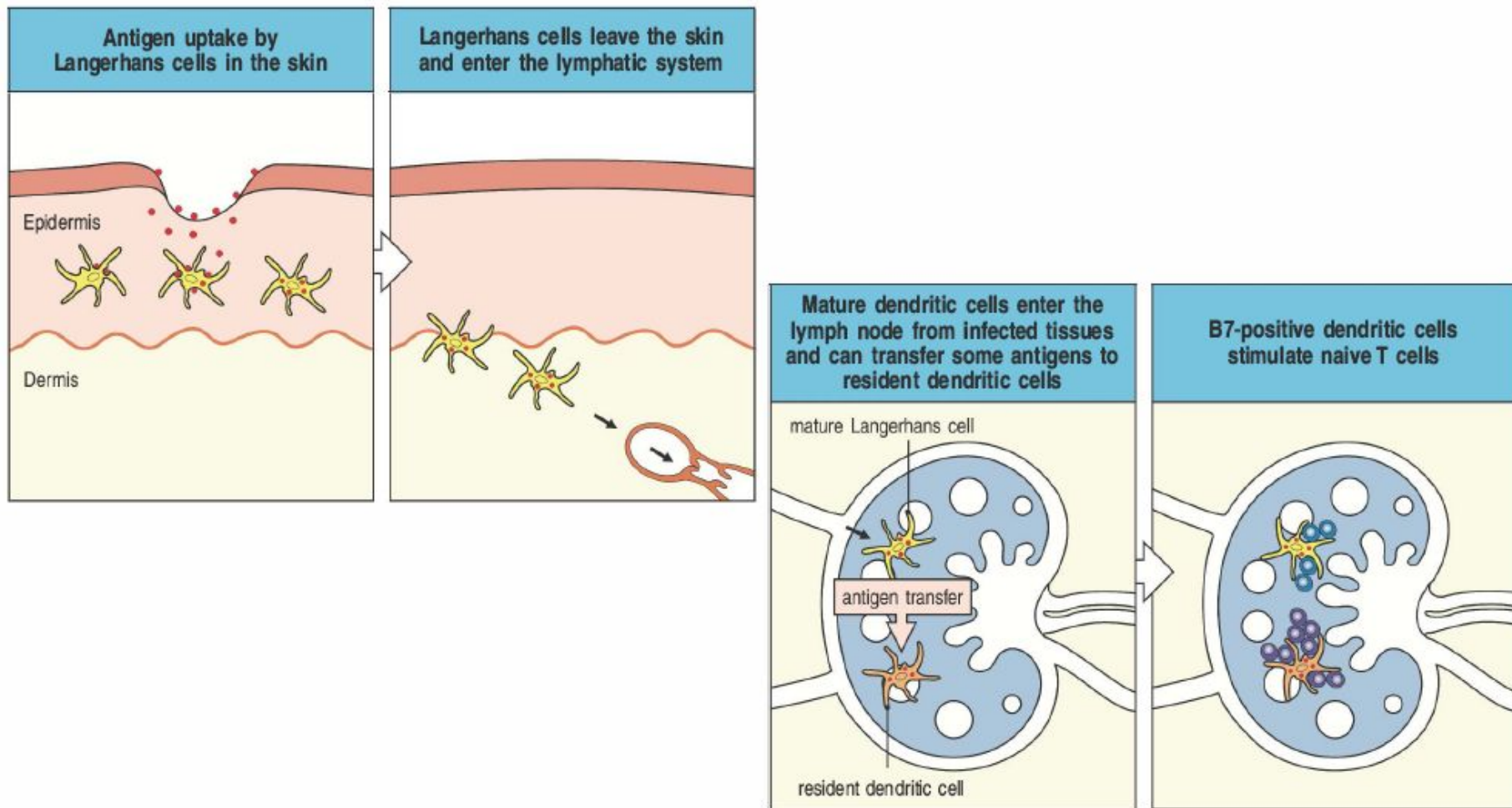


Эффективная активация
Наивных Т-клеток



«Часовые» на пути проникновения
Вирусных инфекций, продуцируют
IFN типа I

Клетки Лангерганса в коже способны захватывать антигены, мигрировать в периферические лимфоидные органы, становиться дендритными клетками, экспрессирующими B7, и презентировать чужеродные антигены Т-лимфоцитам.



Некоторые микробные продукты могут индуцировать костимуляторную активность макрофагов и способствовать ответу на белковые антигены небактериальной природы. - Адьюванты. - Аутоиммунные ответы.

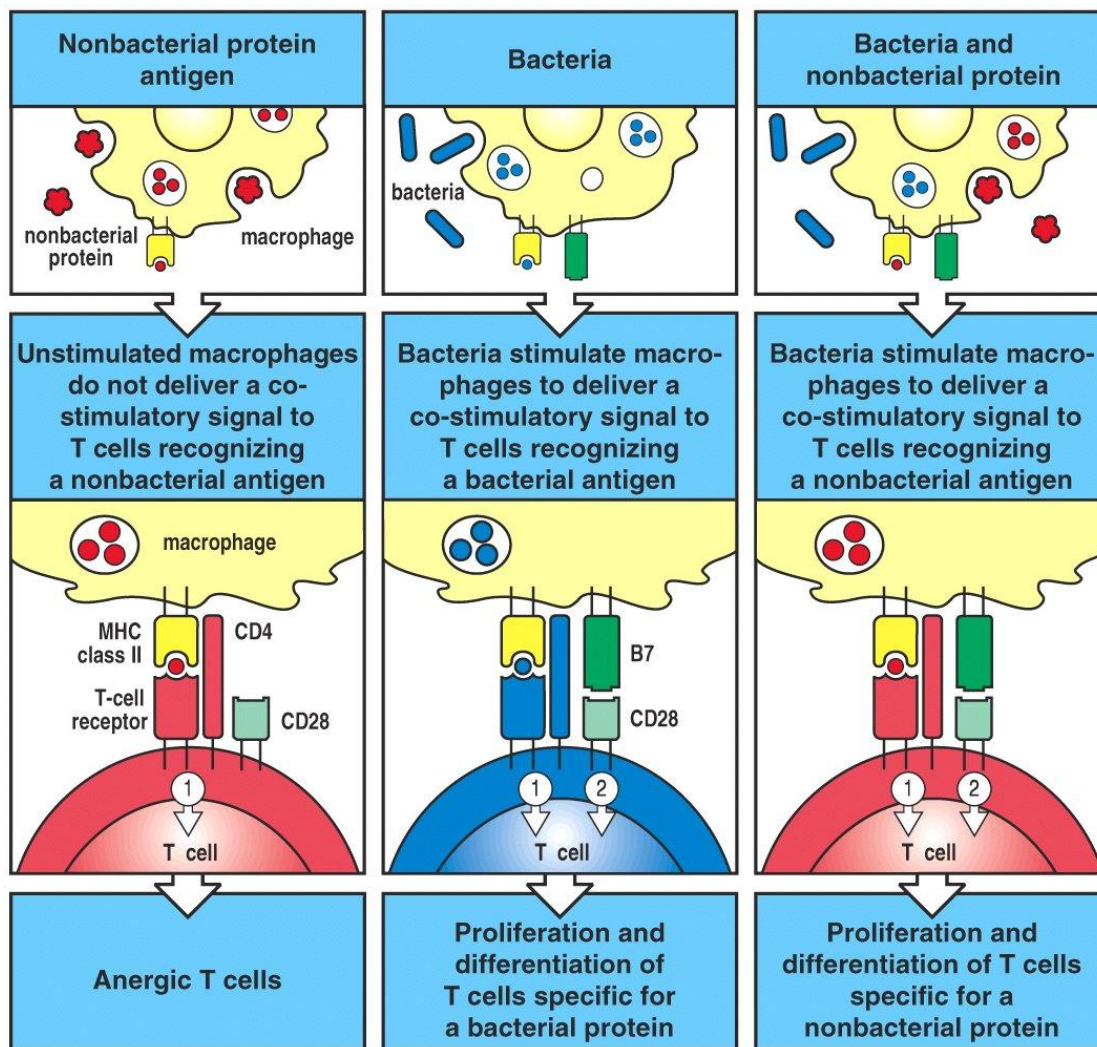


Figure 8-16 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

В-Лимфоциты эффективно презентуют антигены, с которыми связываются их поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы.

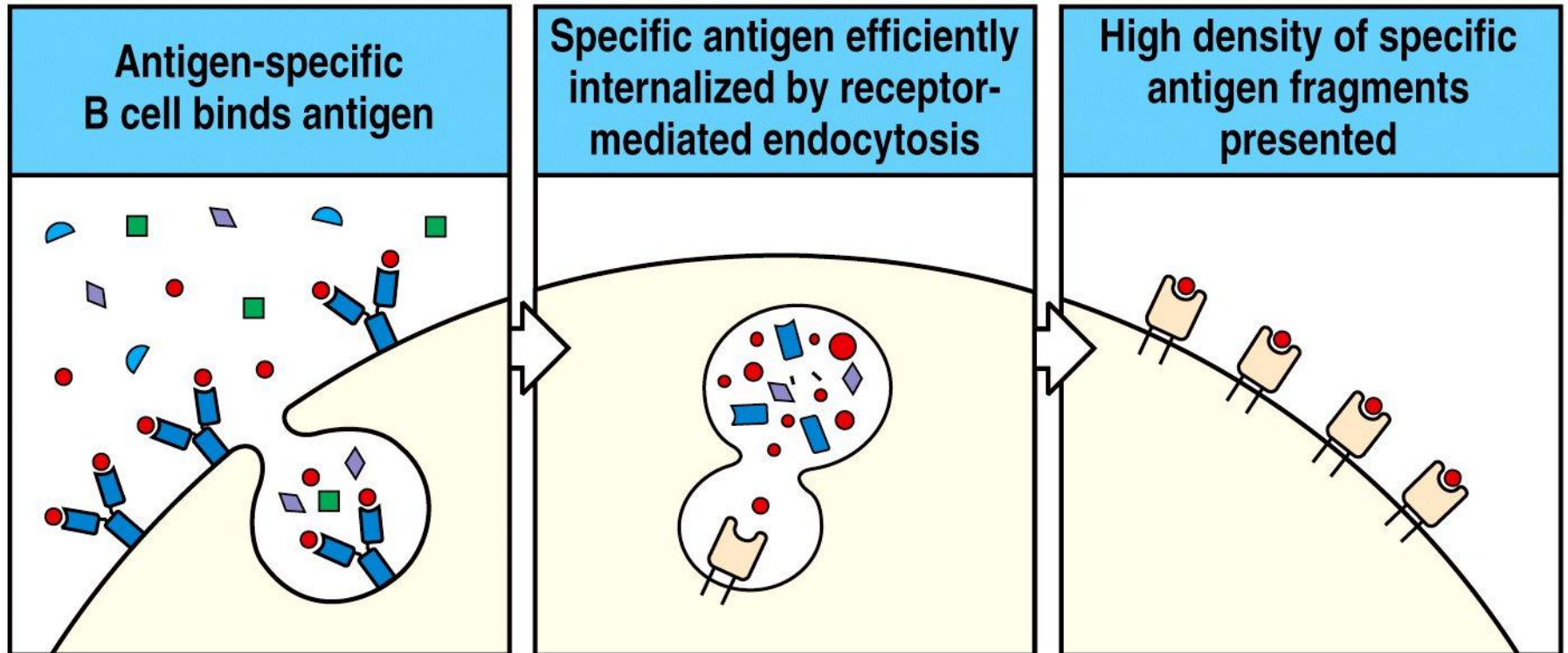


Figure 8-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Свойства различных антигенпрезентирующих клеток.

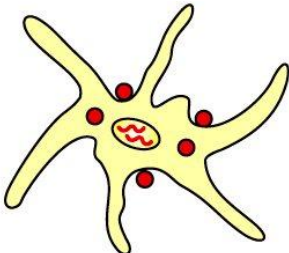
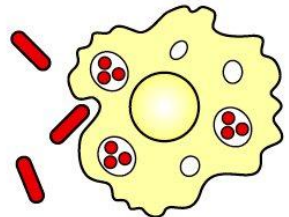
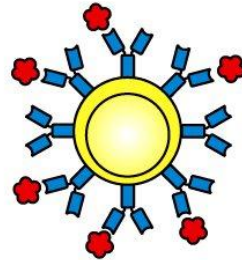
| | Dendritic cells | Macrophages | B cells |
|------------------------|--|--|---|
| |  |  |  |
| Antigen uptake | +++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection | Phagocytosis +++ | Antigen-specific receptor (Ig) ++++ |
| MHC expression | Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues | Inducible by bacteria and cytokines - to +++ | Constitutive Increases on activation +++ to ++++ |
| Co-stimulator delivery | Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++ | Inducible - to +++ | Inducible - to +++ |
| Antigen presented | Peptides Viral antigens Allergens | Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens | Soluble antigens Toxins Viruses |
| Location | Ubiquitous throughout the body | Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities | Lymphoid tissue Peripheral blood |

Figure 8-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Высокоаффинный рецептор к интерлейкину-2, состоящий из 3-х субъединиц, появляется только на активированных Т-лимфоцитах.

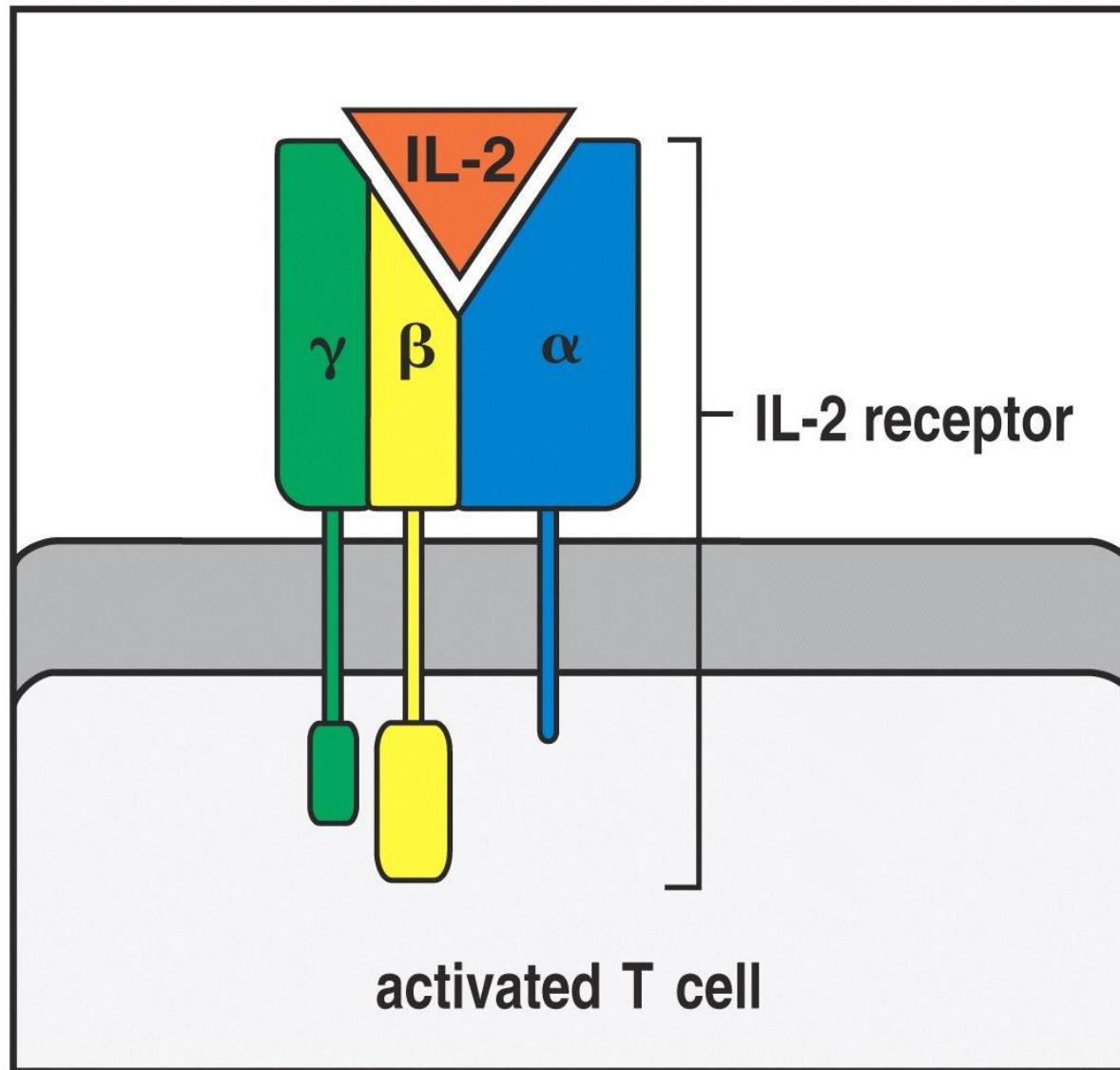


Figure 8-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Покоящиеся Т-лимфоциты экспрессируют только низкоаффинный рецептор IL-2, состоящий из субъединиц β и γ . При активации начинается экспрессия IL-2R α (CD25)

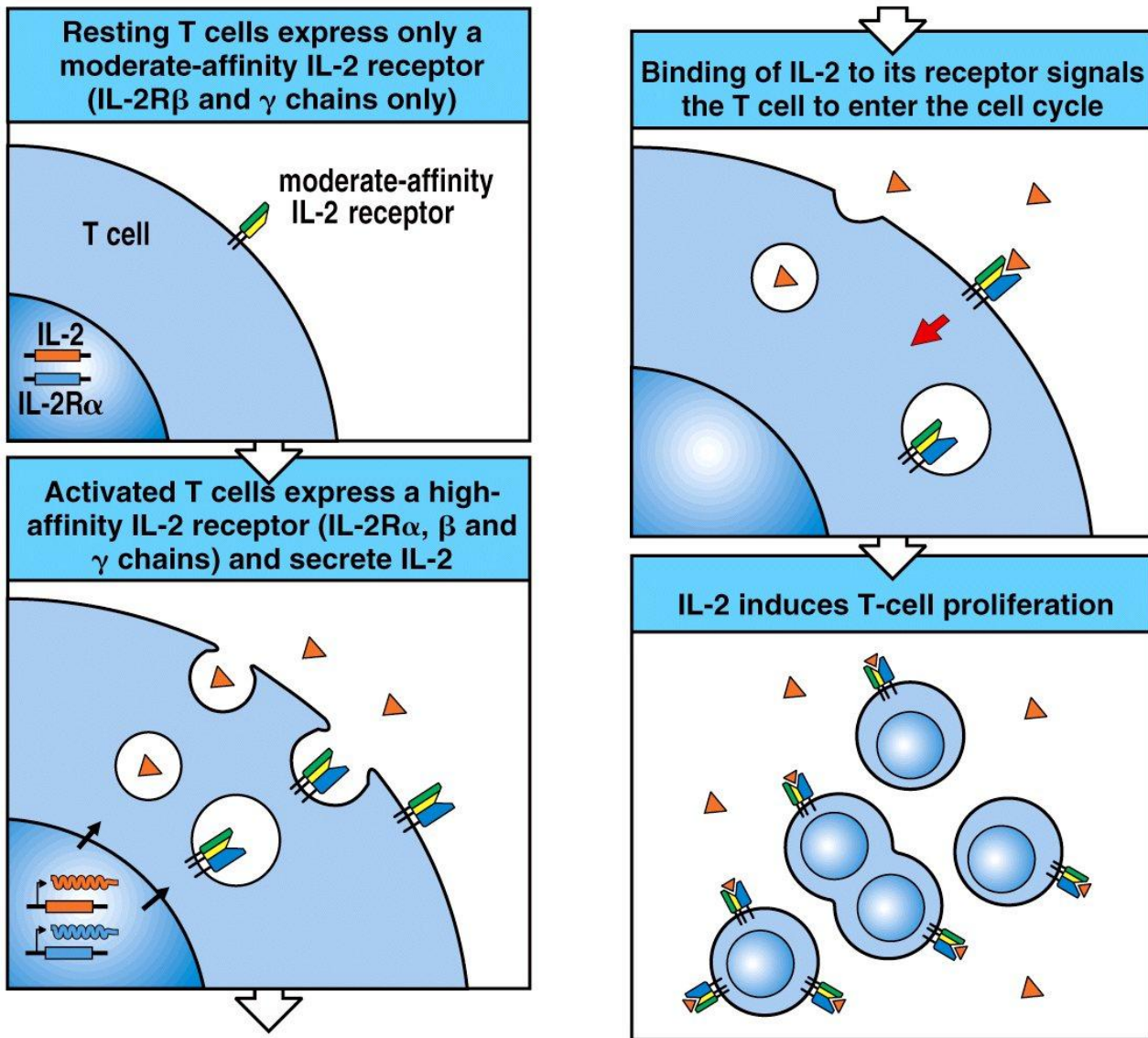
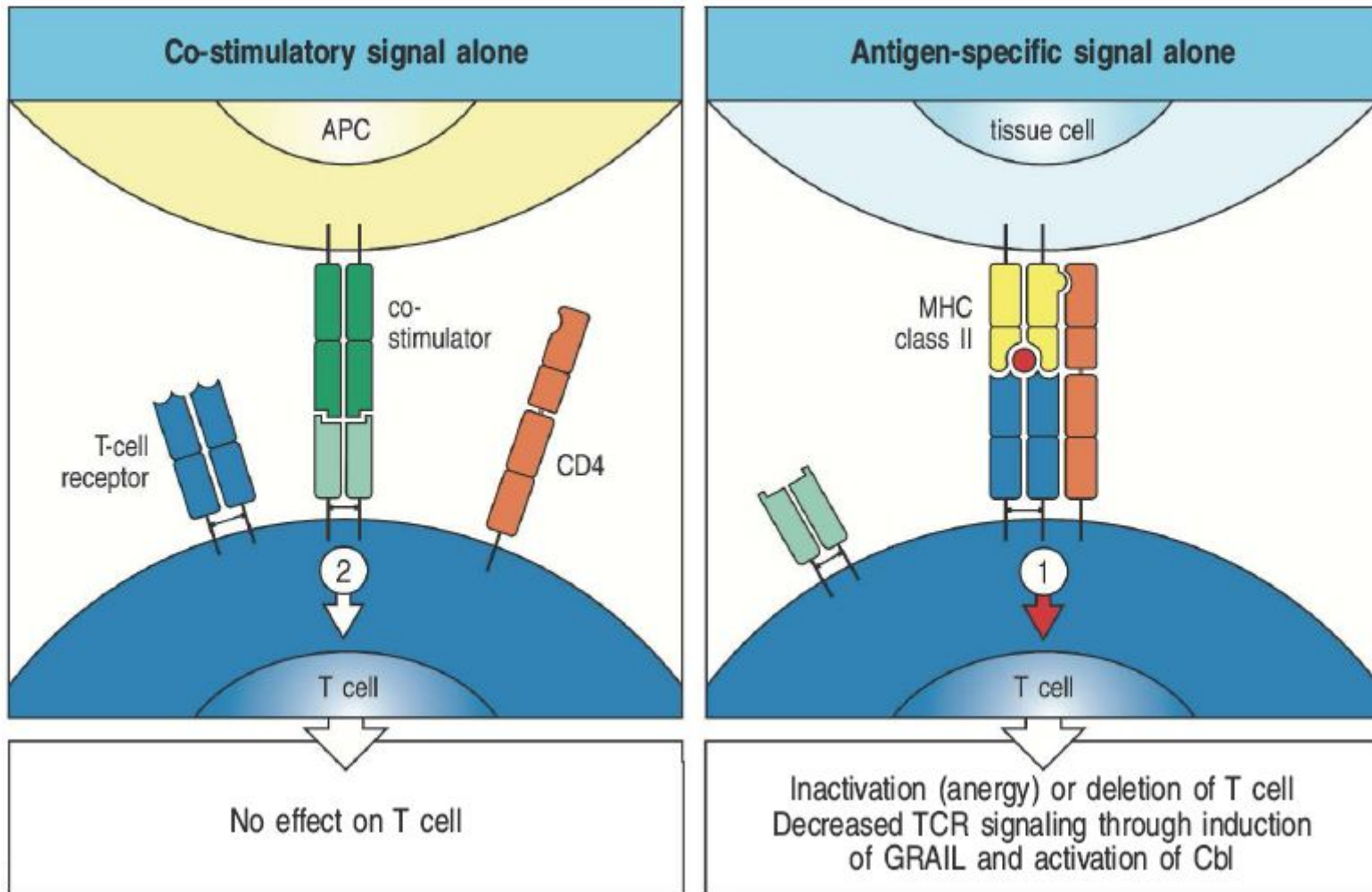


Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Периферическая толерантность к тканевым антигенам является, в частности, результатом распознавания антигена в отсутствие коstimуляции



Убиквитинлигаза GRAIL и E3-лигаза Cbl способствуют деградации CD3 ζ

Пролиферирующие Т-клетки дифференцируются в «армированные» эффекторные клетки, которые не зависят от костимуляции.

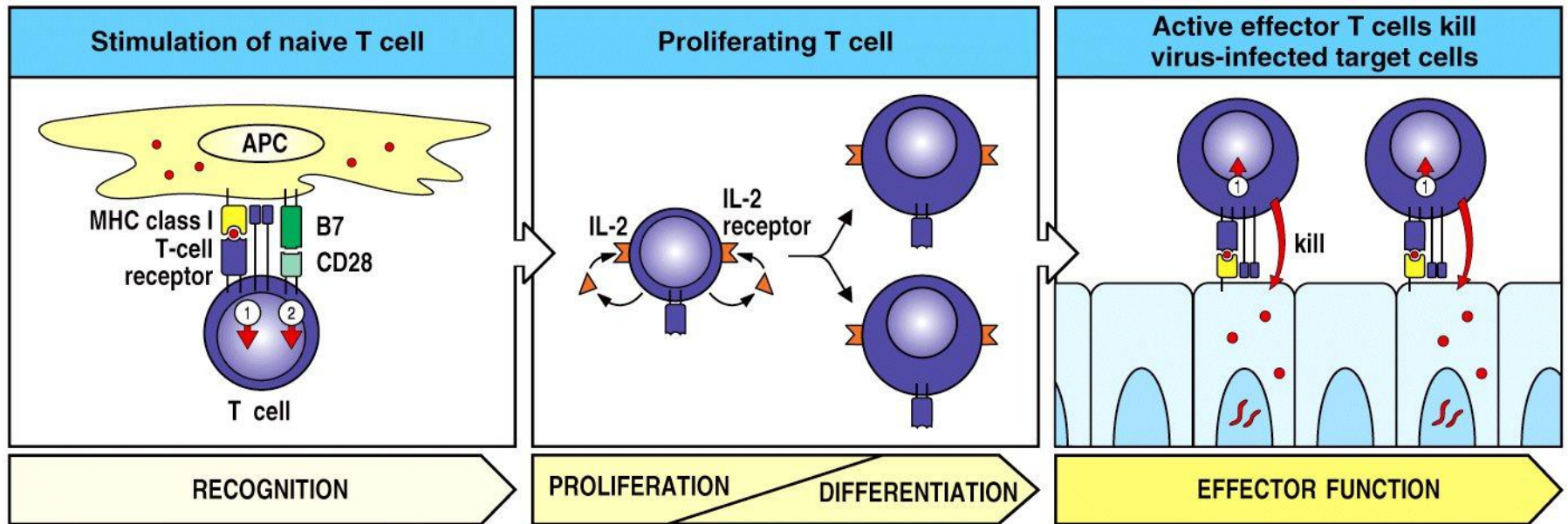


Figure 8-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

При активации Т-клетки меняется экспрессия некоторых поверхностных молекул







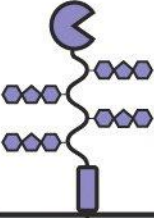



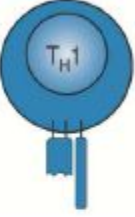
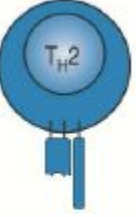

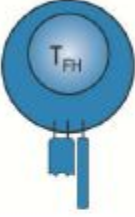

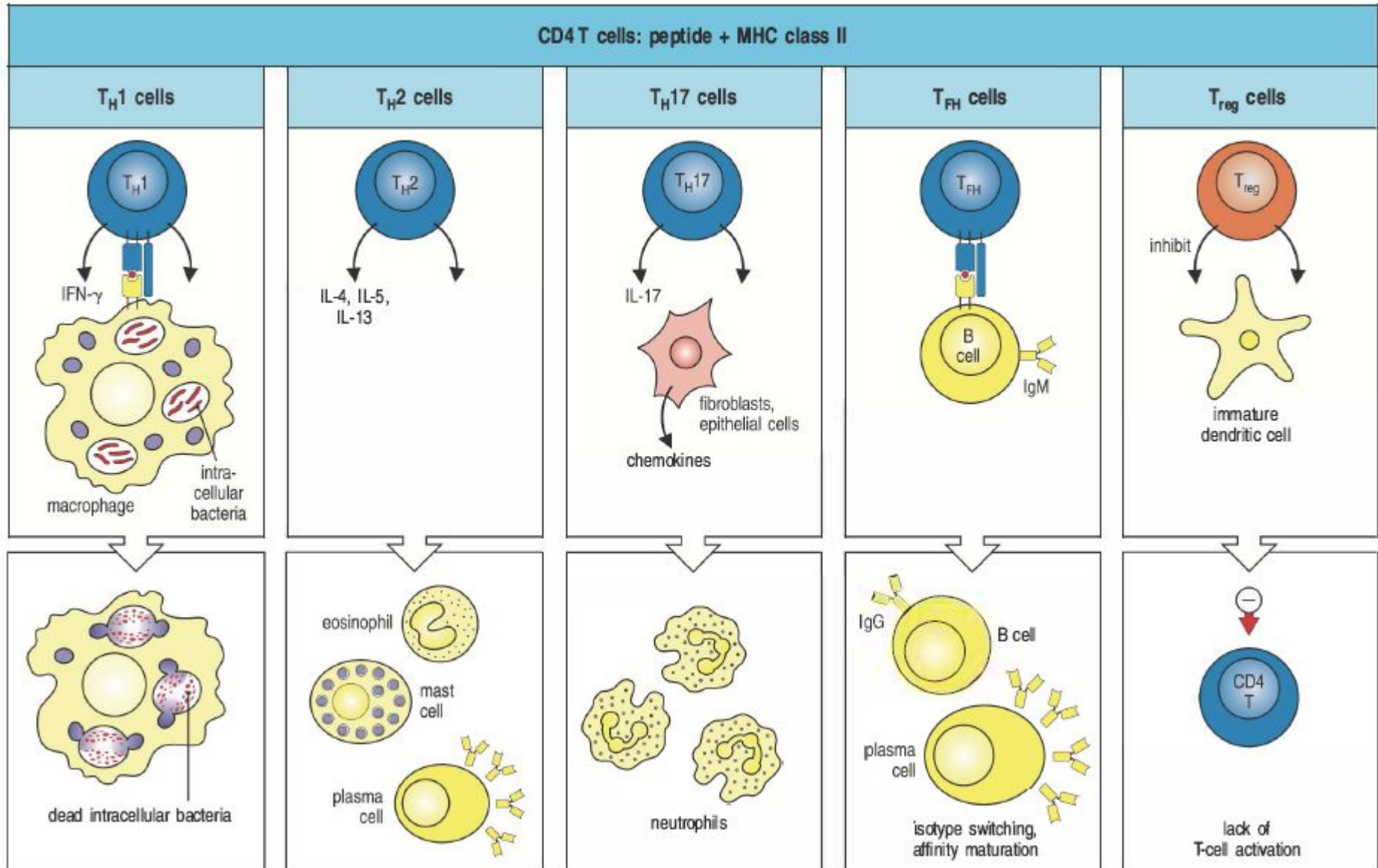
| Cell-surface molecules | | | | | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CD4 T cell | L-selectin | VLA-4 | LFA-1 | CD2 | CD4 | T-cell receptor | CD44 | CD45RA | CD45RO |
| Resting | + | - | + | + | + | + | + | + | - |
| Activated | - | + | ++ | ++ | + | + | ++ | - | + |

Figure 8-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

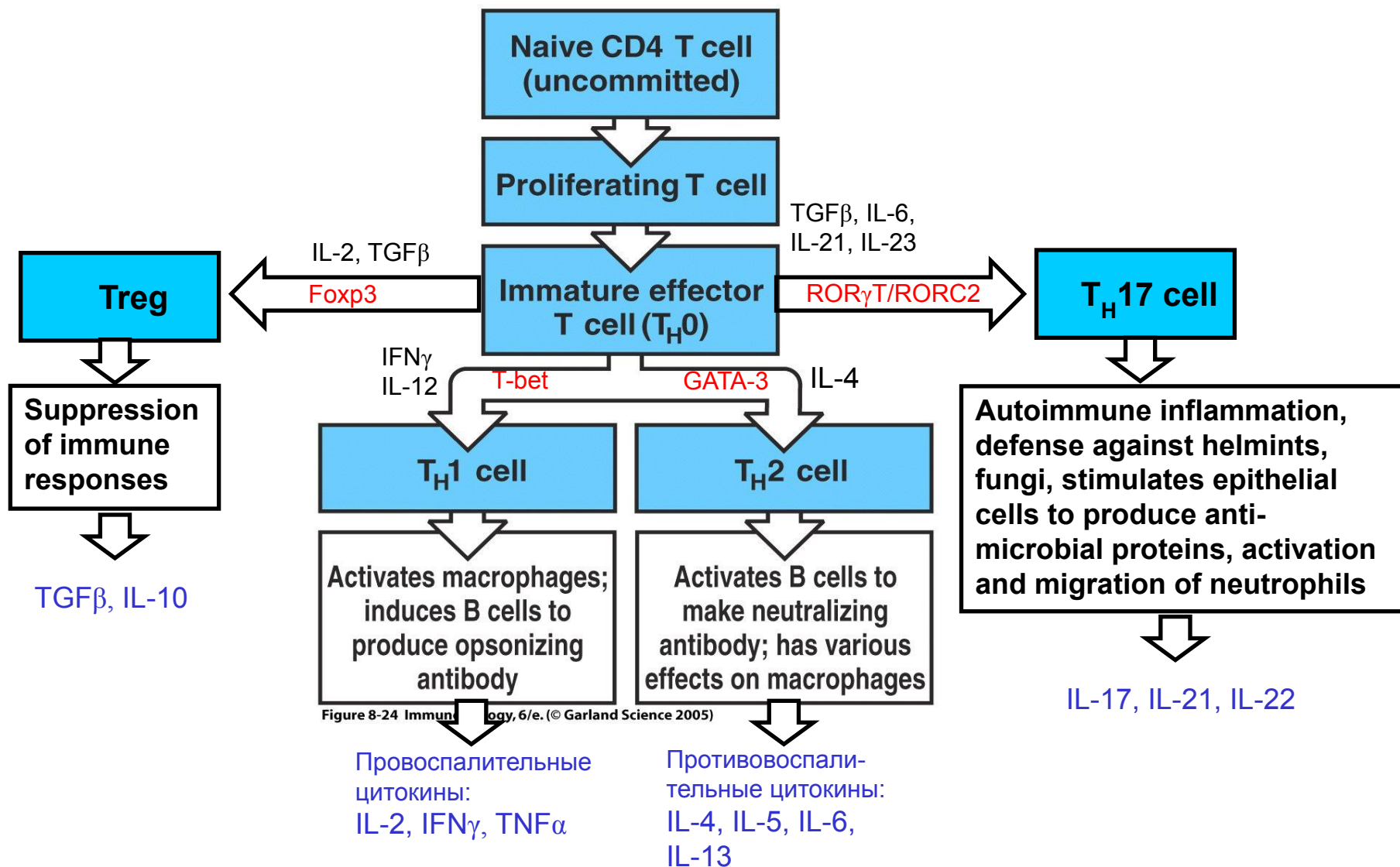
Эффекторные Т-лимфоциты в клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных ответах

| | CD8 cytotoxic T cells | CD4 T _H 1 cells | CD4 T _H 2 cells | CD4 T _H 17 cells | T _{FH} cells | CD4 regulatory T cells (various types) |
|--|---|---|--|---|---|---|
| Types of effector T cell |  |  |  |  |  |  |
| Main functions in adaptive immune response | Kill virus-infected cells | Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production | Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE | Enhance neutrophil response Promote barrier integrity (skin, intestine) | B-cell help Isotype switching Antibody production | Suppress T-cell responses |
| Pathogens targeted | Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria | Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>) Extracellular bacteria | Helminth parasites | <i>Klebsiella pneumoniae</i> Fungi (<i>Candida albicans</i>) | All types | |

Новая классификация Т-хелперов CD4

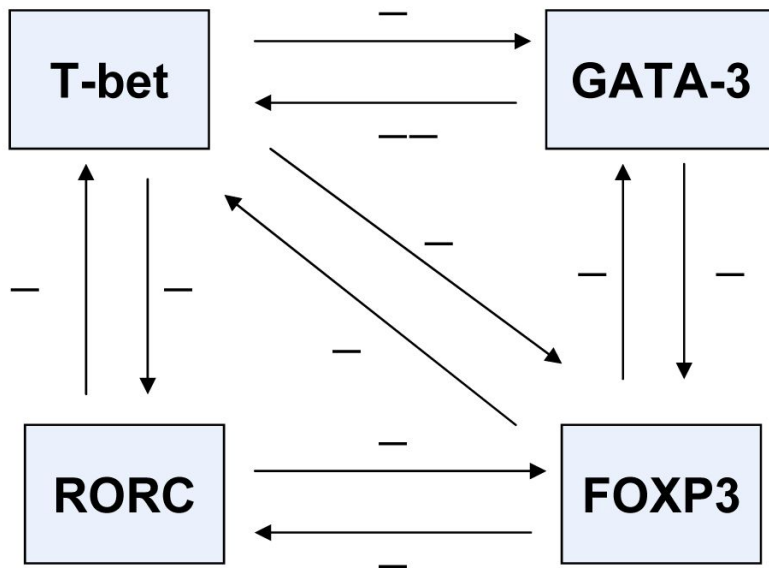


Дифференцировка в Th1 или в Th2 определяет, какой тип иммунитета будет преобладать - клеточный или гуморальный. Иммунная девиация - сдвиг ответа в сторону Th2 (важна в поддержании толерантности матери к плоду).



Взаимоотношения транскрипционных регуляторов дифференцировки Т-хелперов

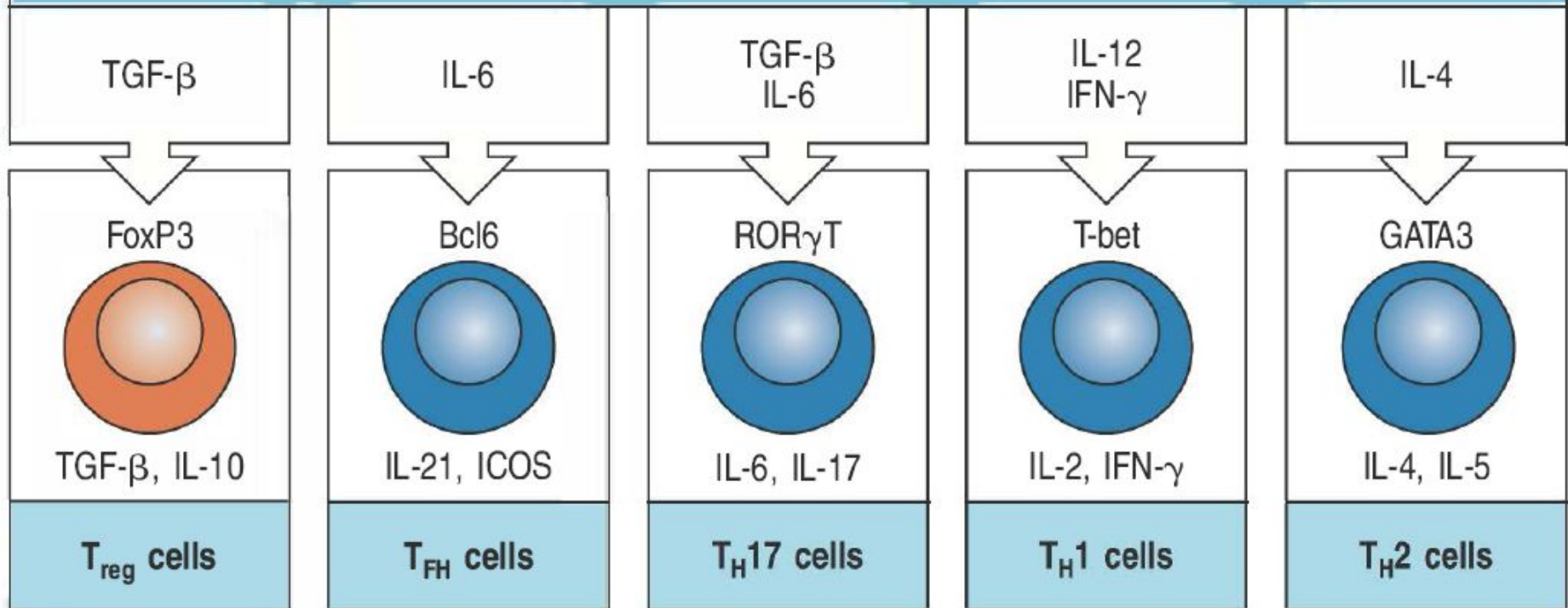
Антагонизм



Взаимное подавление транскрипционных регуляторов Т-хелперов реализуется на двух уровнях: путем подавления экспрессии генов (через действие на регуляторные участки гена) и путем инактивации в результате межбелковых взаимодействий.

(А.А.Ярилин, 2010)

Signal 3 delivered by antigen-presenting cell



Дендритные клетки способны прямо индуцировать клетки CD8 к продукции собственного IL-2

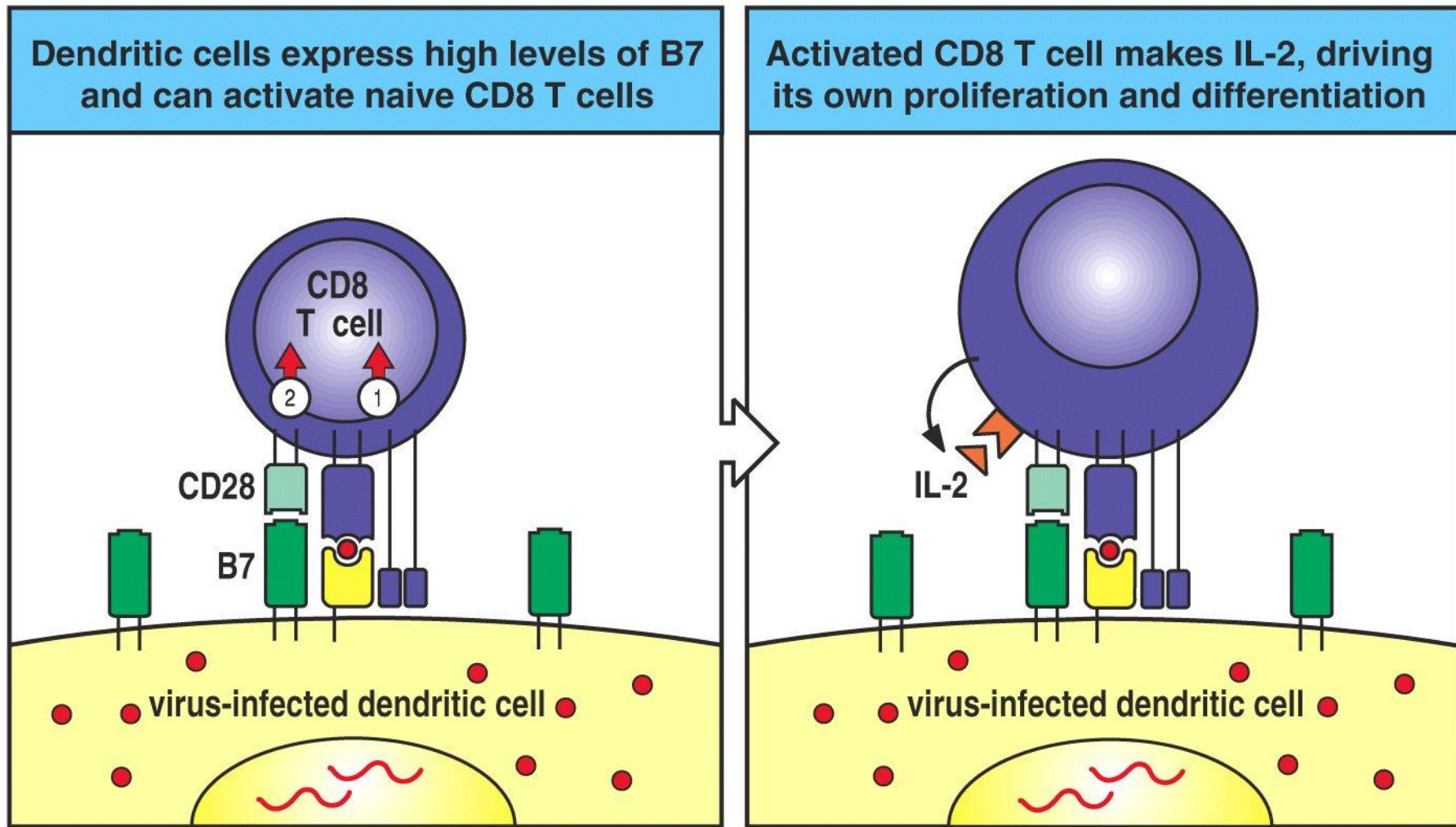
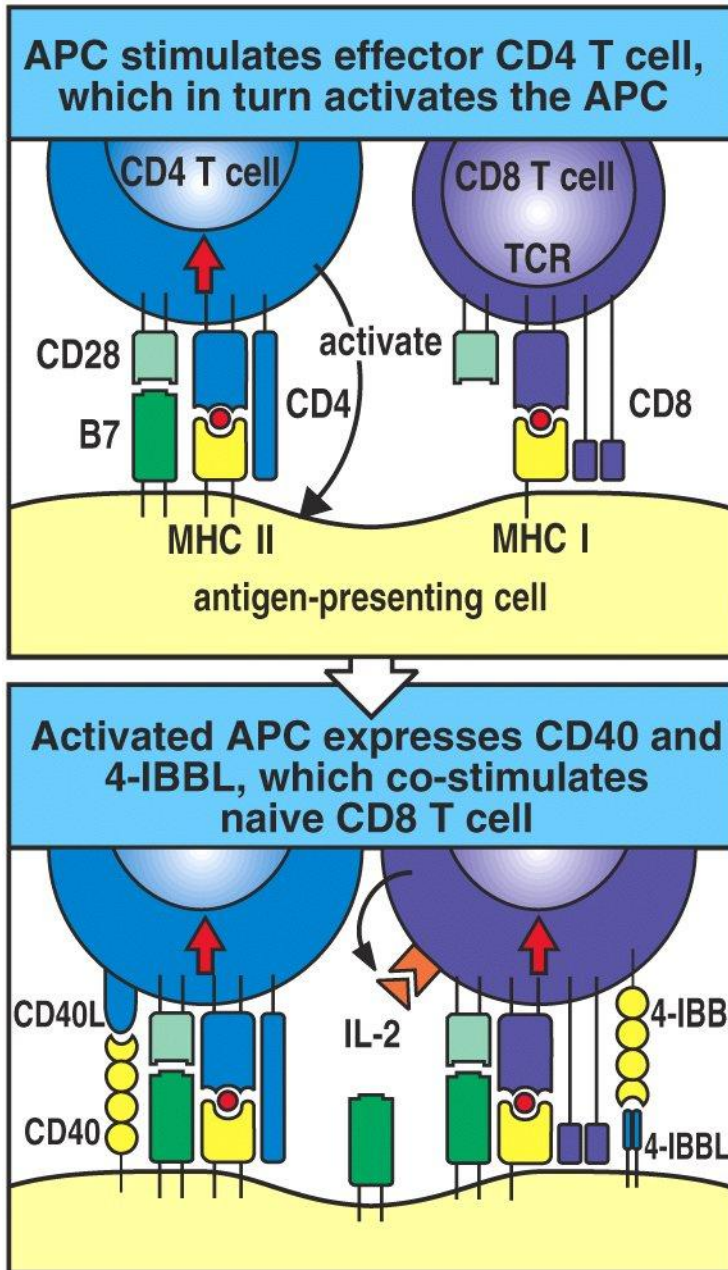


Figure 8-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Ответ на некоторые вирусы требует участия клеток CD4 и целого каскада межклеточных взаимодействий, приводящих к стимуляции АПК и экспрессии ими костимулирующих лигандов - B7, CD40, 4-1BBL, которые, в свою очередь, стимулируют наивные клетки CD8 к пролиферации, продукции IL-2 и его рецептора (RIL-2) и дифференцировке в эффекторные CTLs.

Figure 8-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

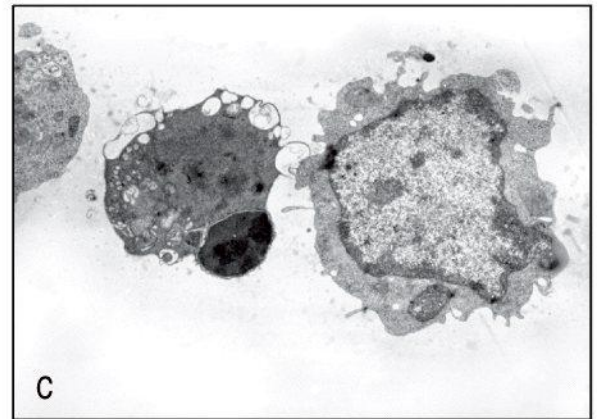
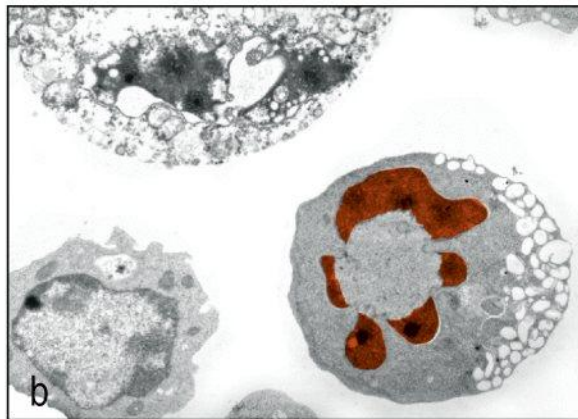
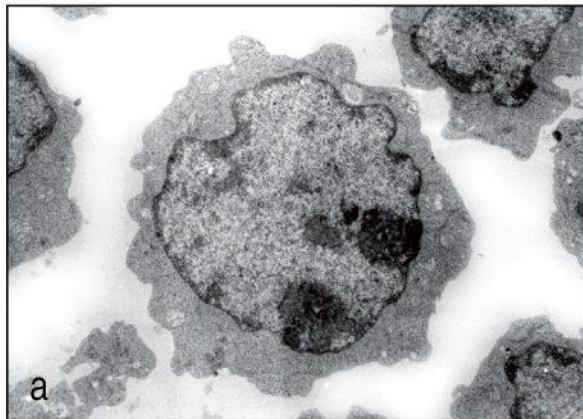
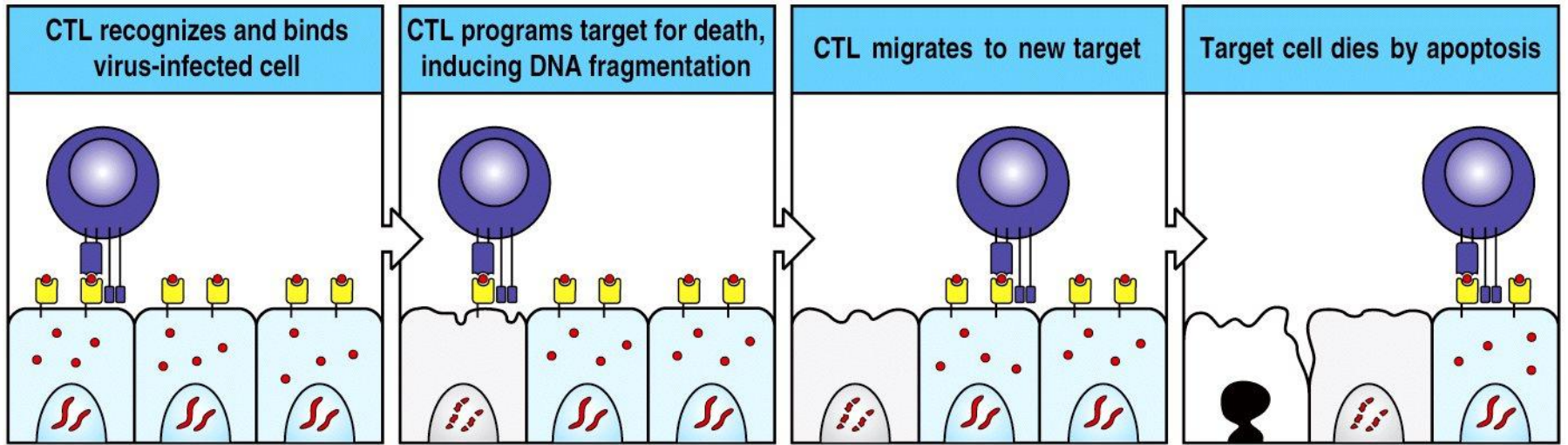


Figure 8-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Перфорин, освобождаемый из литических гранул цитотоксического Т-лимфоцита, встраивается в мембрану клетки-мишени и формирует поры

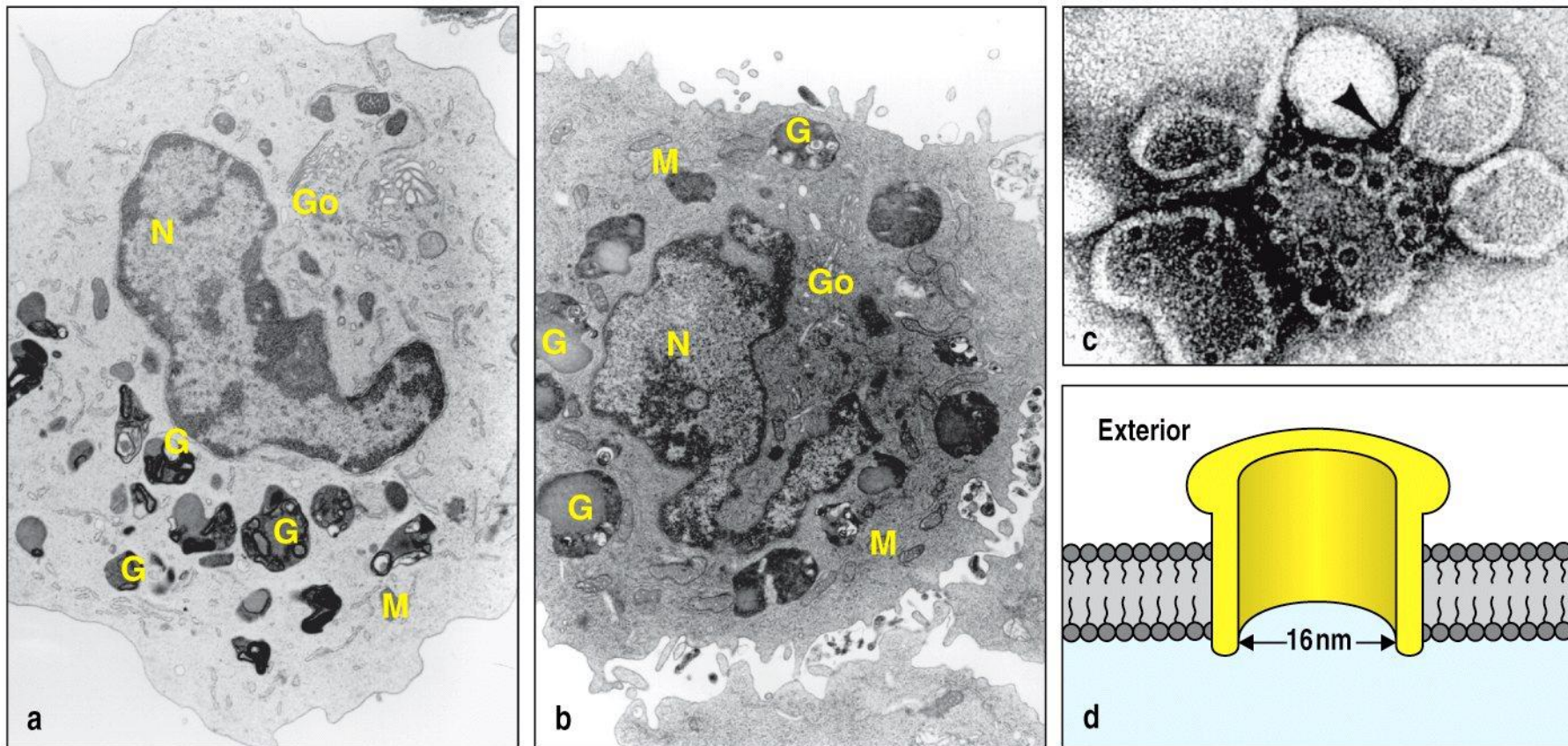


Figure 8-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Эффекторные протеины CTL

| Protein in lytic granules of cytotoxic T cells | Actions on target cells |
|---|--|
| Perforin | Polymerizes to form a pore in target membrane |
| Granzymes | Serine proteases, which activate apoptosis once in the cytoplasm of the target cell |
| Granulysin | Induces apoptosis |

Figure 8-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активация бактерицидной активности макрофагов армированными клетками CD4 Th1

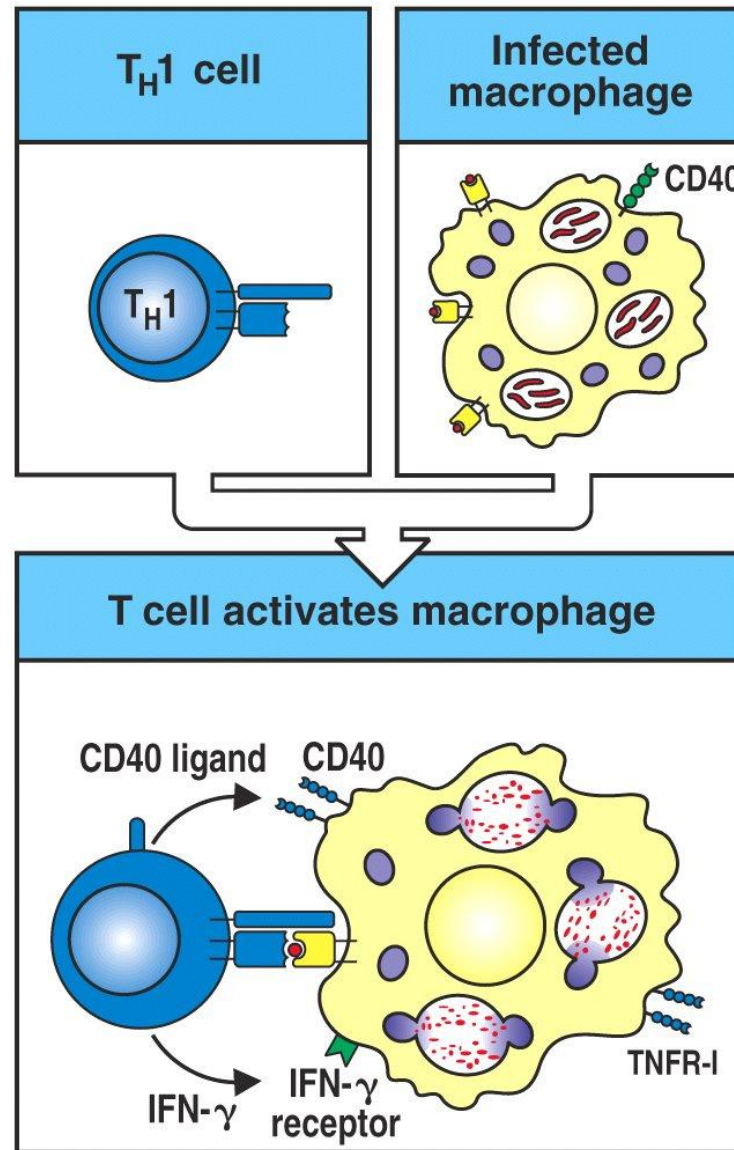


Figure 8-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Молекулы активированных макрофагов: CD40 и рецептор TNF, продукция аутокринного TNF α , который синергизуясь с IFN γ , ведет к продукции NO и супероксидного аниона

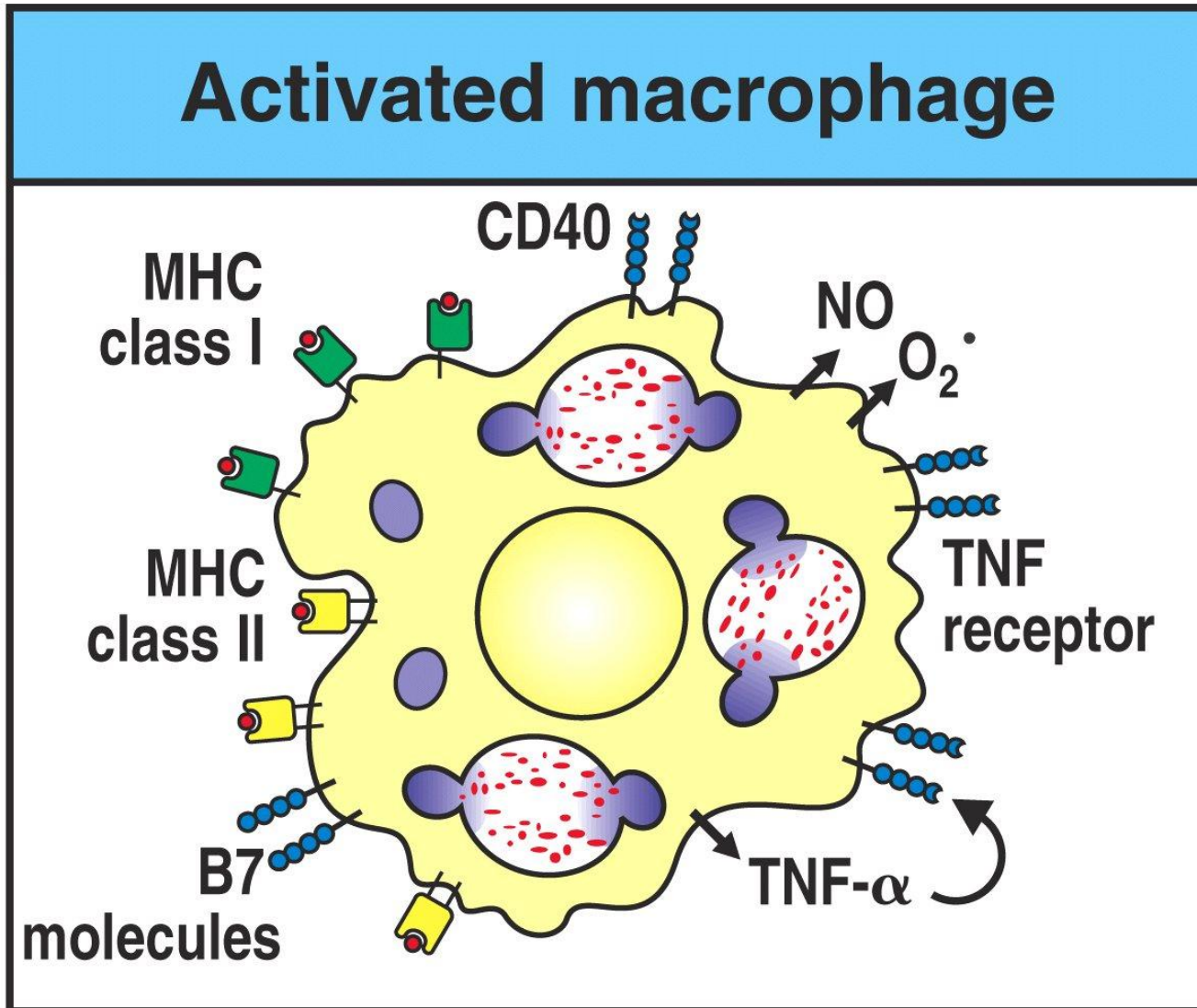


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активированные клетки Th1 координируют ответ на внутриклеточные бактерии

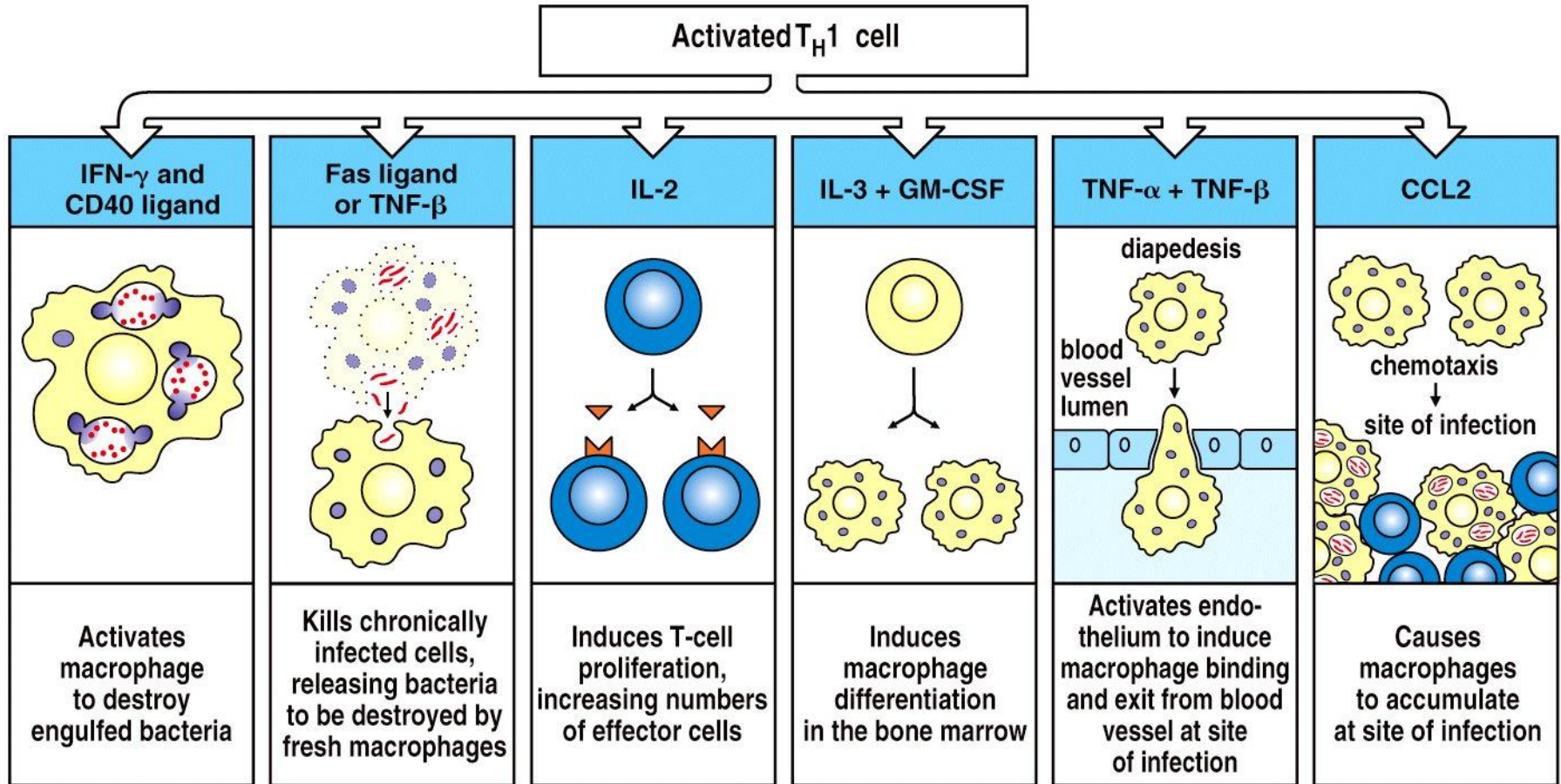


Figure 8-41 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Формирование гранулем в результате неполной элиминации возбудителя туберкулеза

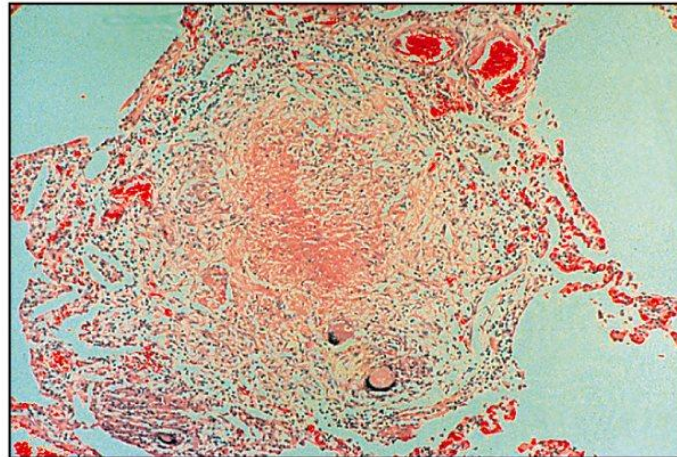
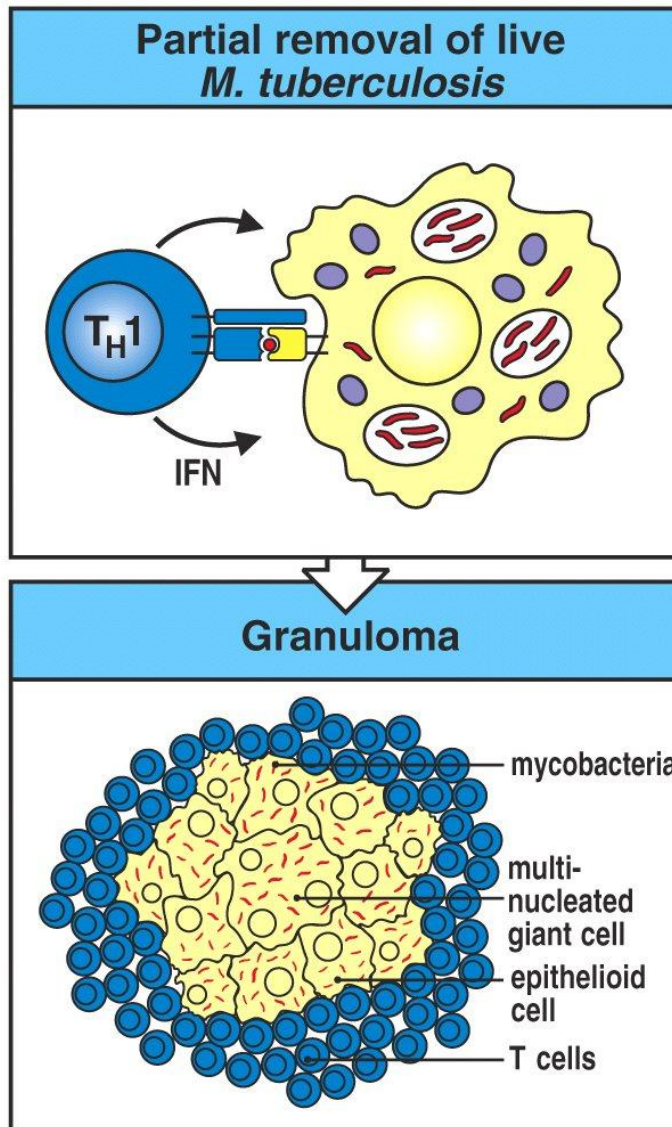


Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)