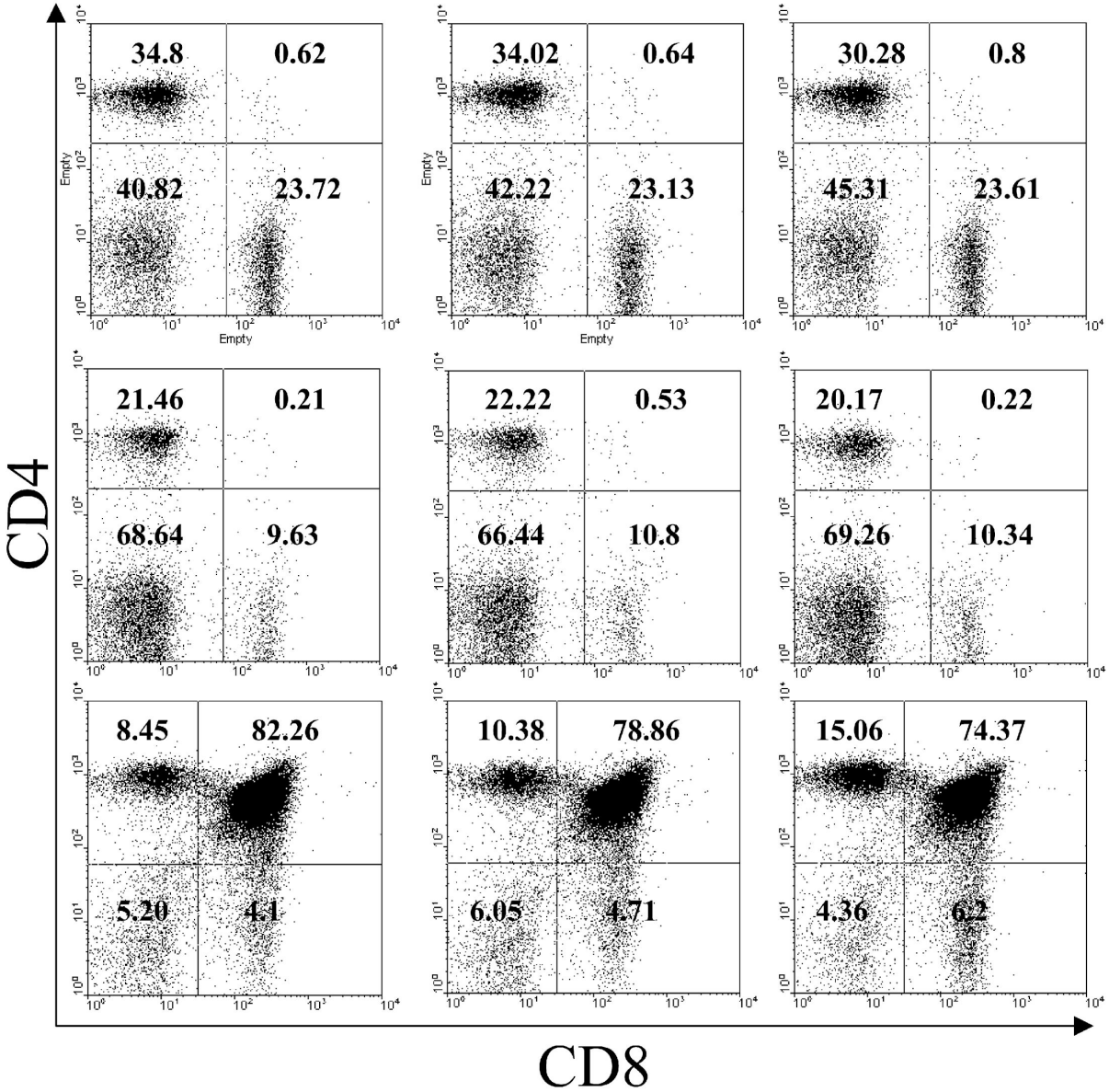
Т-лимфоциты $CD4^+$ и $CD8^+$ в лимфоидных органах

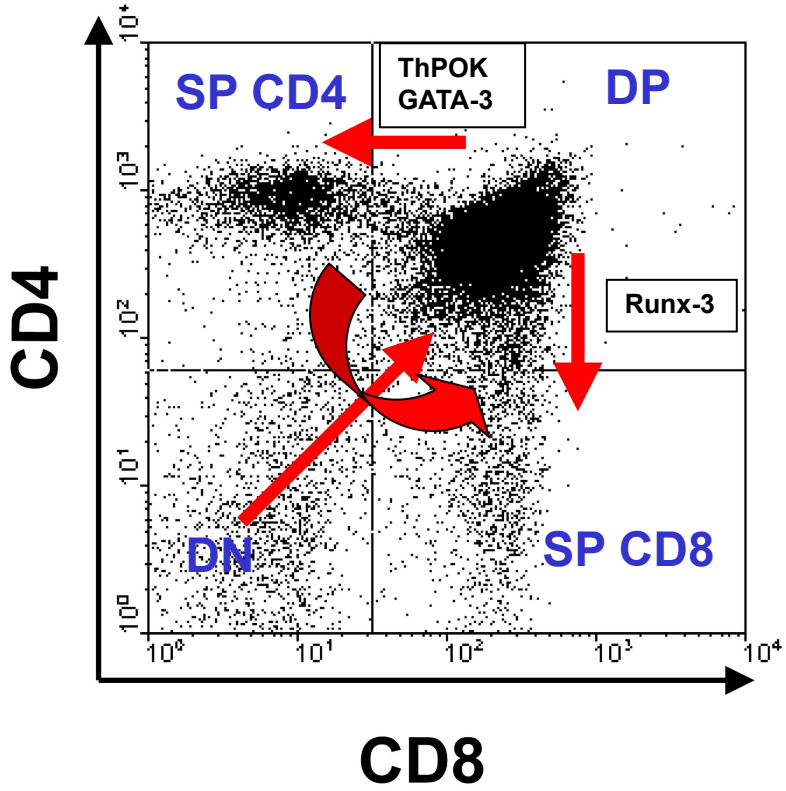


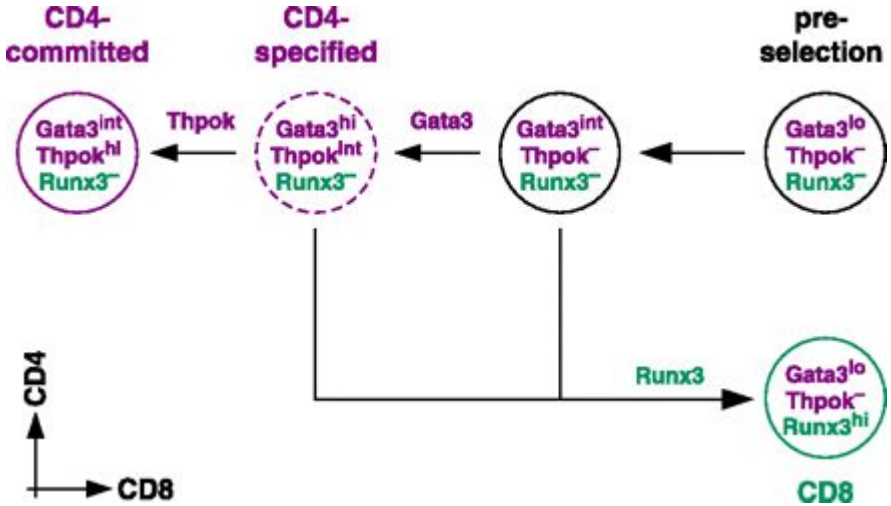
Лимфатические узлы

Селезенка

Тимус

Коммитирование (детерминация) дифференцировки Т-клеток в тимусе





L. Wang and R. Bosselut, 2009

Незрелые дендритные клетки поглощают антиген в тканях

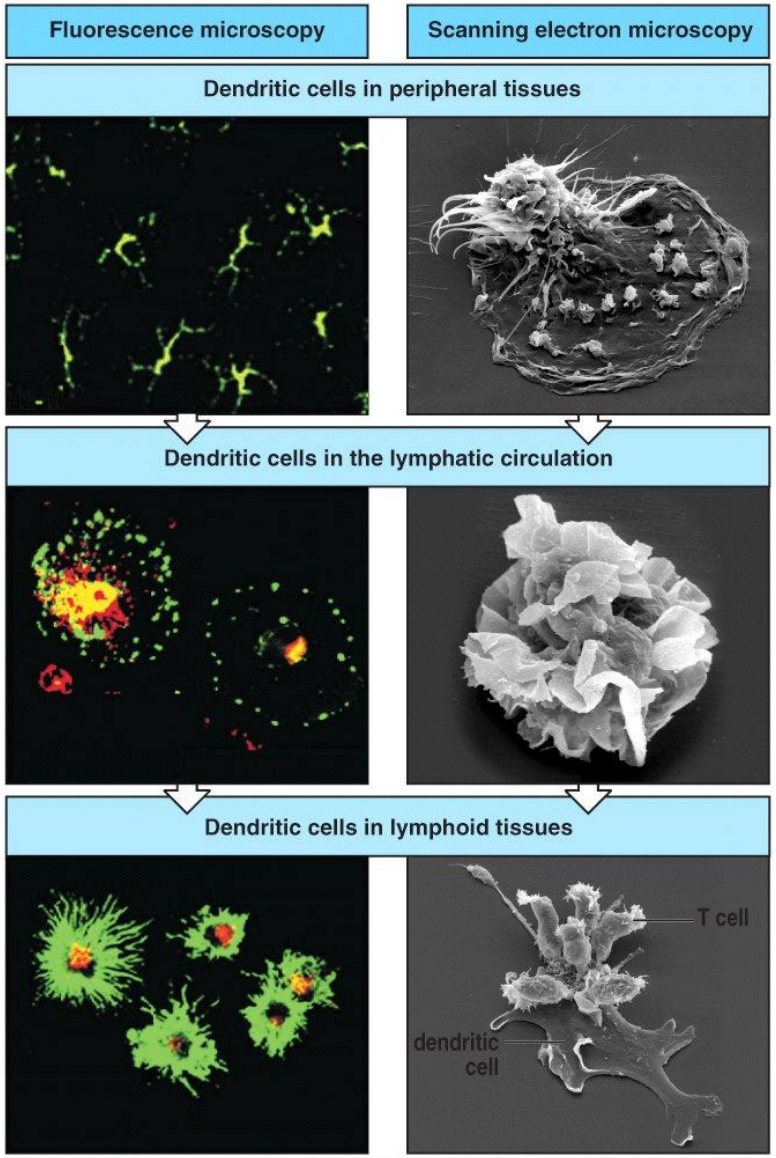


Figure 8-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Различные антигенпрезентирующие клетки локализуются в различных областях лимфатических узлов

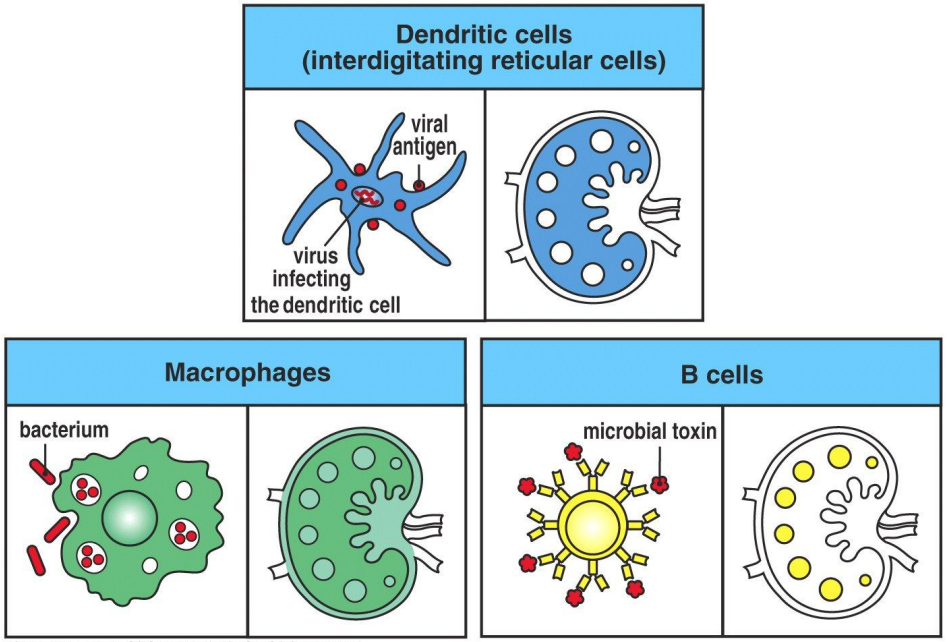
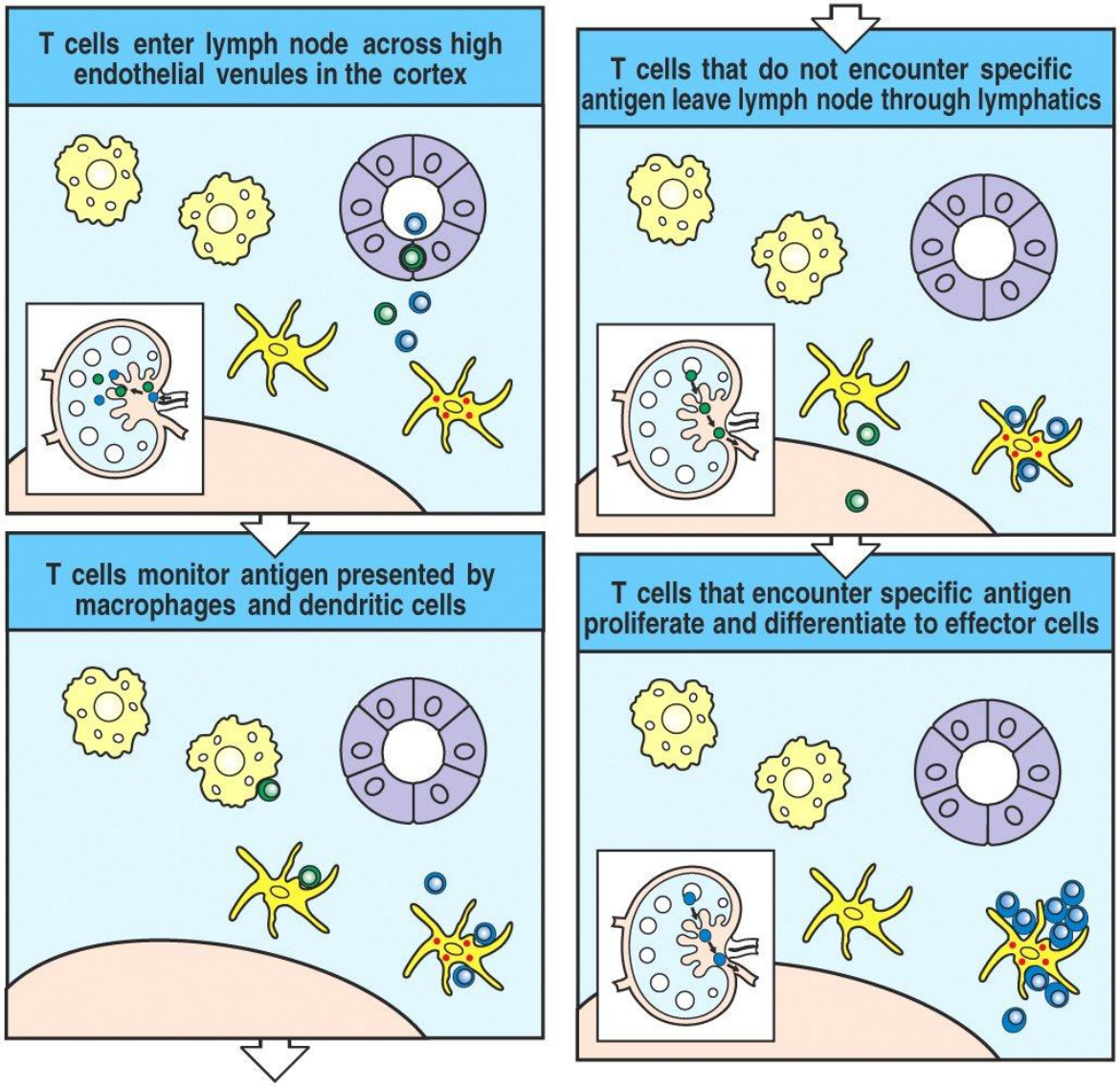


Figure 8-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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.



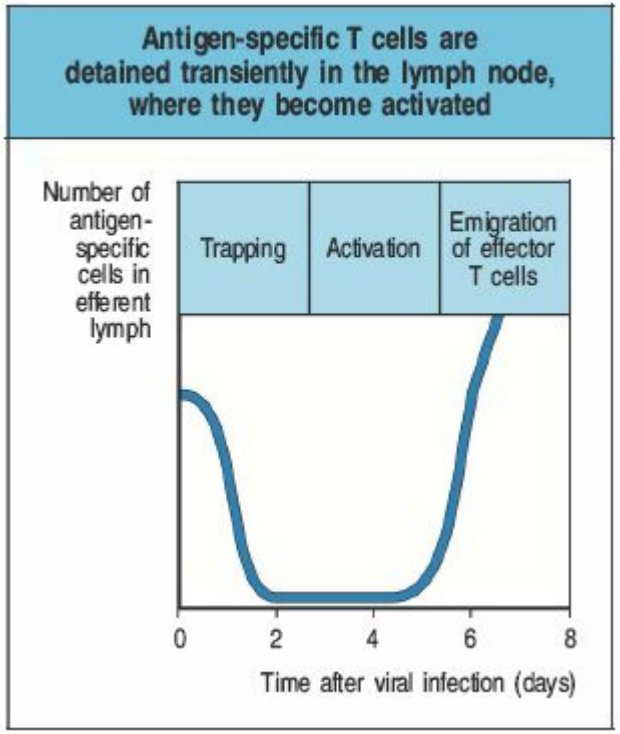
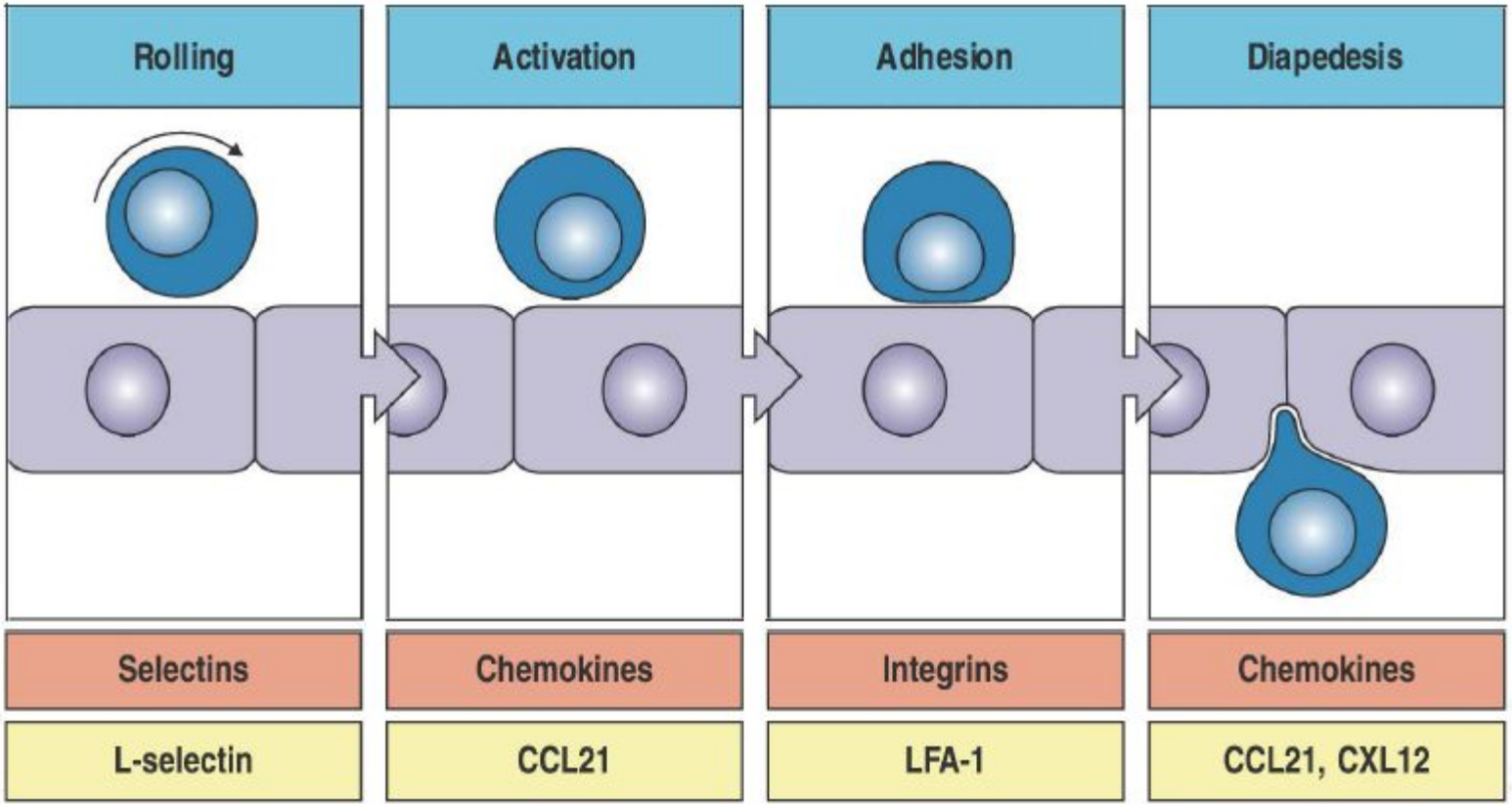


Figure 8-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


Rolling
Activation
Adhesion
Diapedesis
Selectins
Chemokines
Integrins
Chemokines
L-selectin
CCL21
LFA-1
CCL21, CXL12

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

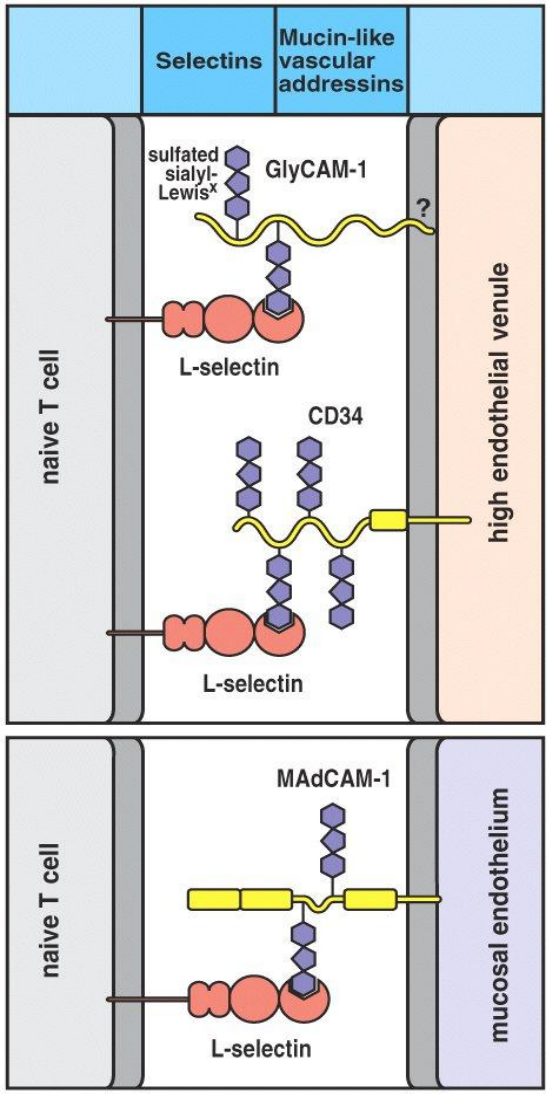


Figure 8-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Интегрины играют важную роль в адгезии Т-лимфоцитов

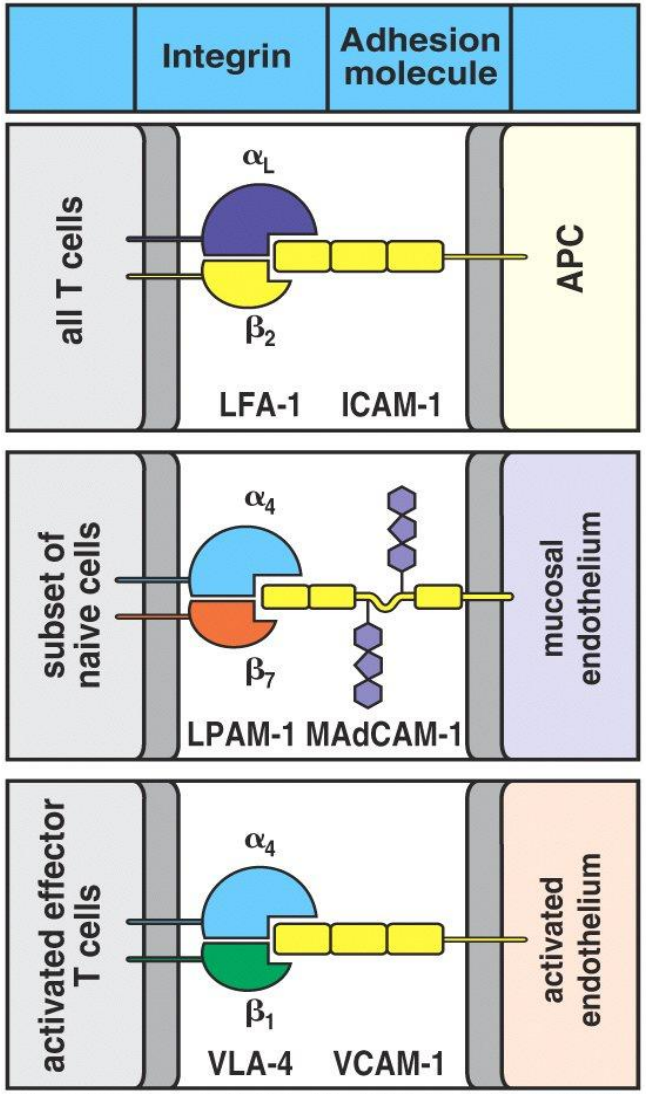


Figure 8-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

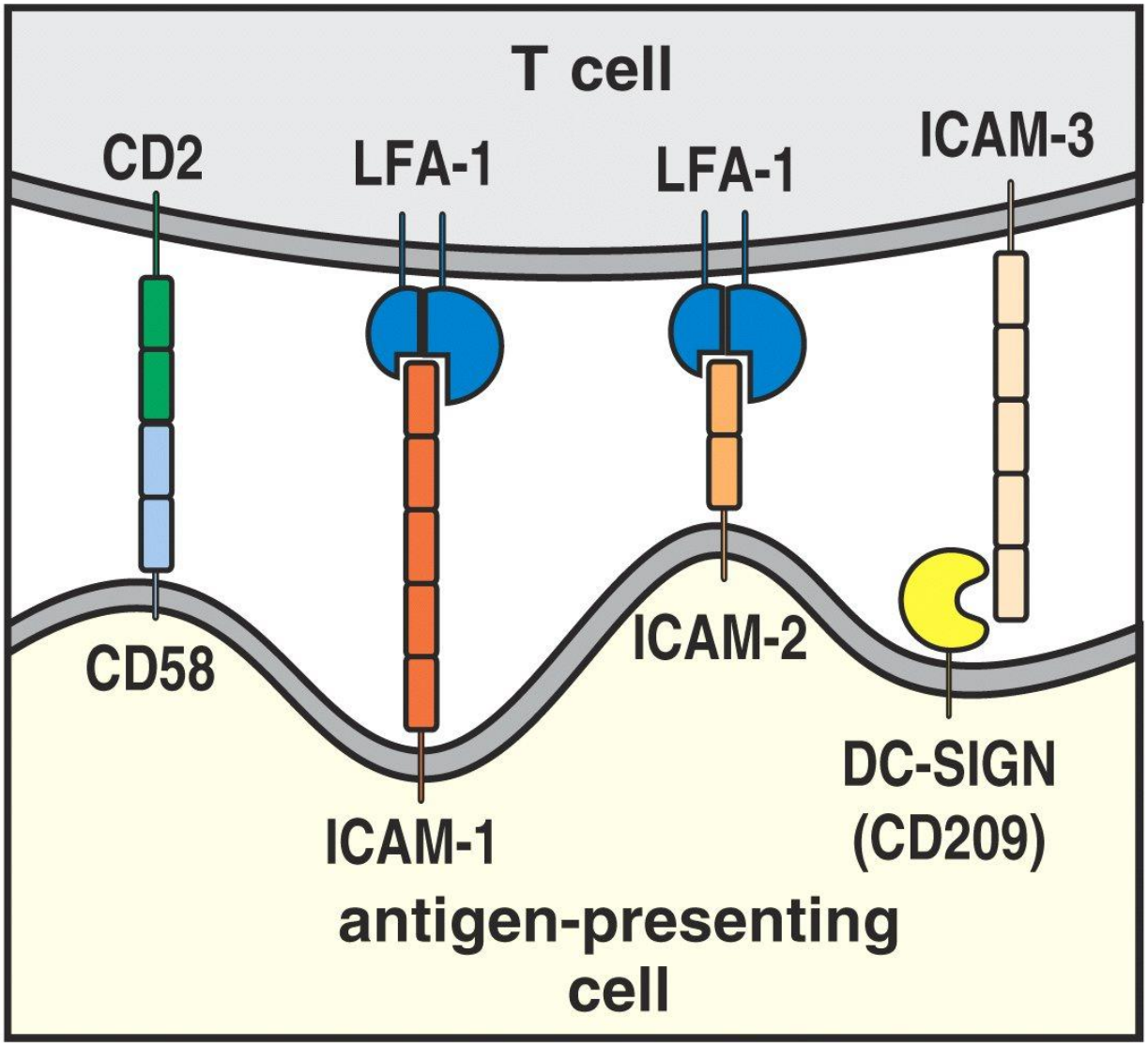


Figure 8-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

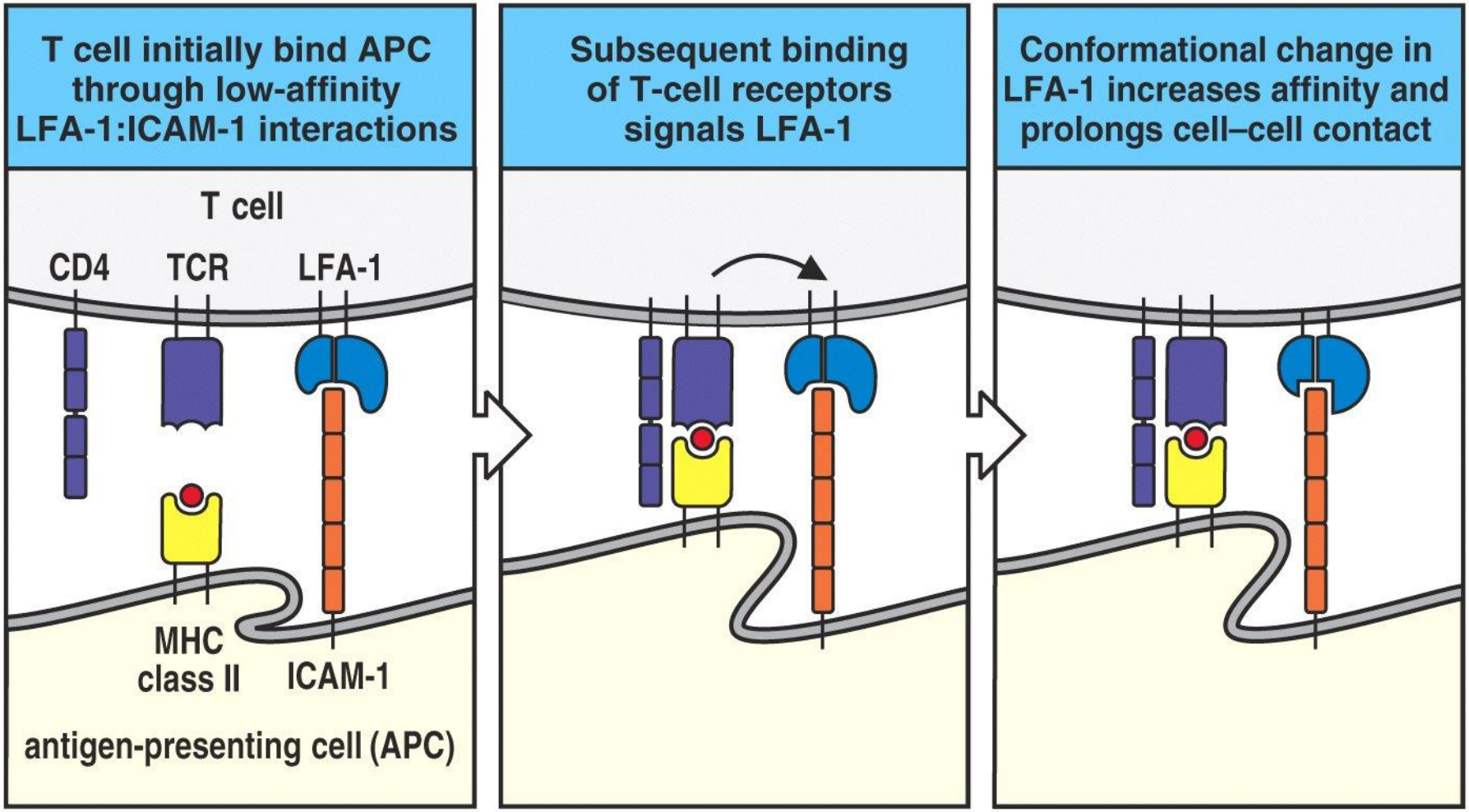
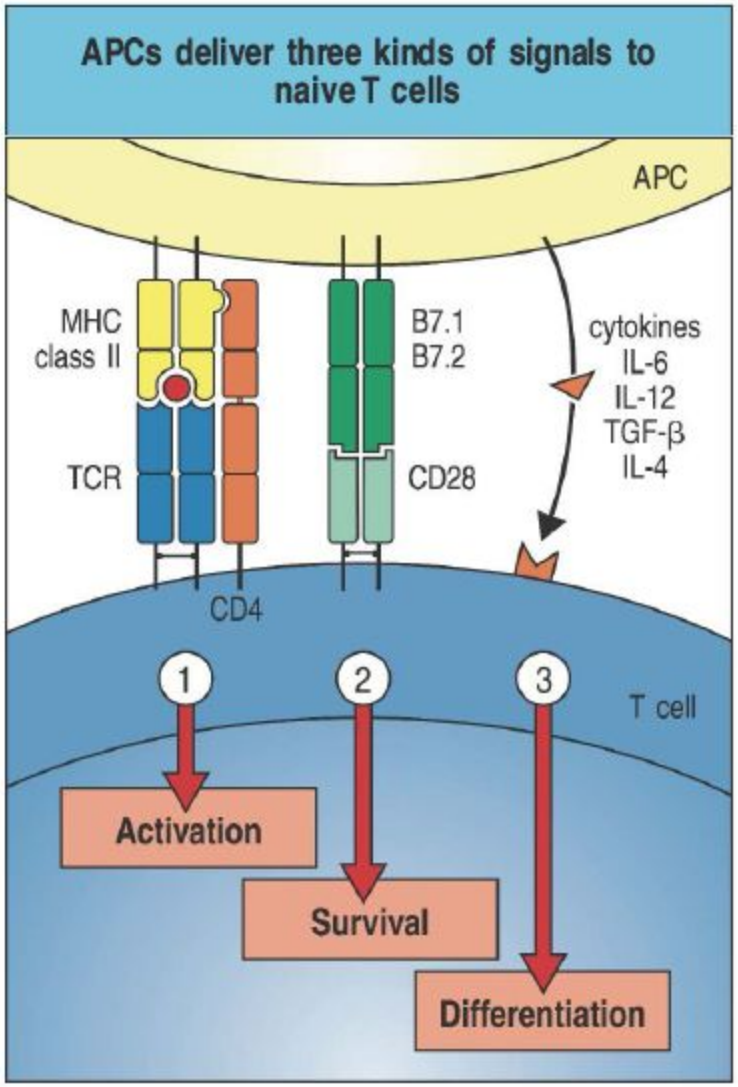


Figure 8-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


APCs deliver three kinds of signals to naive T cells
APC
MHC class II
TCR
CD4
B7.1
B7.2
CD28
cytokines
IL-6
IL-12
TGF-β
IL-4
T cell
1
2
3
Activation
Survival
Differentiation

Главной костимулирующей молекулой на АПК является B7, который связывается с молекулой CD28 Т-лимфоцита

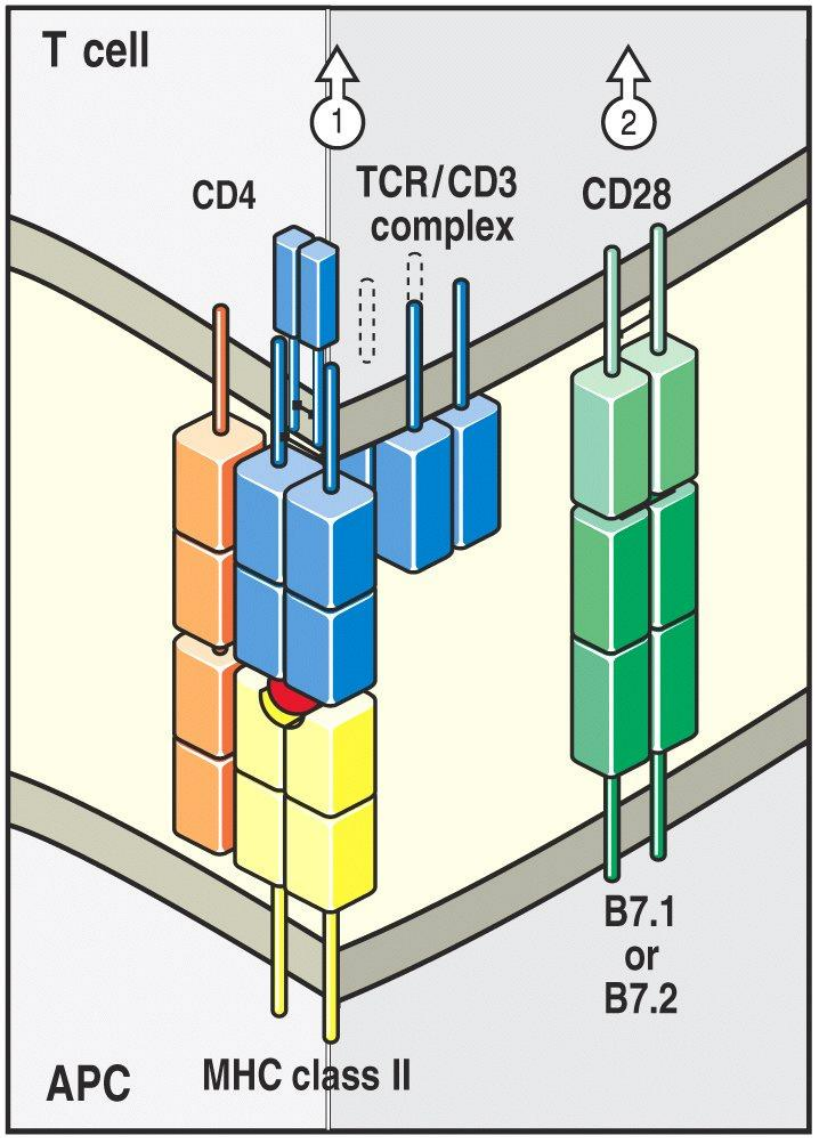


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

<u>Костимуляторные молекулы:</u>

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), конкурентно связывающаяся с B7

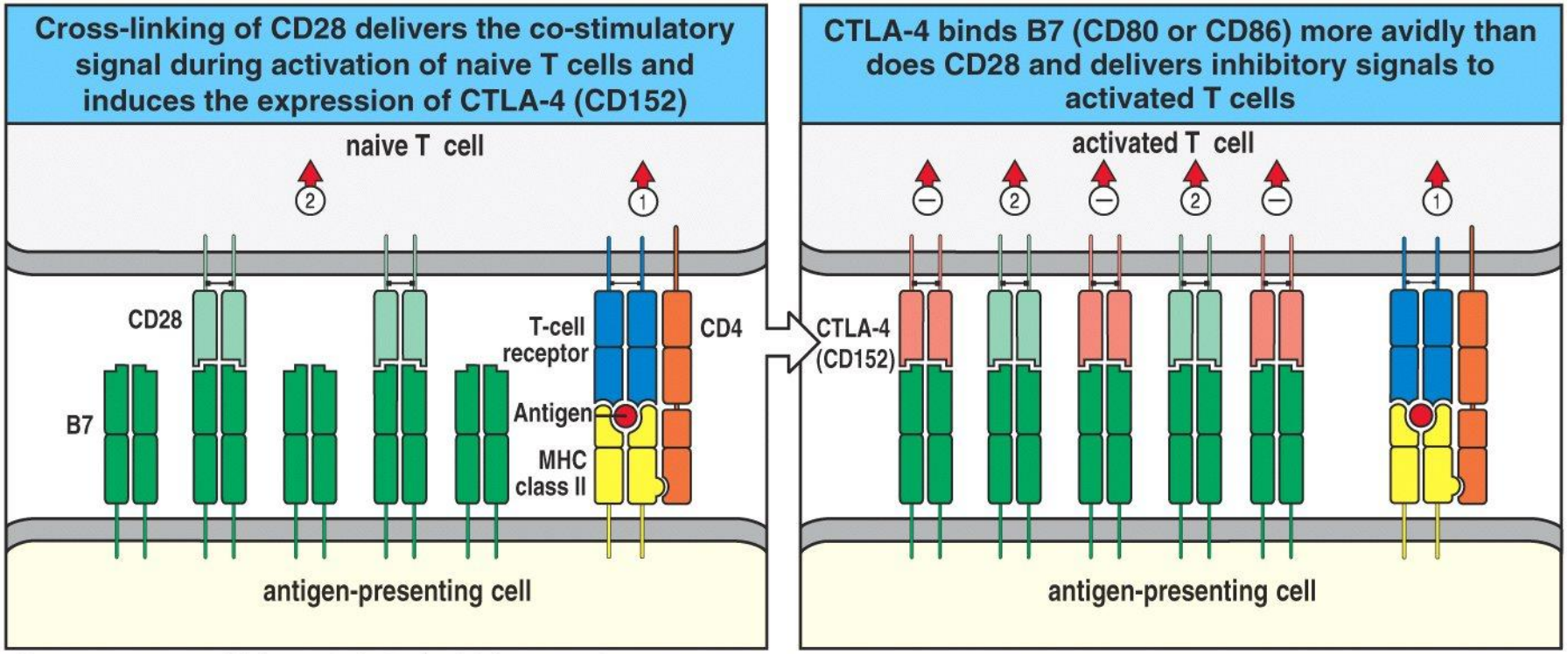


Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

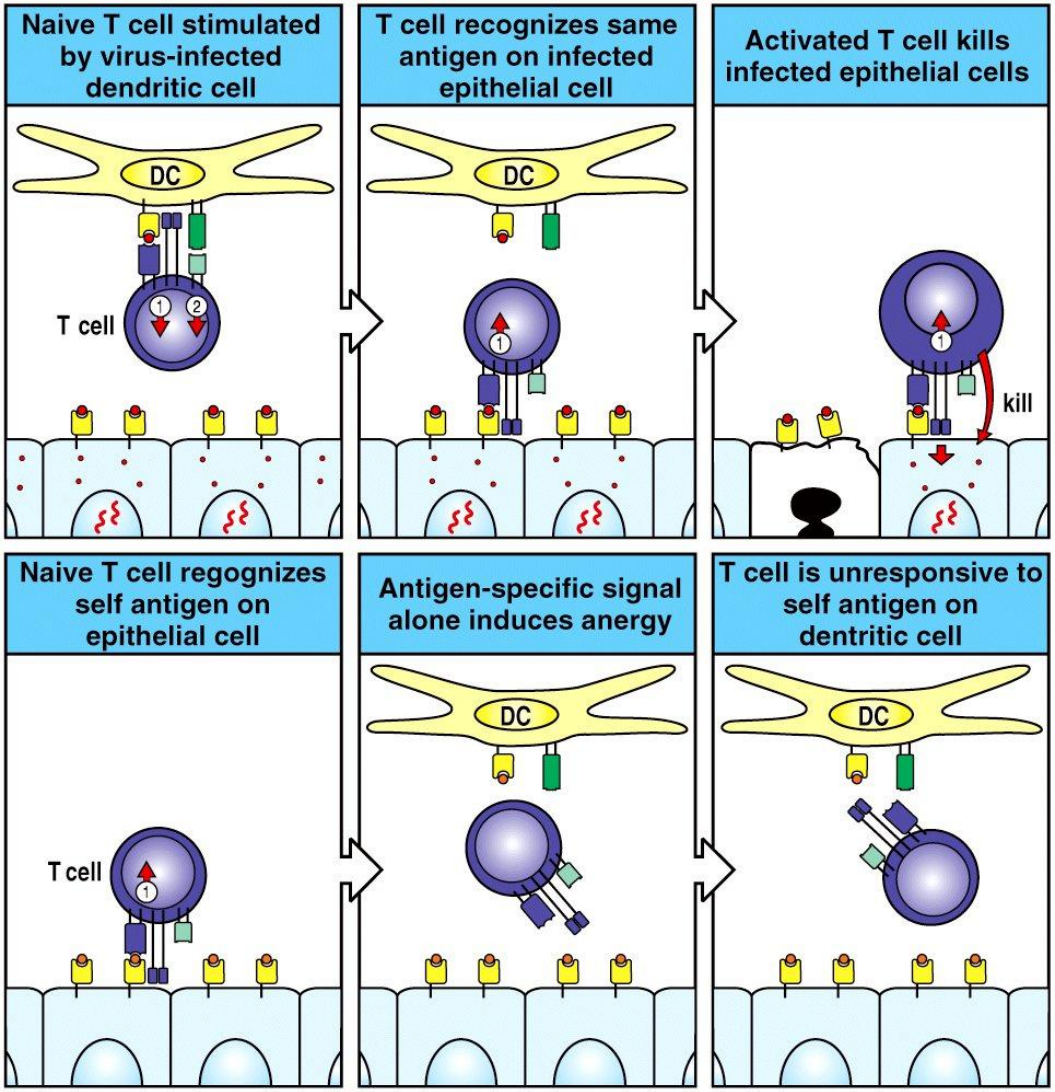


Figure 8-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

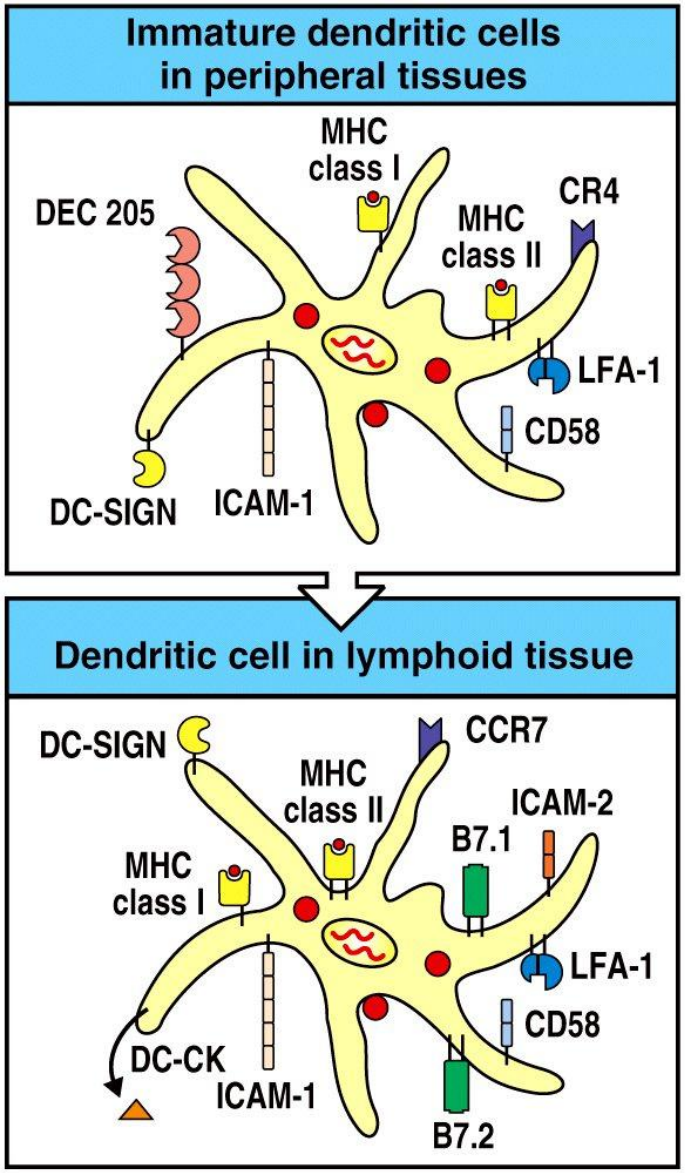
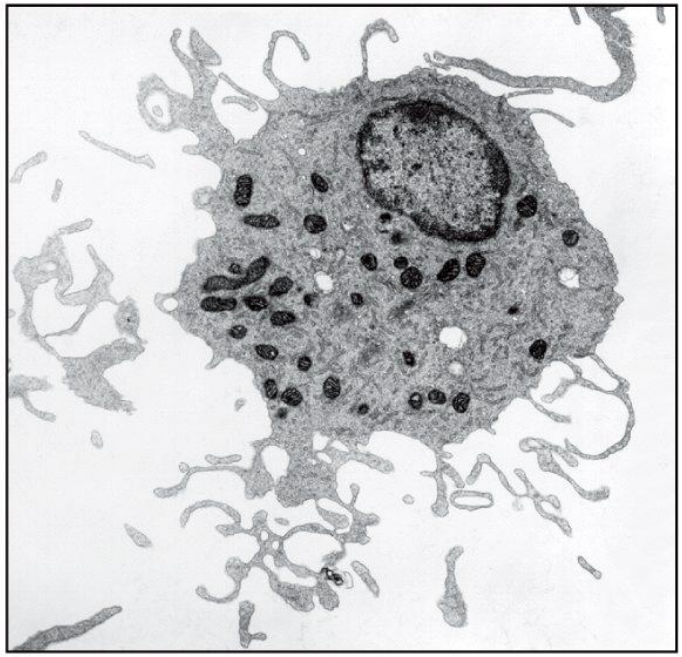
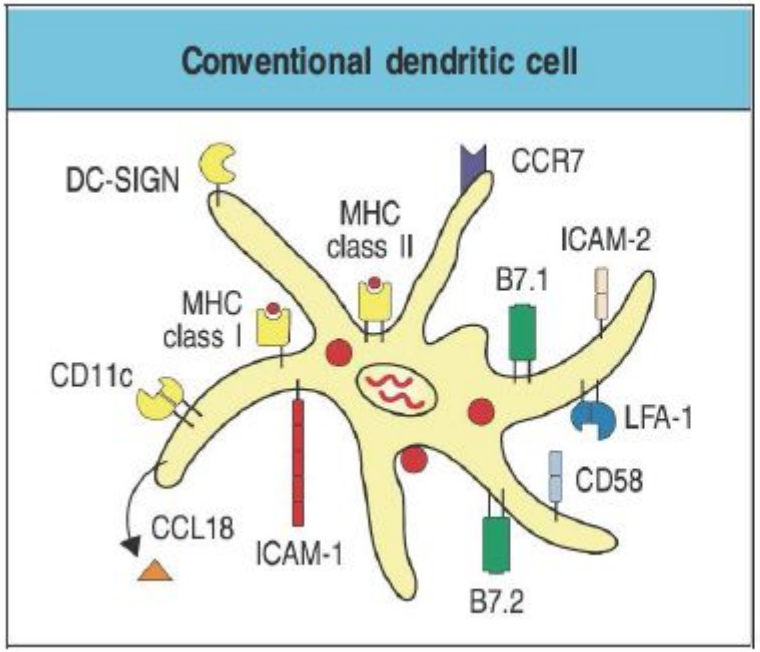
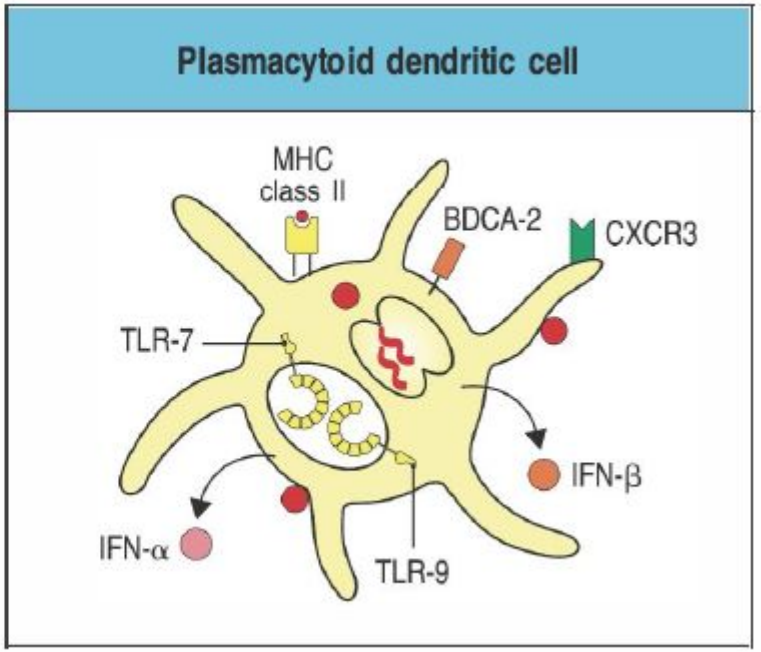


Figure 8-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



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

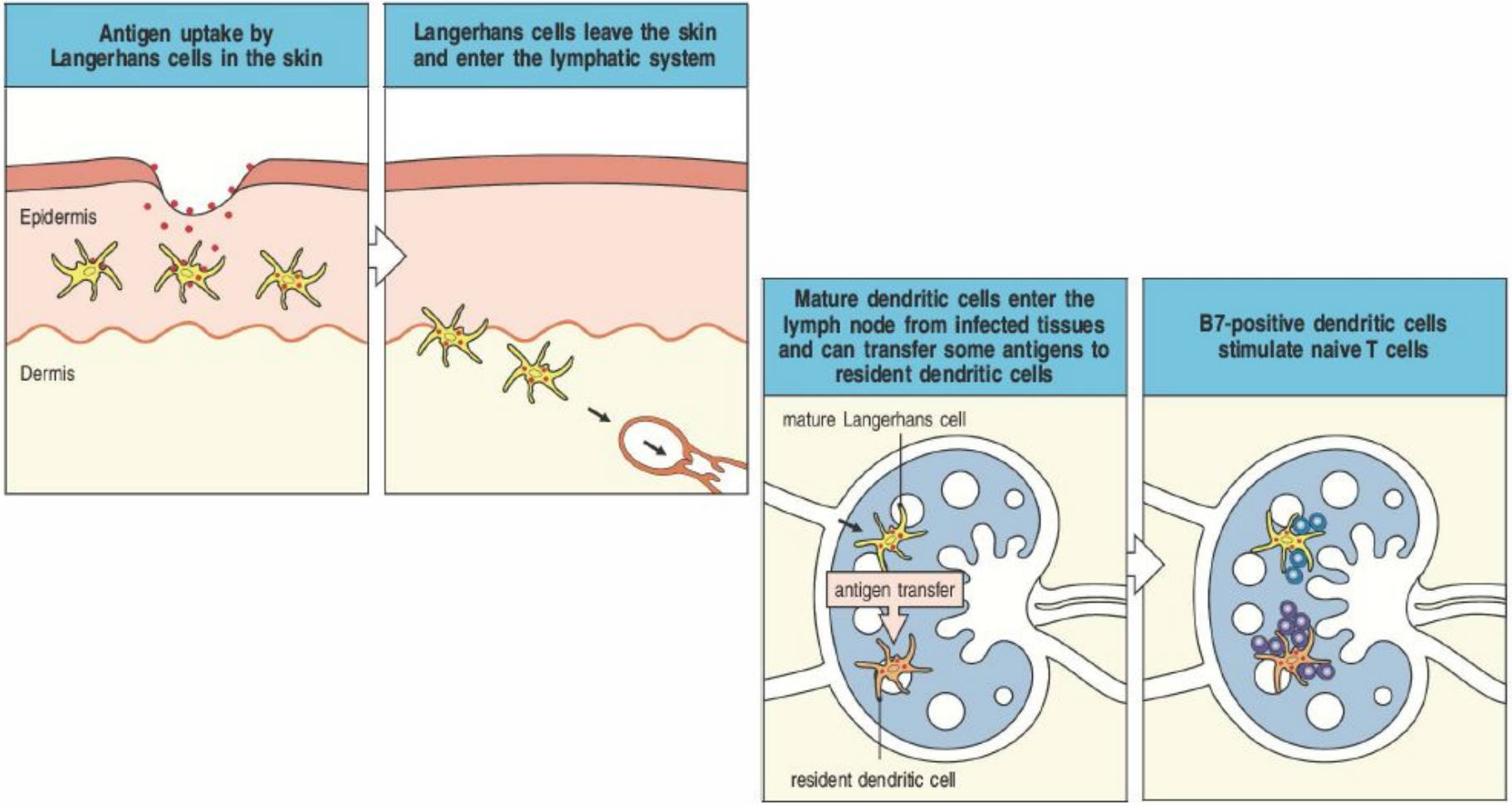




Эффективная активация
Наивных Т-клеток

«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. - Адъюванты. - Аутоиммунные ответы.

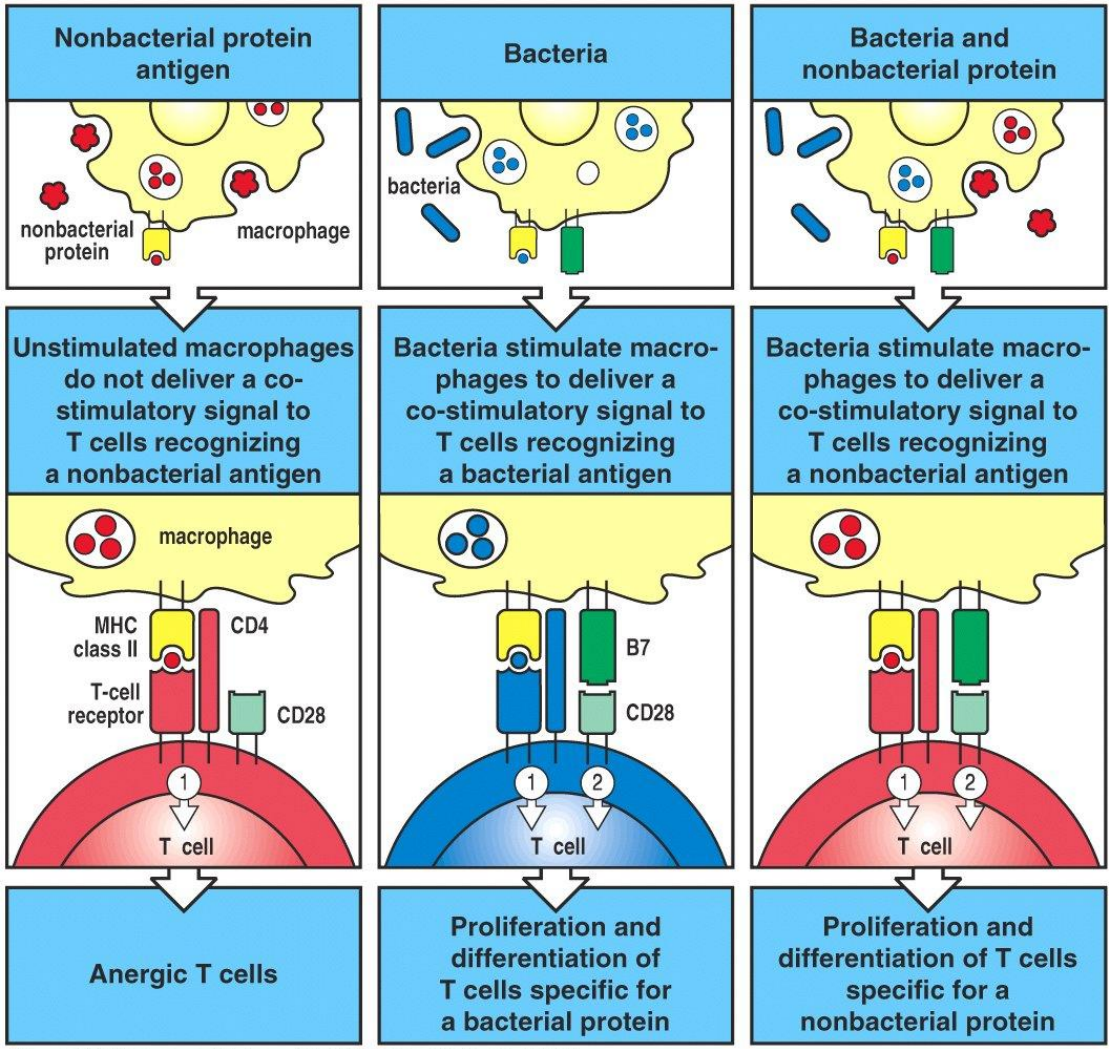


Figure 8-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

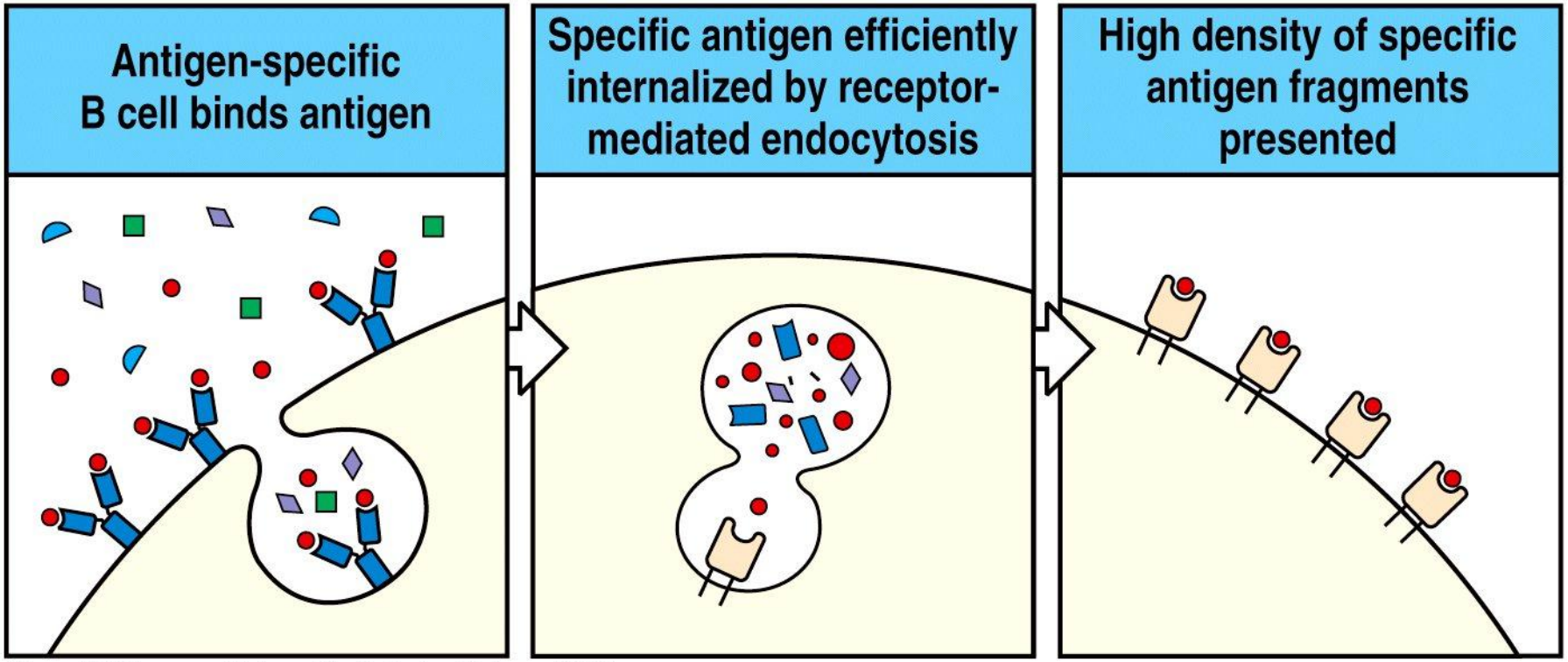


Figure 8-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Свойства различных антигенпрезентирующих клеток.

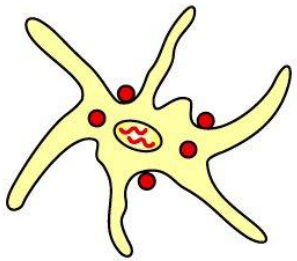
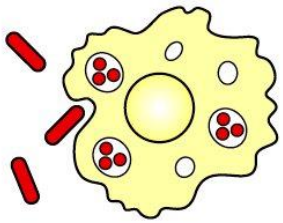
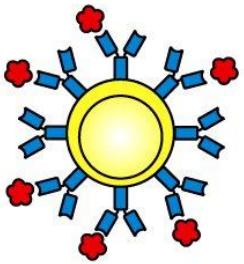
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines – to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutiveby mature, nonphagocyticlymphoid dendritic cells ++++	Inducible – to +++	Inducible – to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellularand extracellularpathogens	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.

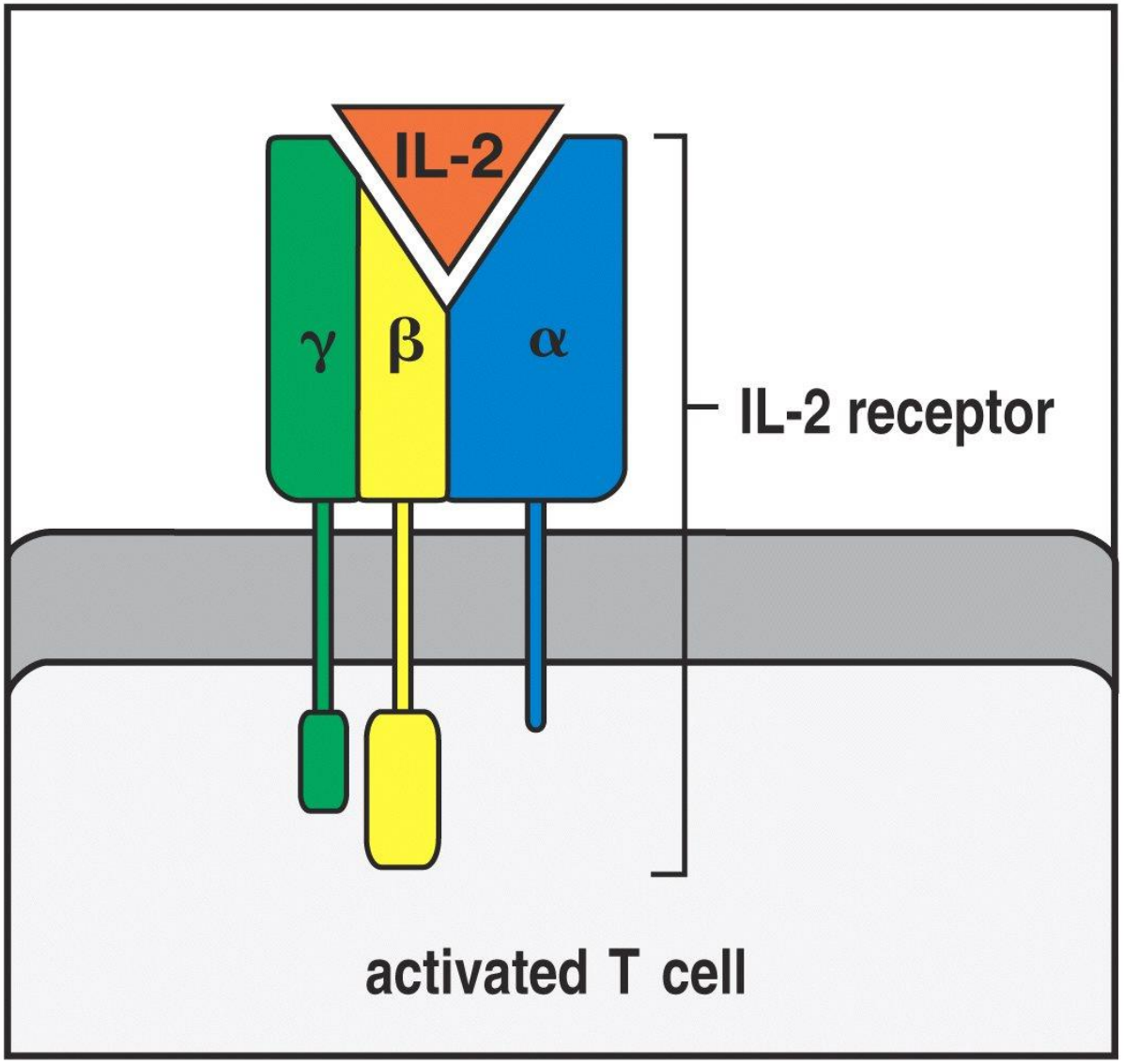


Figure 8-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

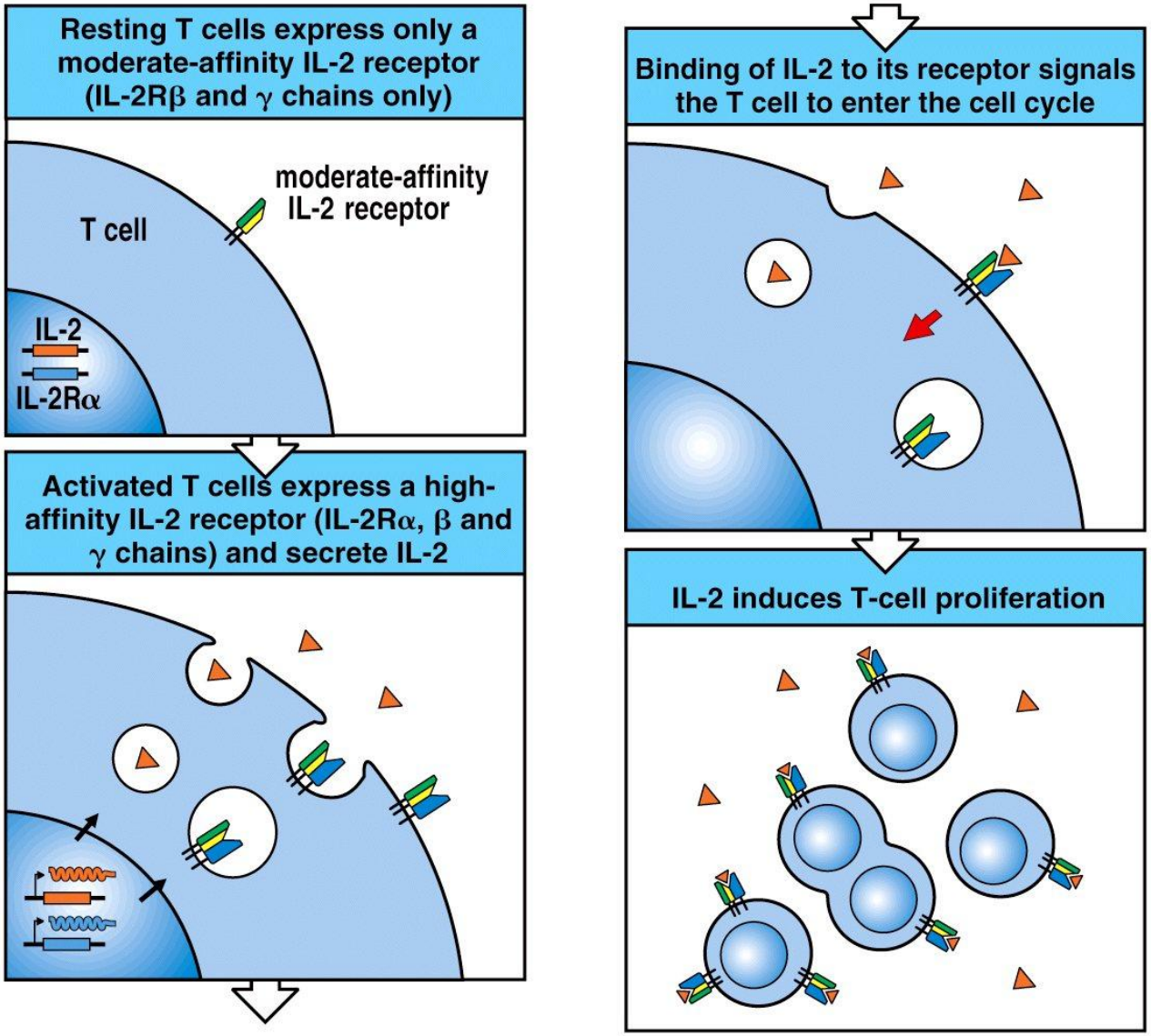
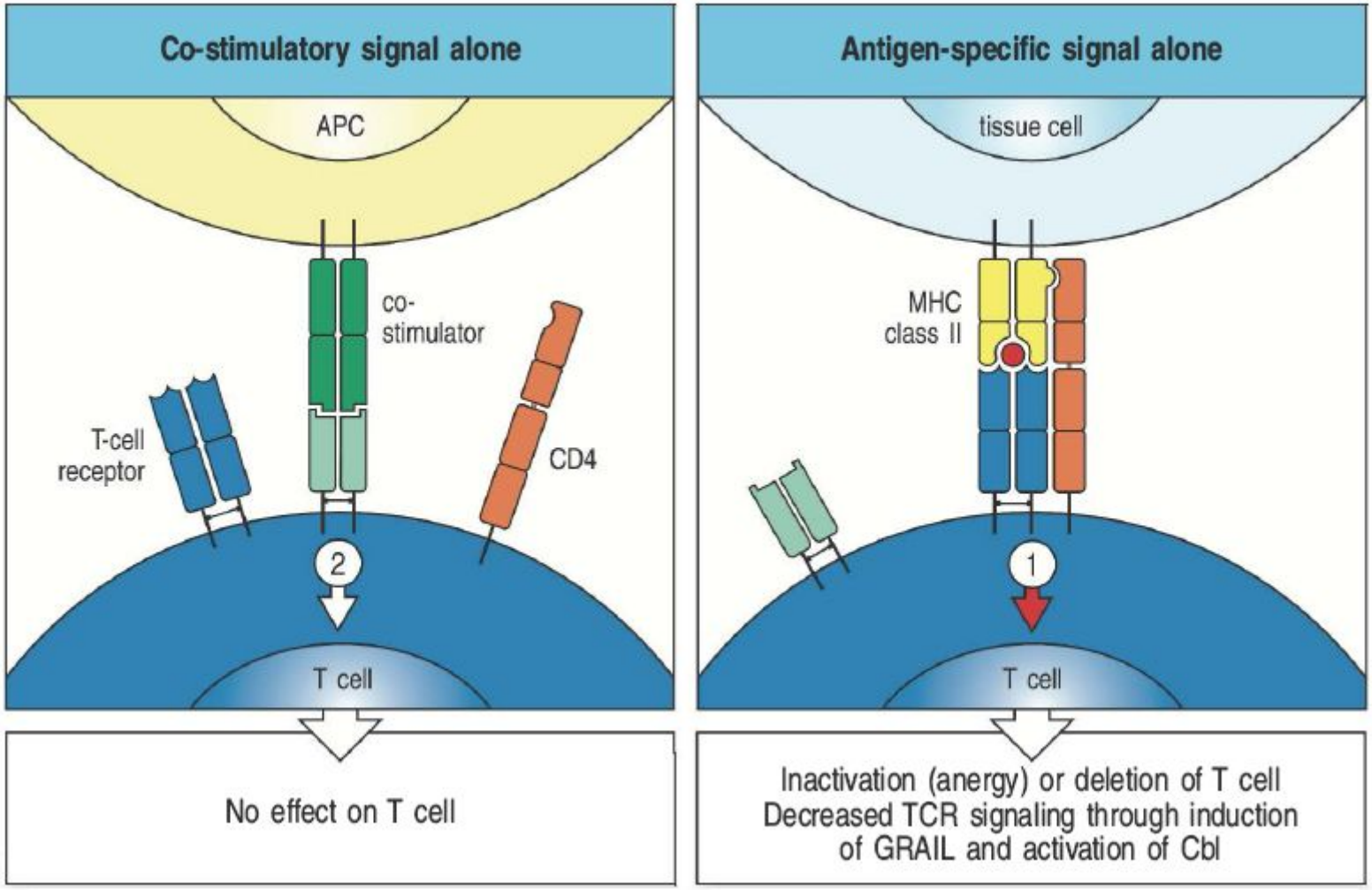


Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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



Убиквитинлигаза GRAIL и E3-лигаза Cbl способствуют деградации CD3ζ

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

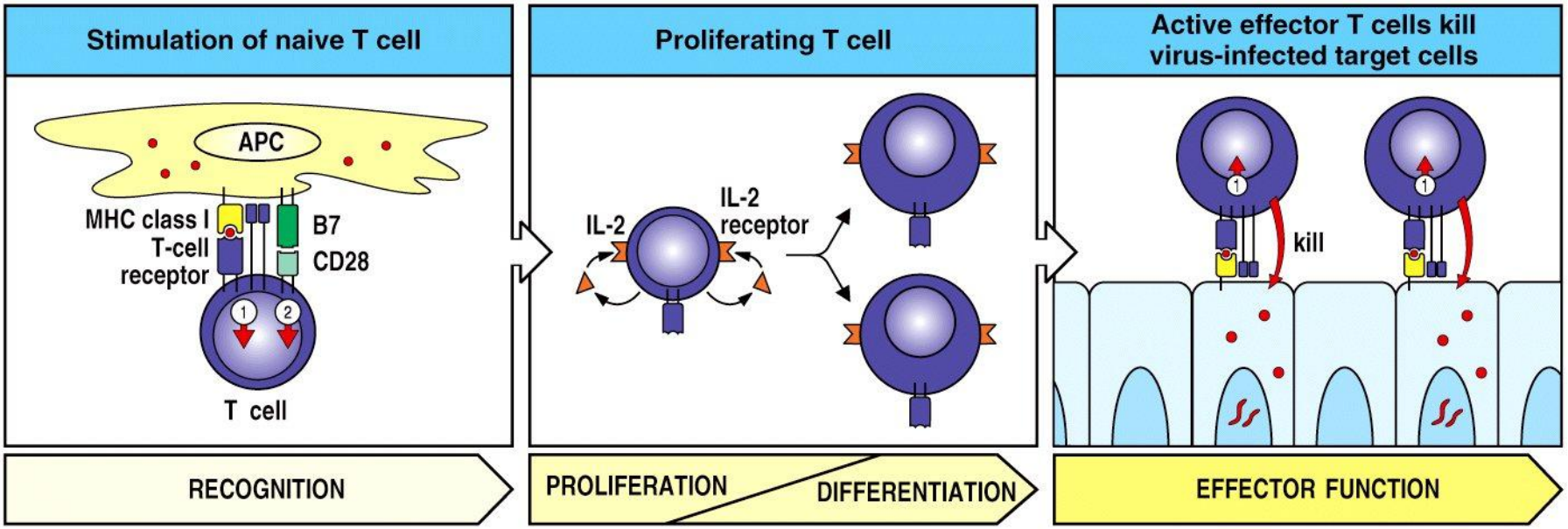
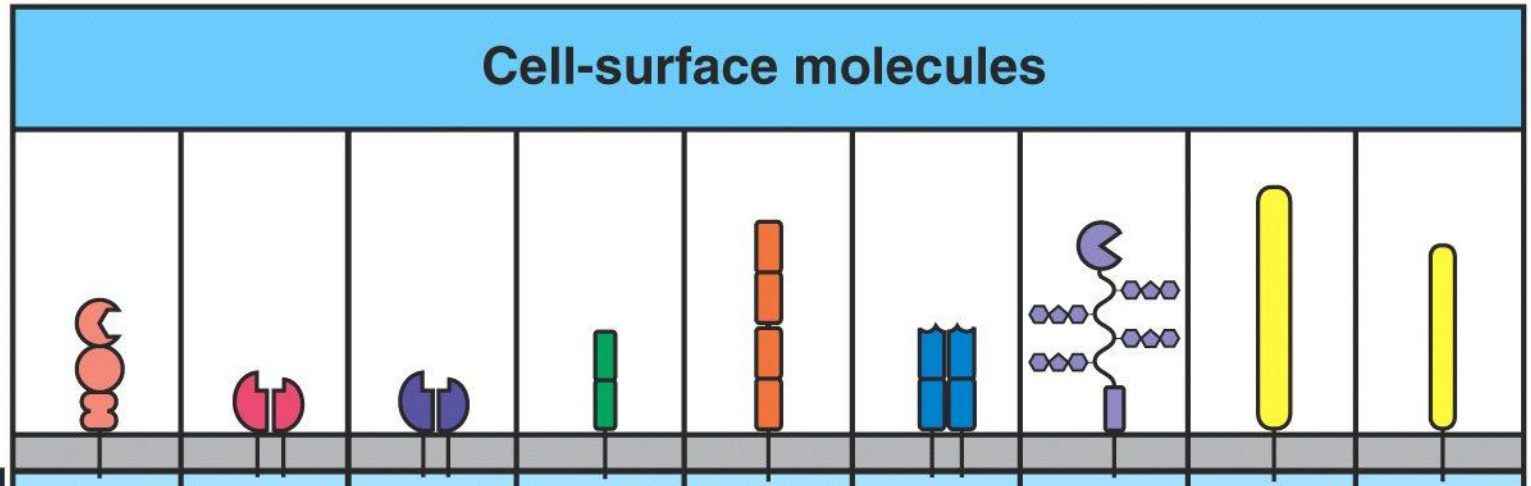


Figure 8-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

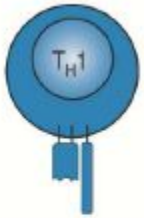
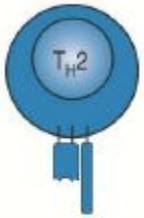
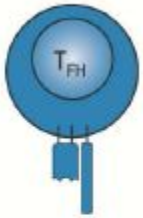
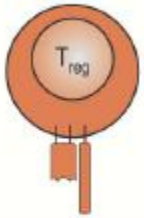
При активации Т-клетки меняется экспрессия некоторых поверхностных молекул



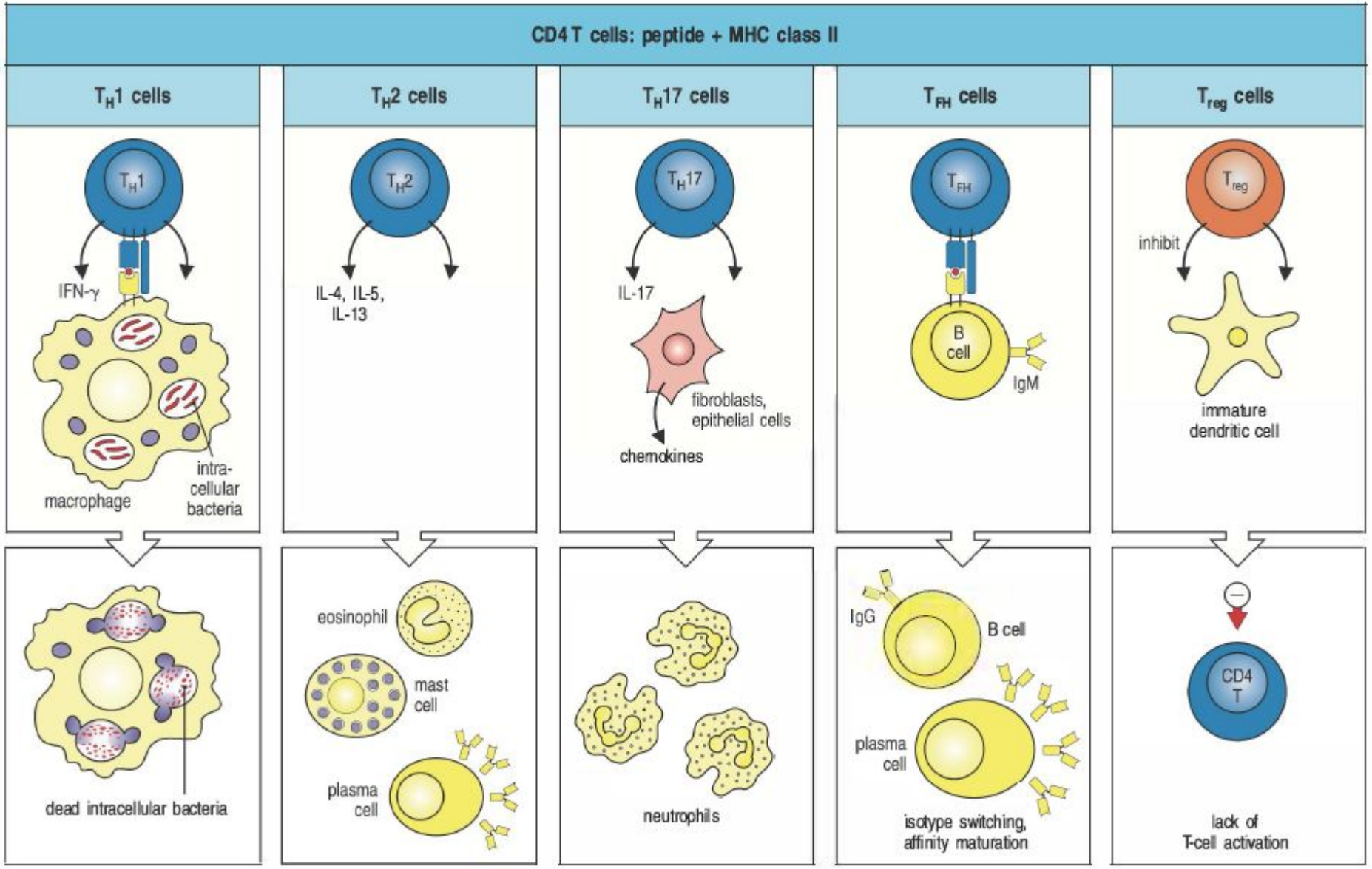
CD4 T cell	L-selectin	VLA-4	LFA-1	CD2	CD4	T-cell receptor	CD44	CD45RA	CD45RO
Resting	+	–	+	+	+	+	+	+	–
Activated	–	+	++	++	+	+	++	–	+

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_H1 cells	CD4 T_H2 cells	CD4 T_H17 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, *Listeria*, *Leishmania donovani*, *Pneumocystis carinii*) Extracellular bacteria	Helminth parasites	*Klebsiella pneumoniae* Fungi (*Candida albicans*)	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).

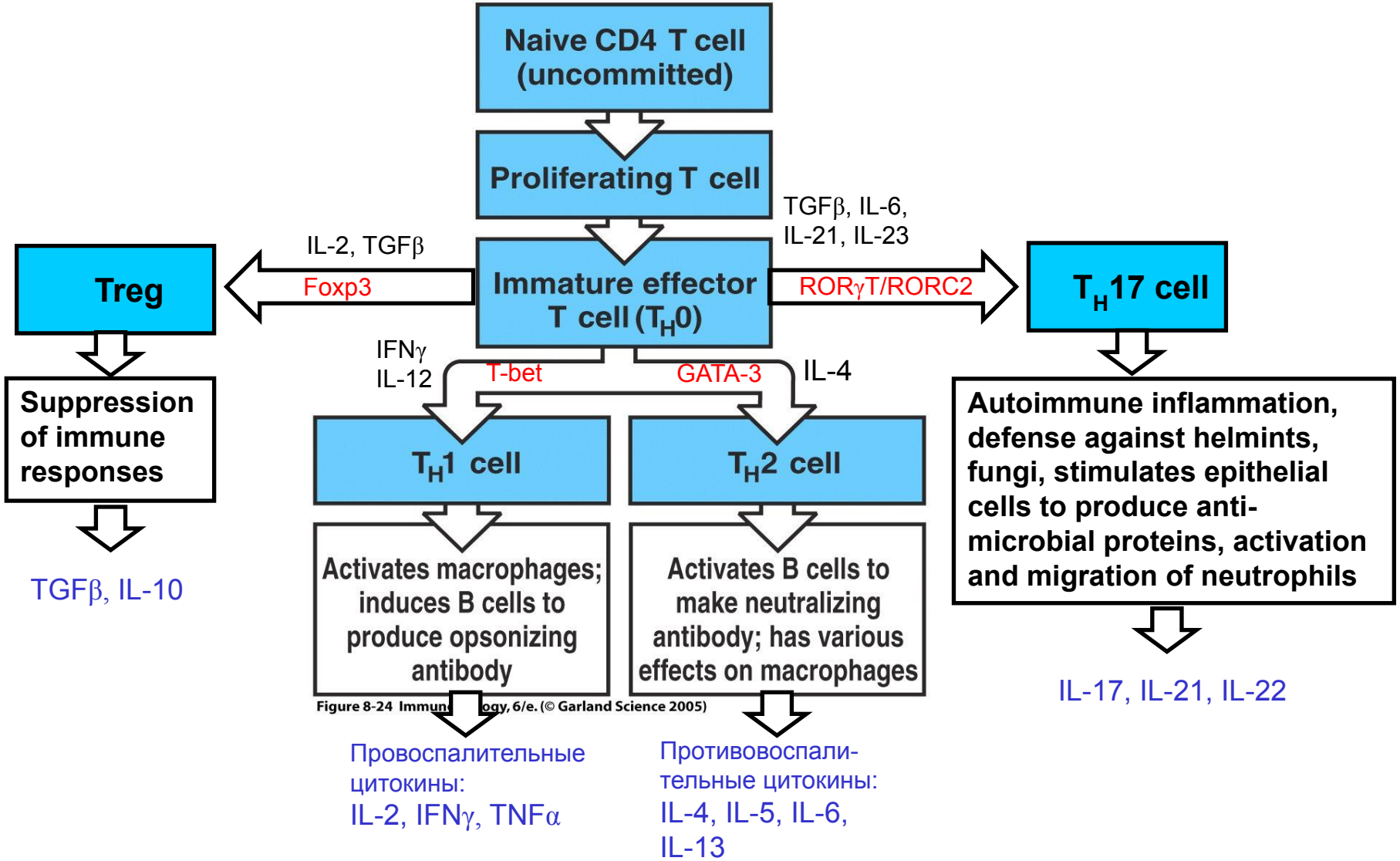
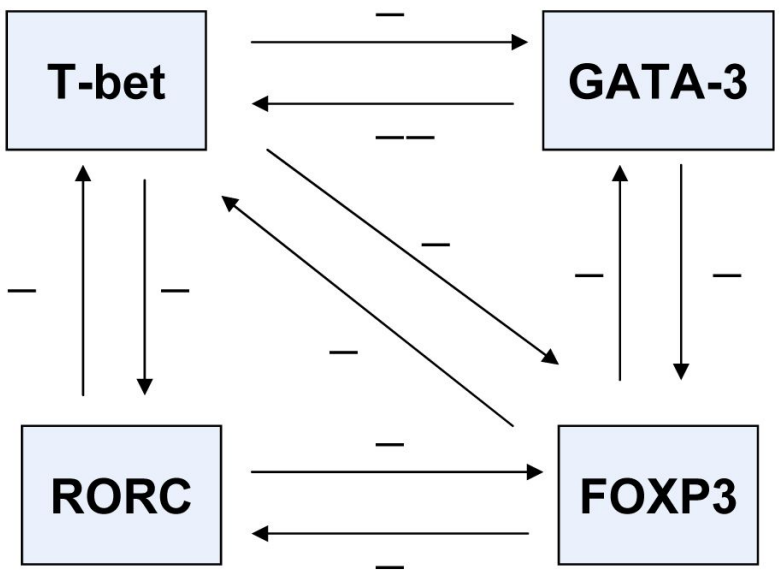


Figure 8-24 Immun logy, 6/e. (© Garland Science 2005)

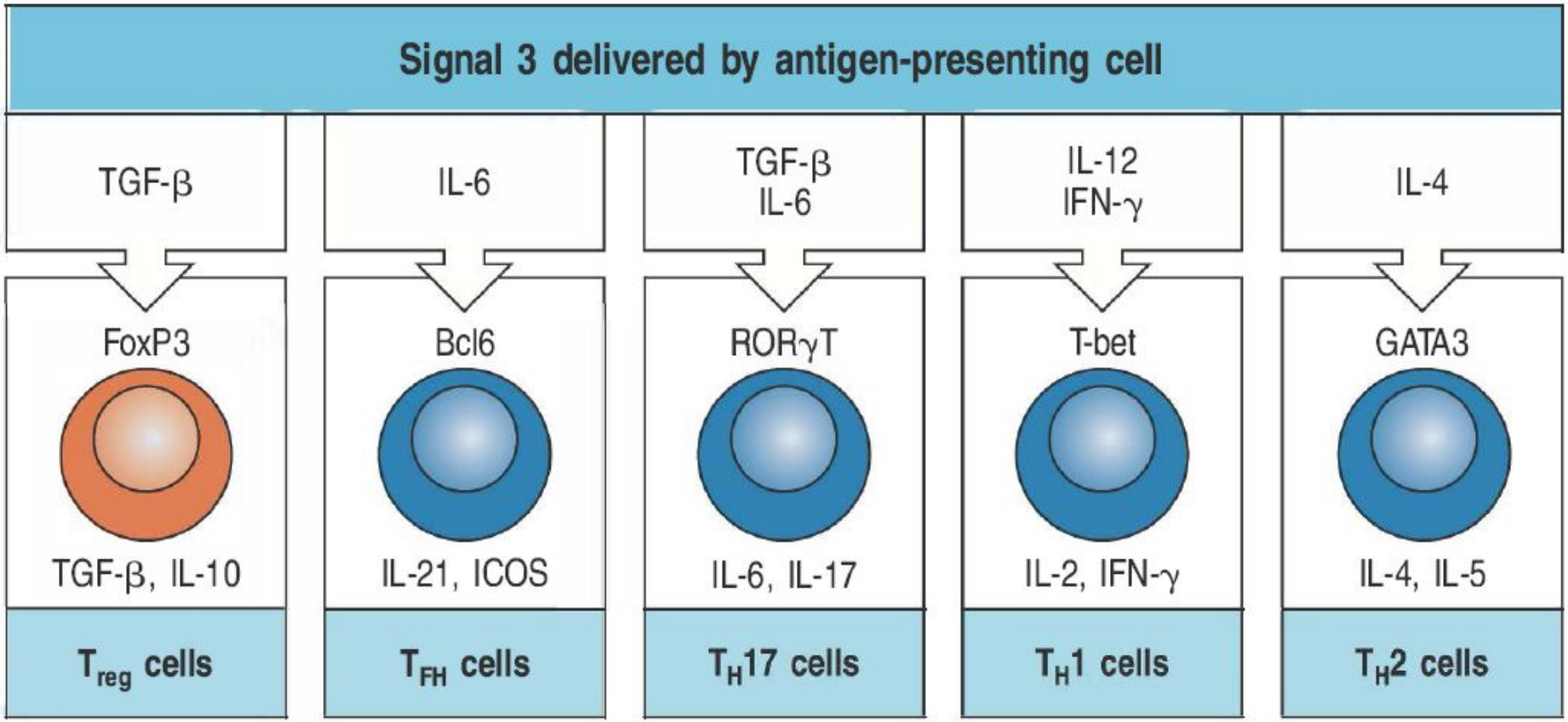
Взаимоотношения транскрипционных регуляторов дифференцировки Т-хелперов

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
TGF-β
IL-6
TGF-β
IL-6
IL-12
IFN-γ
IL-4
FoxP3
Bcl6
RORγT
T-bet
GATA3
TGF-β, IL-10
IL-21, ICOS
IL-6, IL-17
IL-2, IFN-γ
IL-4, IL-5
T_{reg} cells
T_{FH} cells
T_H17 cells
T_H1 cells
T_H2 cells

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

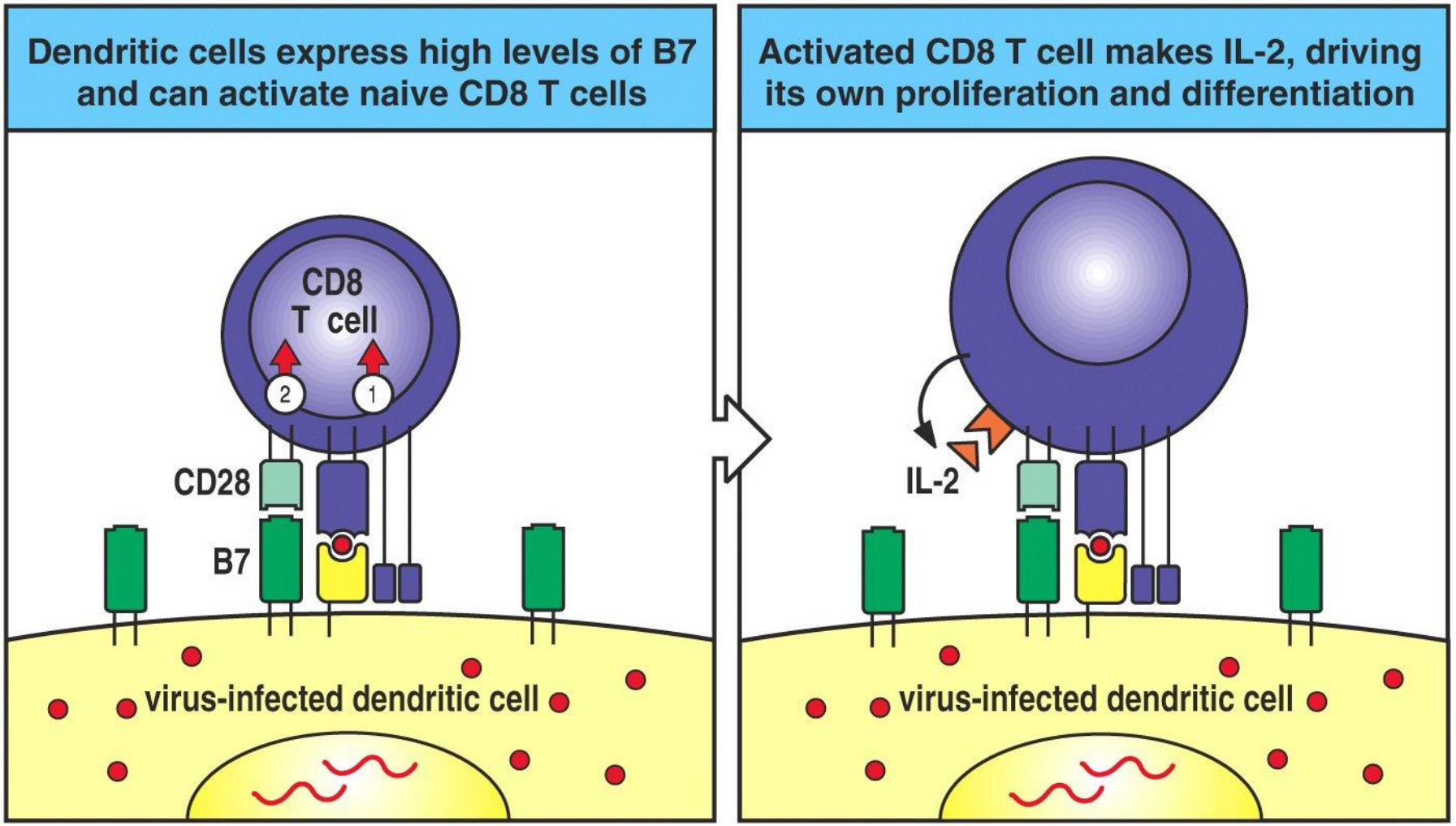


Figure 8-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

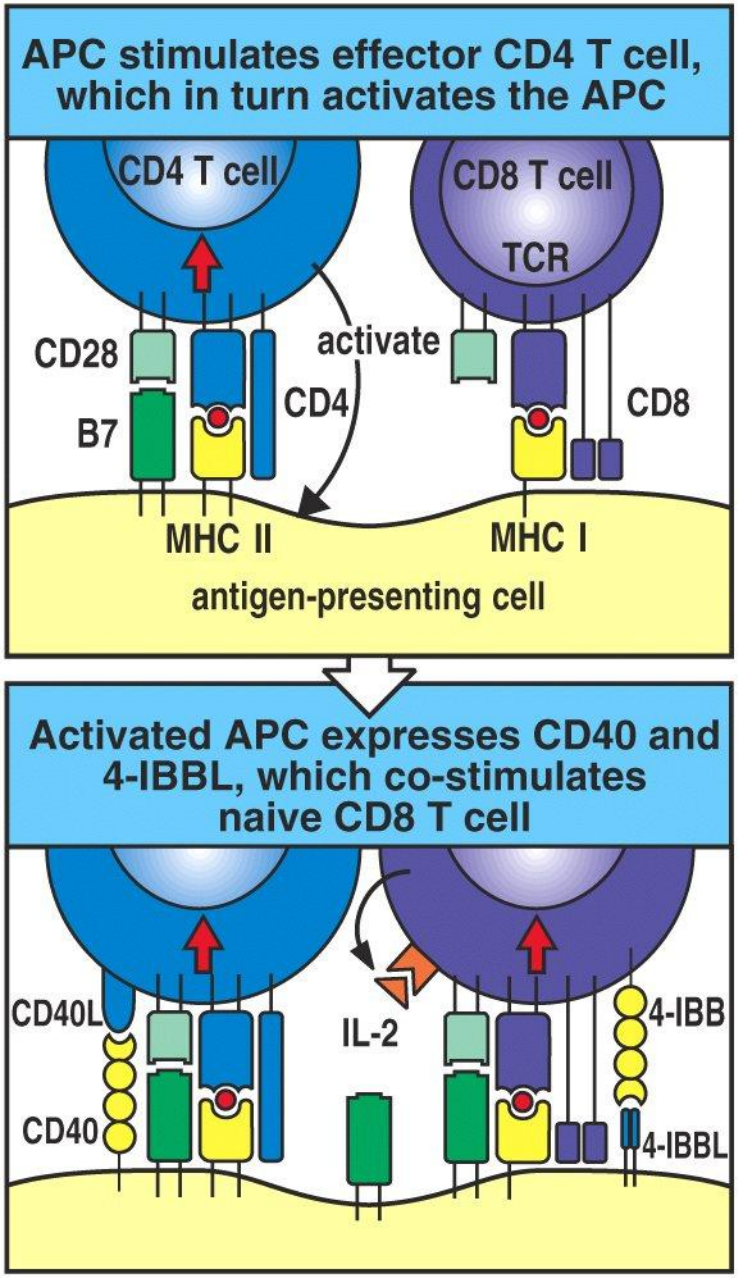


Figure 8-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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.

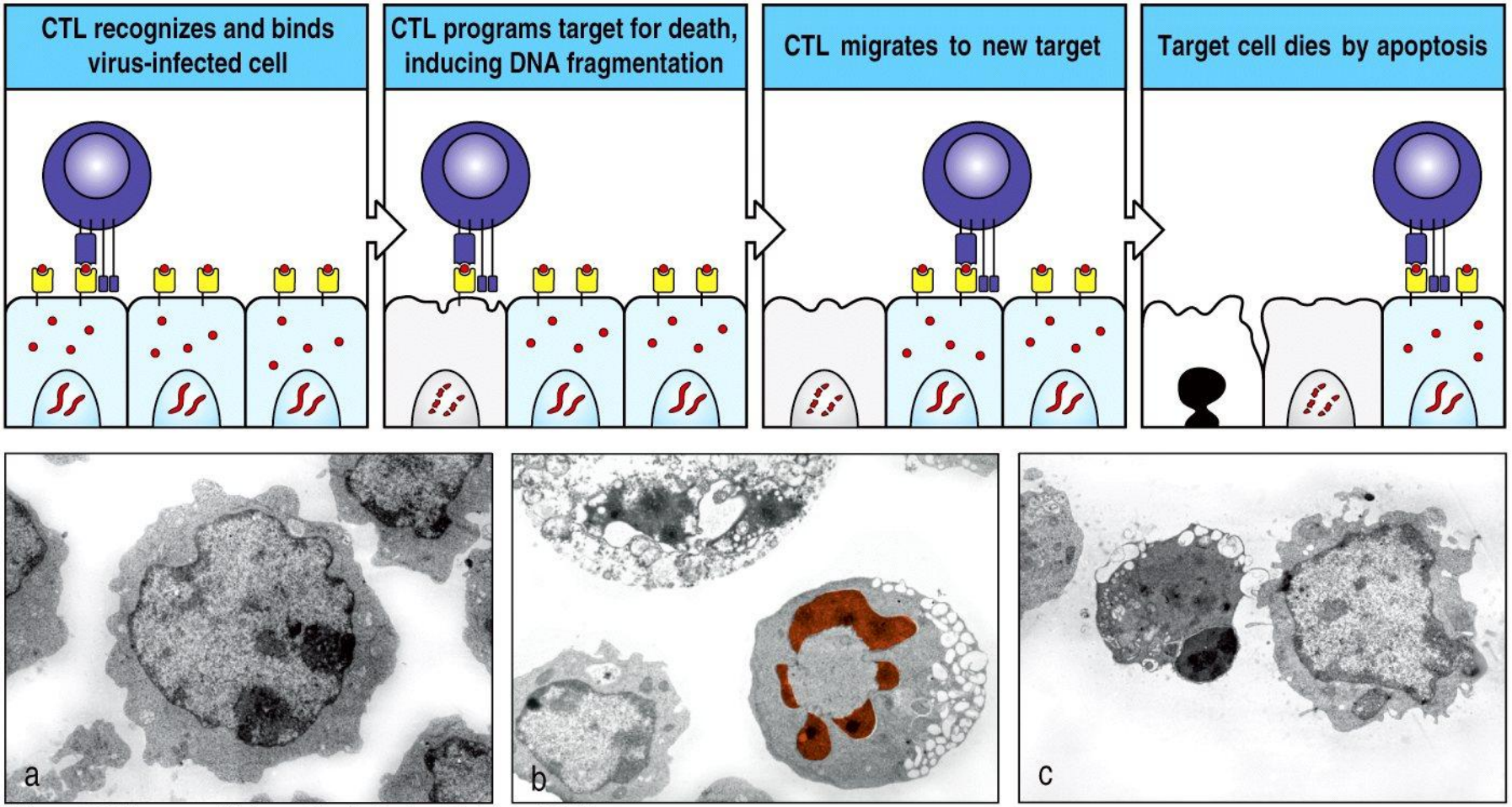


Figure 8-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

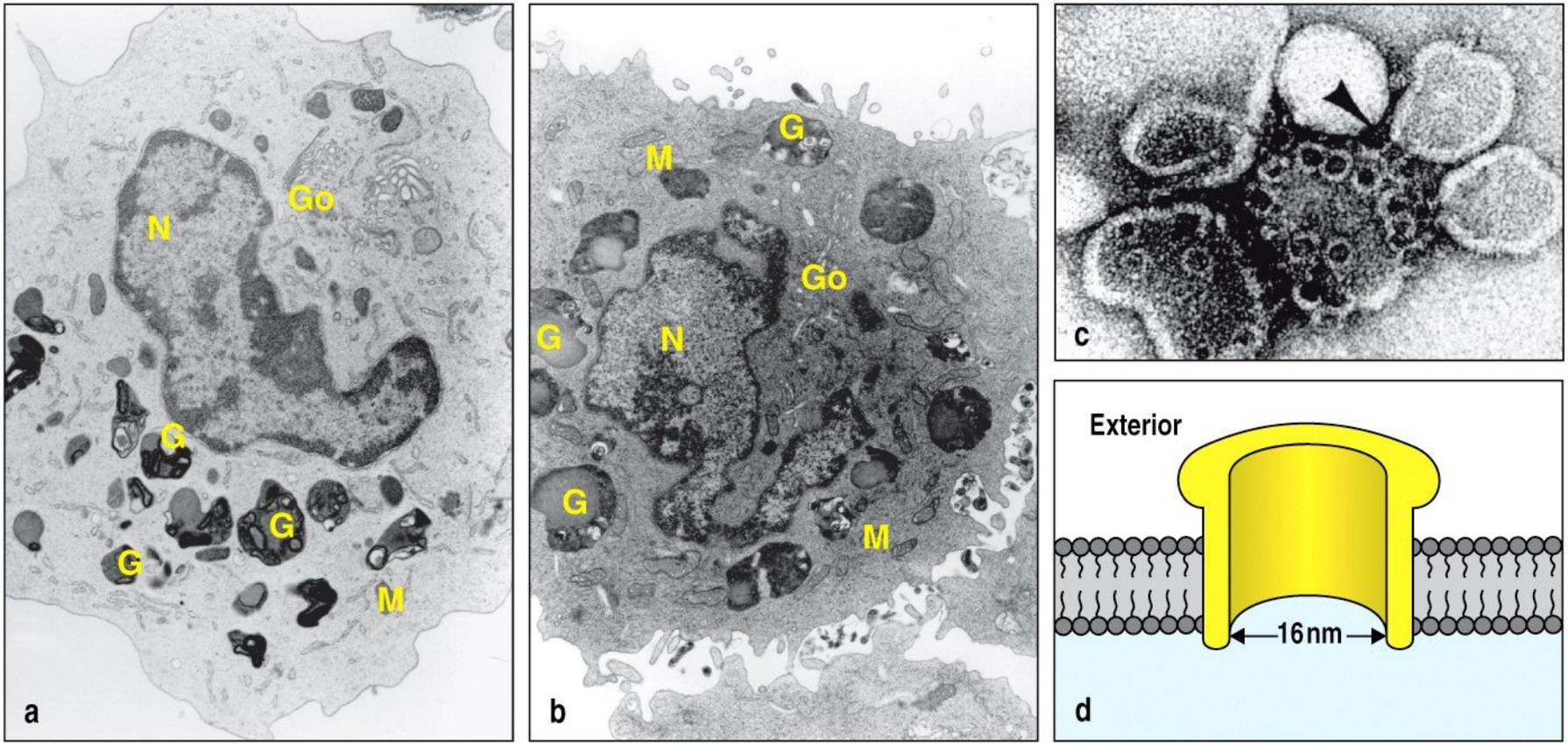


Figure 8-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

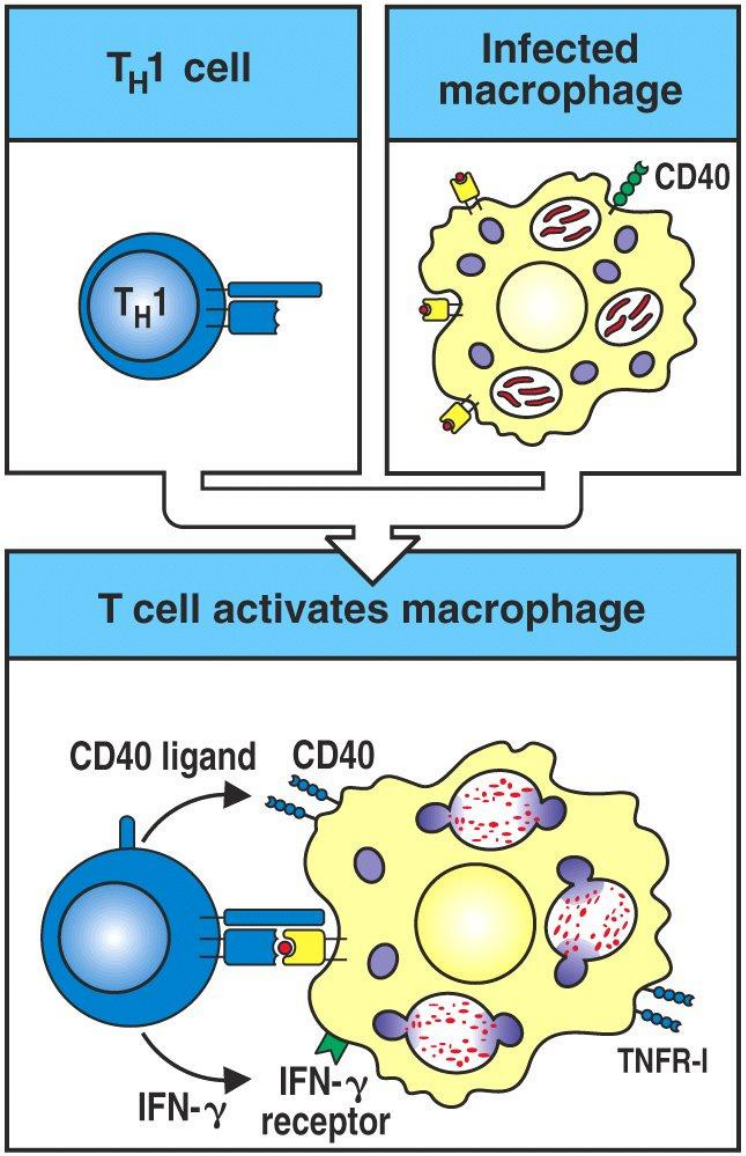


Figure 8-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

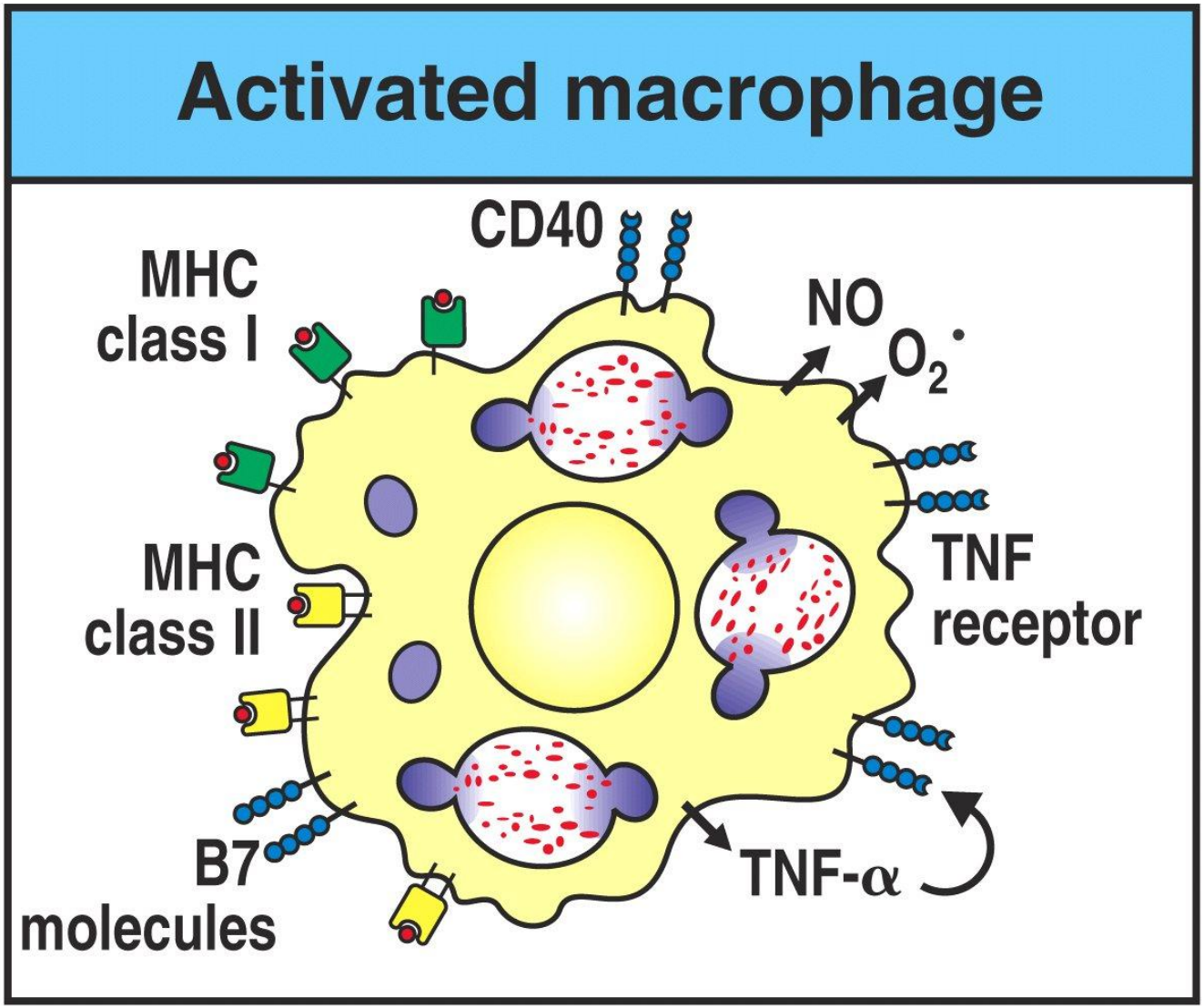


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Активированные клетки Th1 координируют ответ на внутриклеточные бактерии

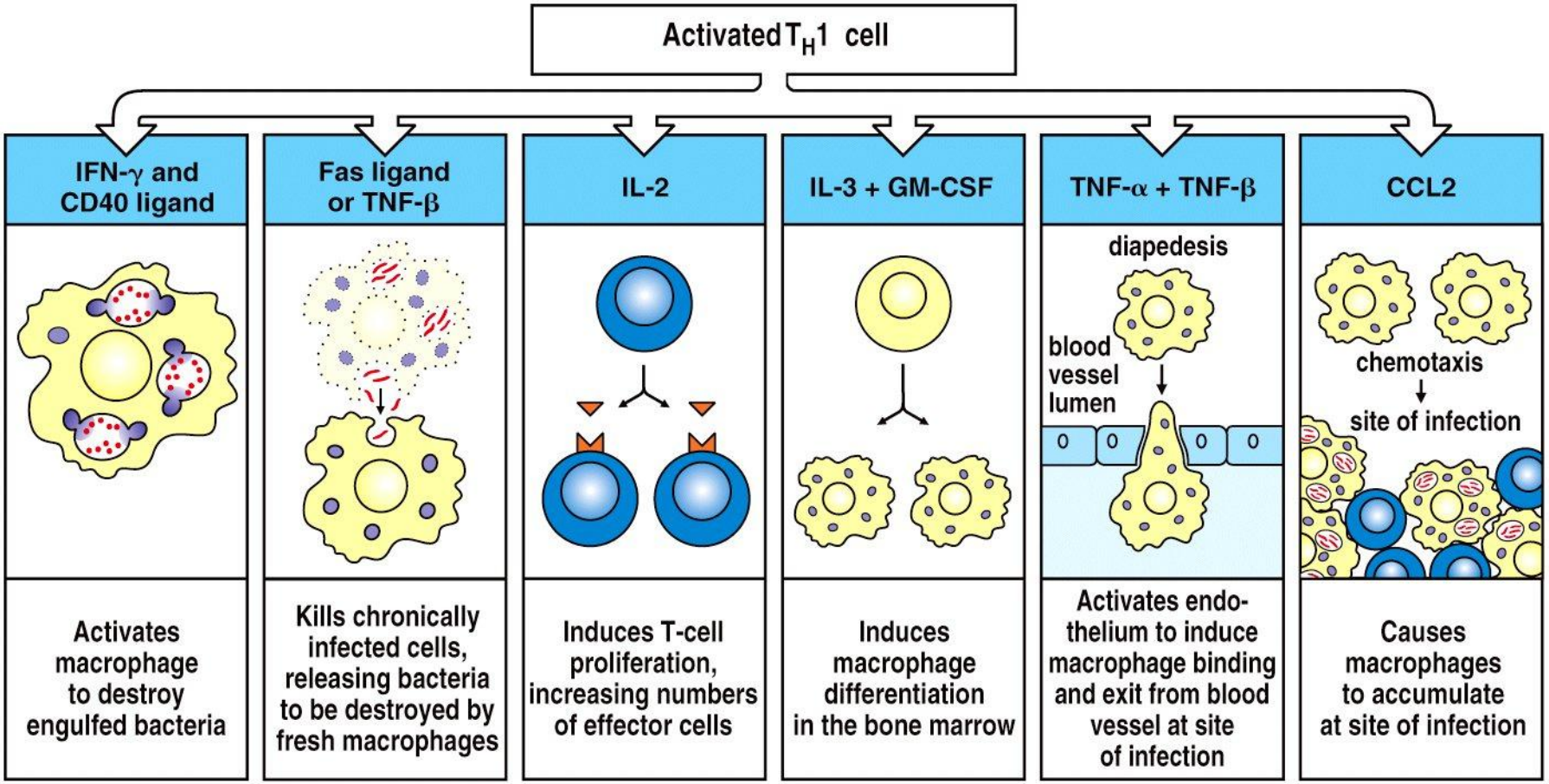


Figure 8-41 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Формирование гранулем в результате неполной элиминации возбудителя туберкулеза

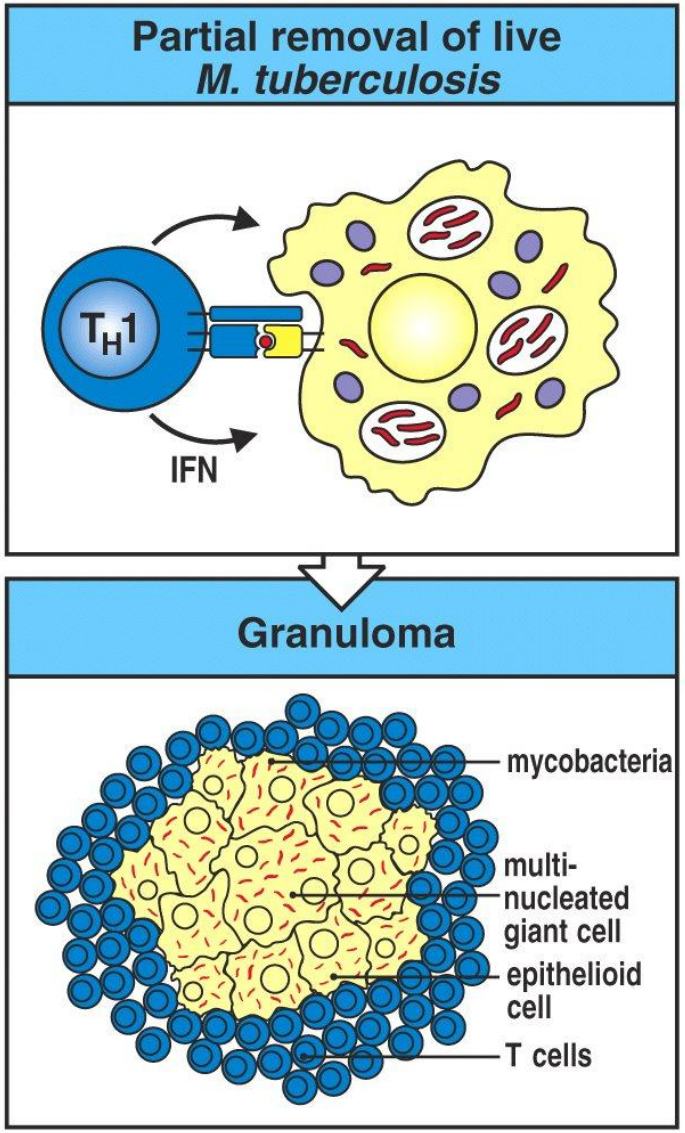
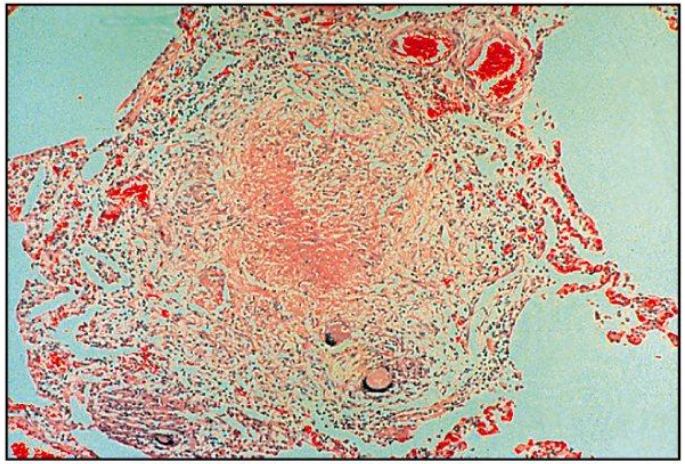



Figure 8-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)