

Липидные плотки в плазматической мембране

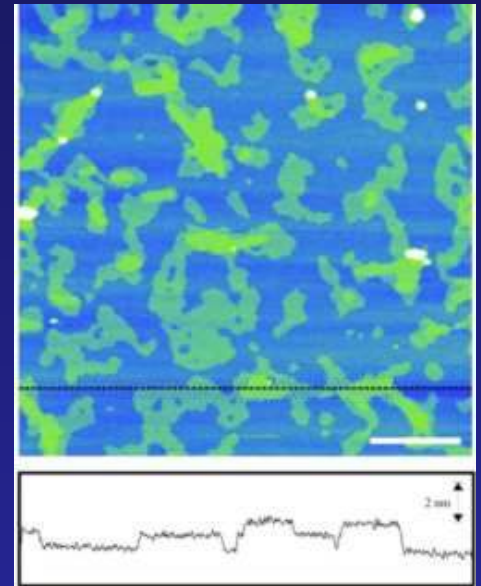
English: lipid raft organisation scheme

A Intracellular space or cytosol

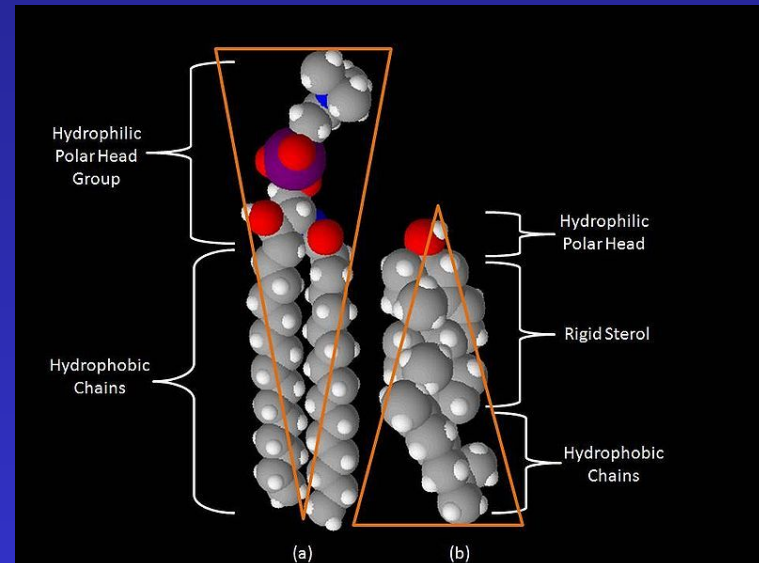
B Extracellular space or vesicle/Golgi apparatus lumen

1. Non-raft membrane
2. Lipid raft
3. Lipid raft associated transmembrane protein
4. Non-raft membrane protein
5. Glycosylation modifications (on glycoproteins and glycolipids)
6. GPI-anchored protein
7. Cholesterol
8. Glycolipid

Повышено количество сфингомиелина и холестерина, снижено - фосфатидилхолина

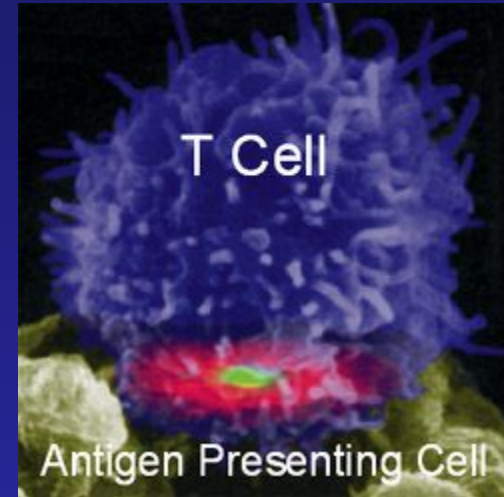
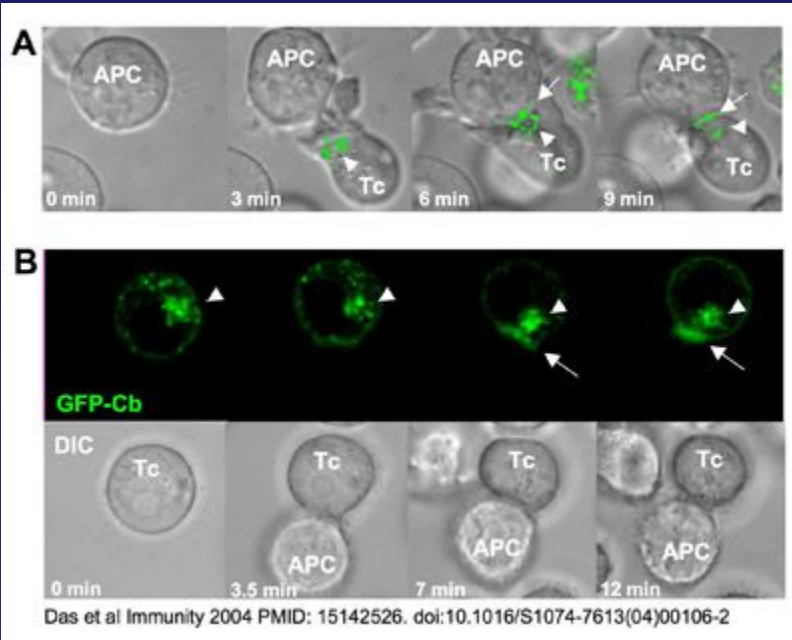


Окрашивание холестерина филипином



Space-filling models of sphingomyelin (a) and cholesterol (b)

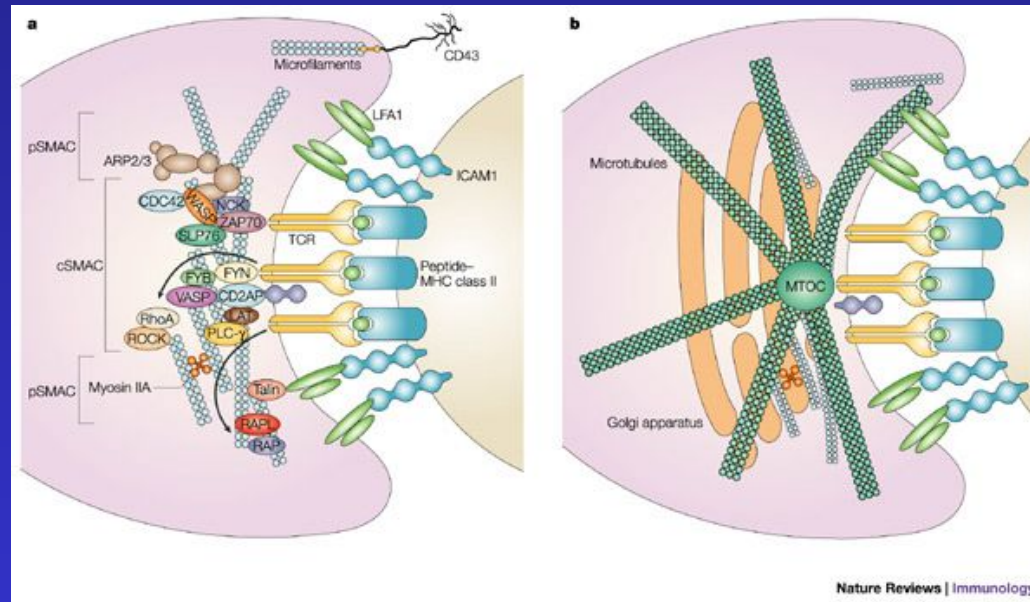
Иммунологический синапс



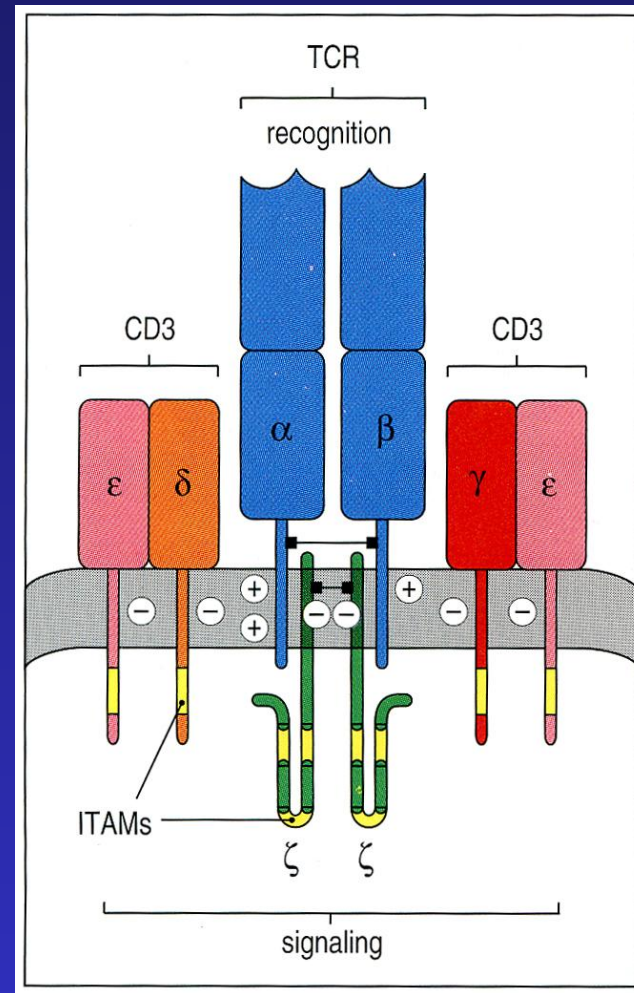
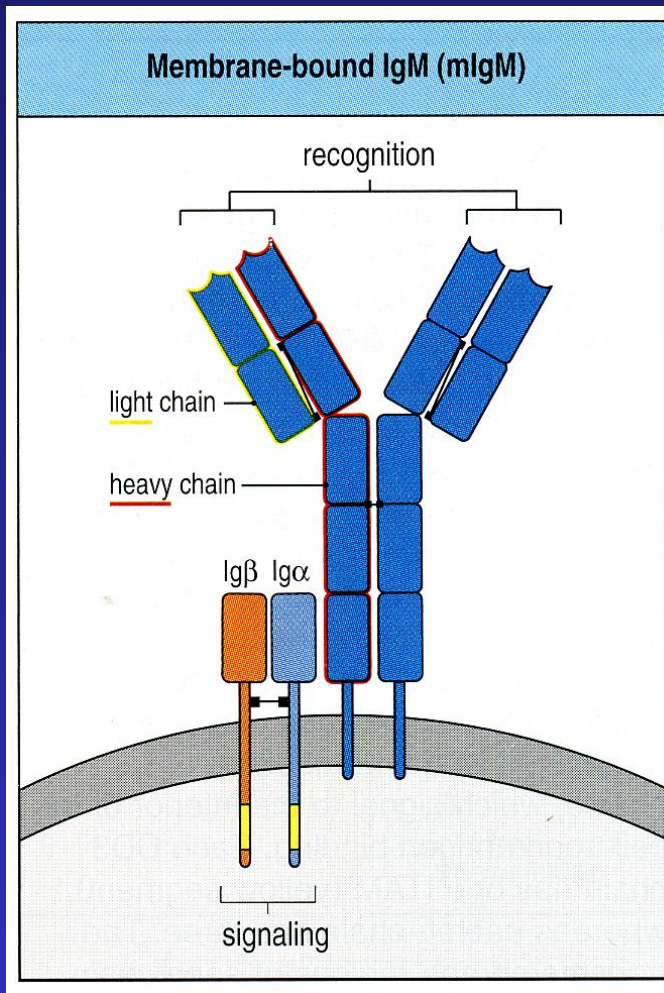
c-SMAC (central-SMAC) composed of θ isoform of protein kinase C, CD2, CD4, CD8, CD28, Lck, and Fyn.

p-SMAC (peripheral-SMAC) in the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) and the cytoskeletal protein talin are clustered.

d-SMAC (distal-SMAC) enriched in CD43 and CD45 molecules.



Рецепторные комплексы В- и Т-лимфоцитов, ITAMs



Вместе с корецепторами и молекулами клеточной адгезии формируют иммунологический синапс. Кластеризация рецепторов формирует супрамолекулярный активационный комплекс (SMAC). ITAM - immunoreceptor tyrosine-based activation motif (YxxL/I).

Phosphorylation of ITAMs on B-cell receptor tails by Src-family kinases

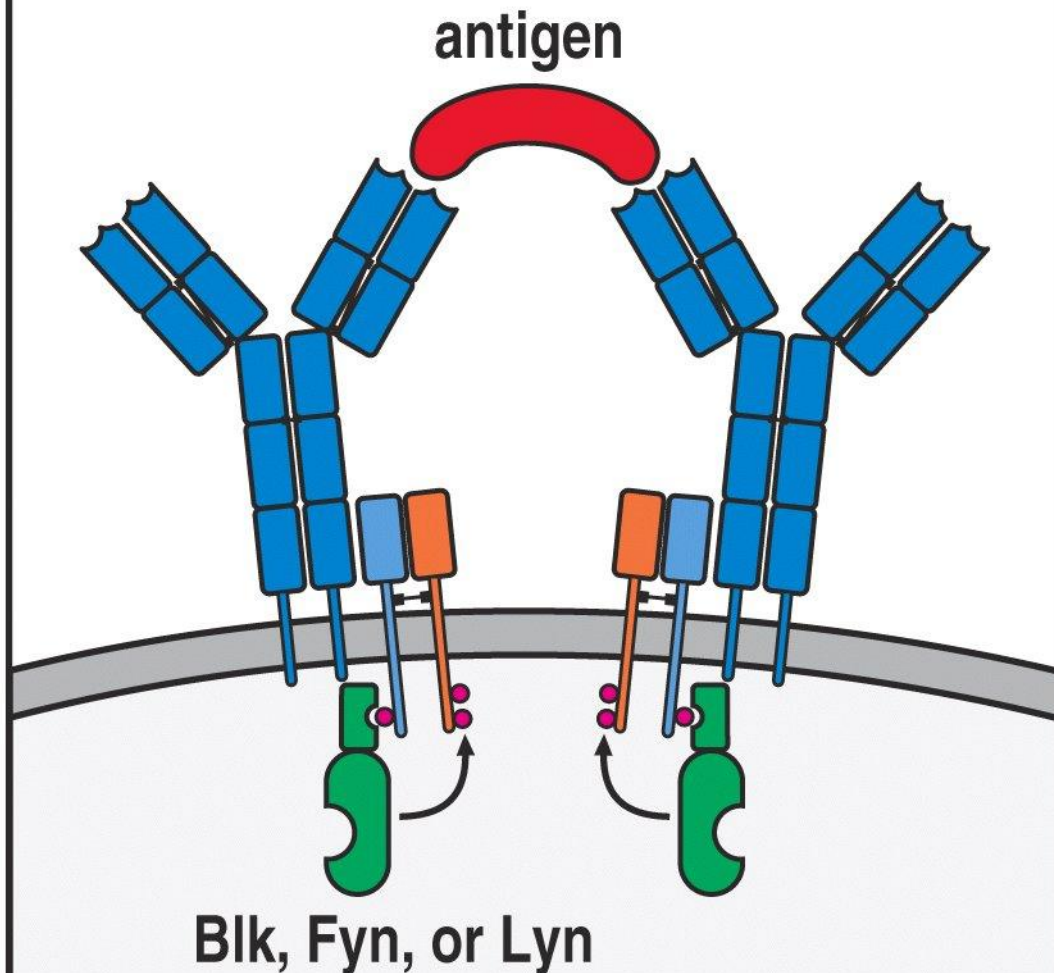
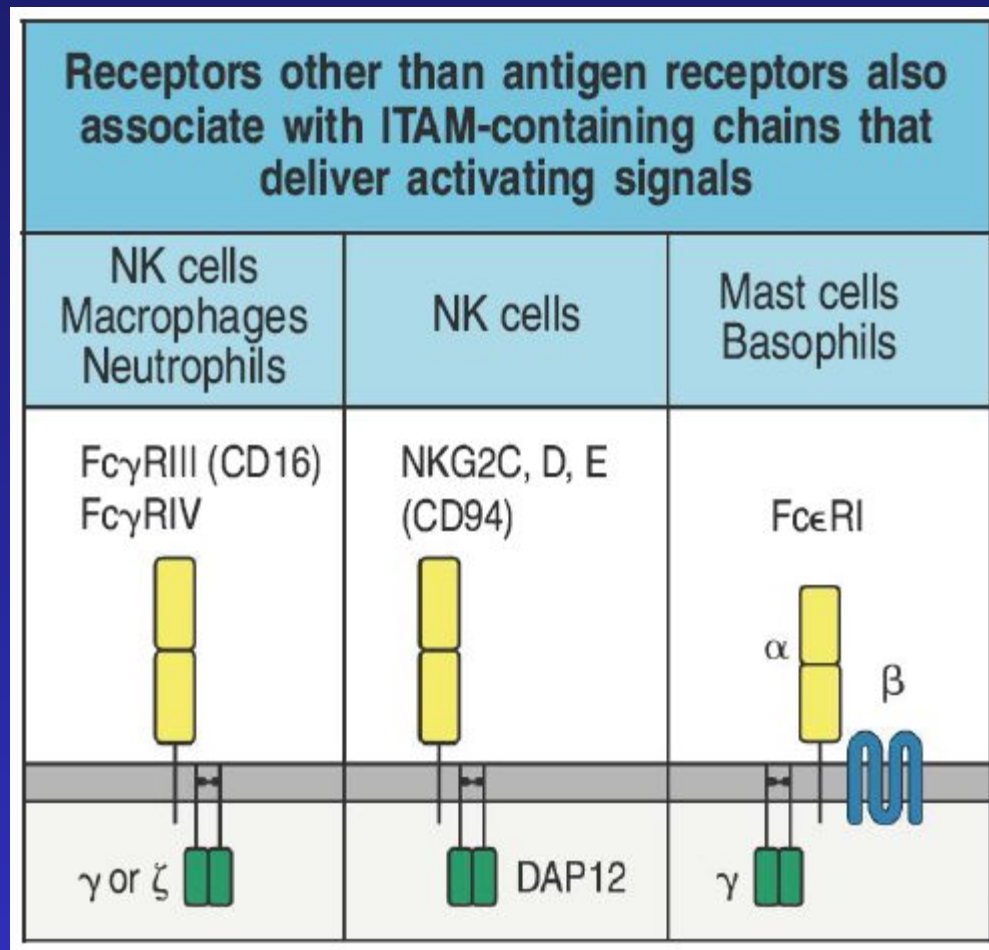


Figure 6-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Рецепторы NK-клеток и Fc-рецепторы содержат ITAMs



Корецепторы TCR и BCR

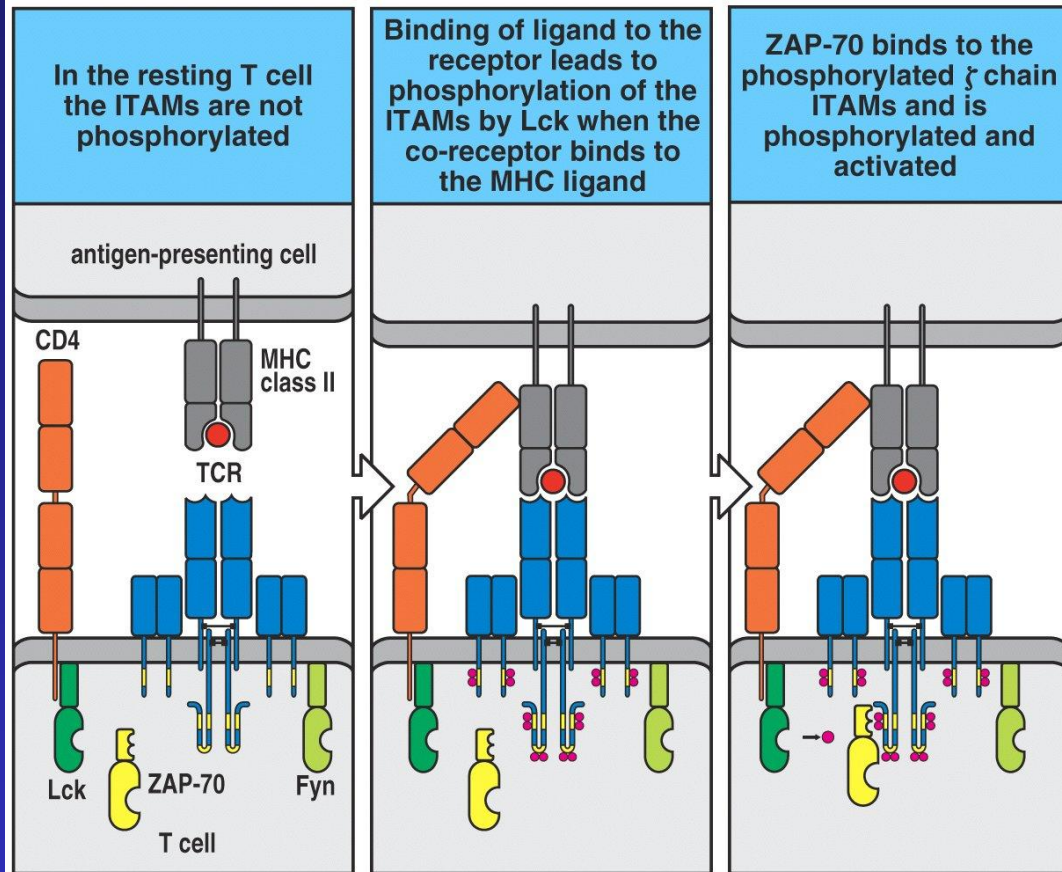


Figure 6-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

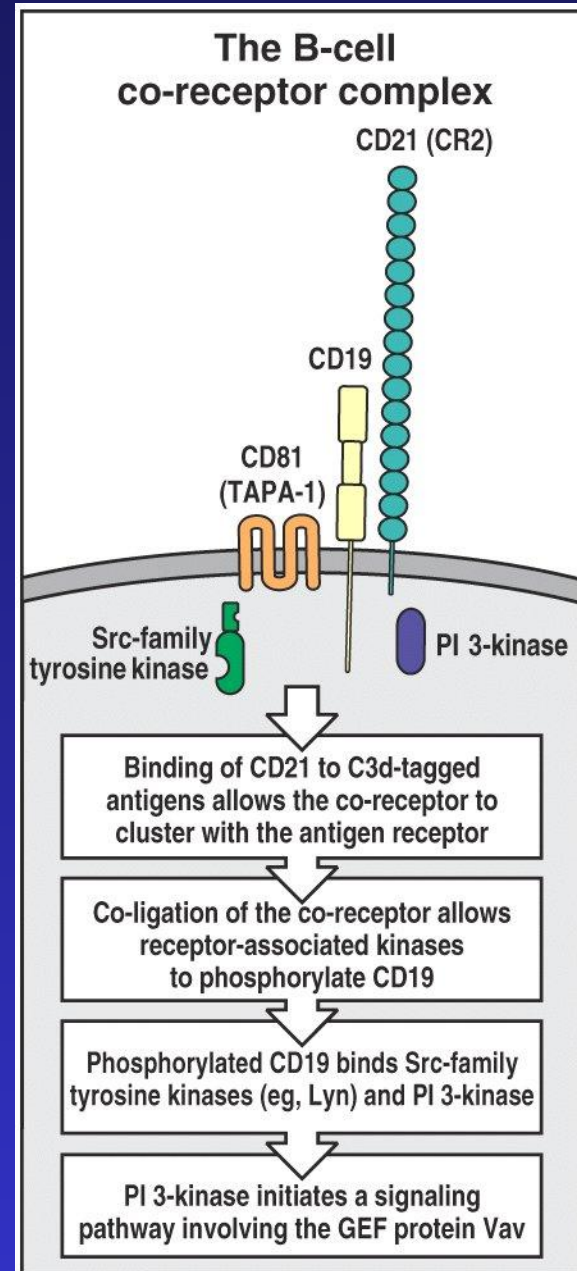


Figure 6-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Рецепторы, содержащие ITIMs - ингибиторные мотивы тирозинового фосфорилирования. Выполняют регуляторные функции.

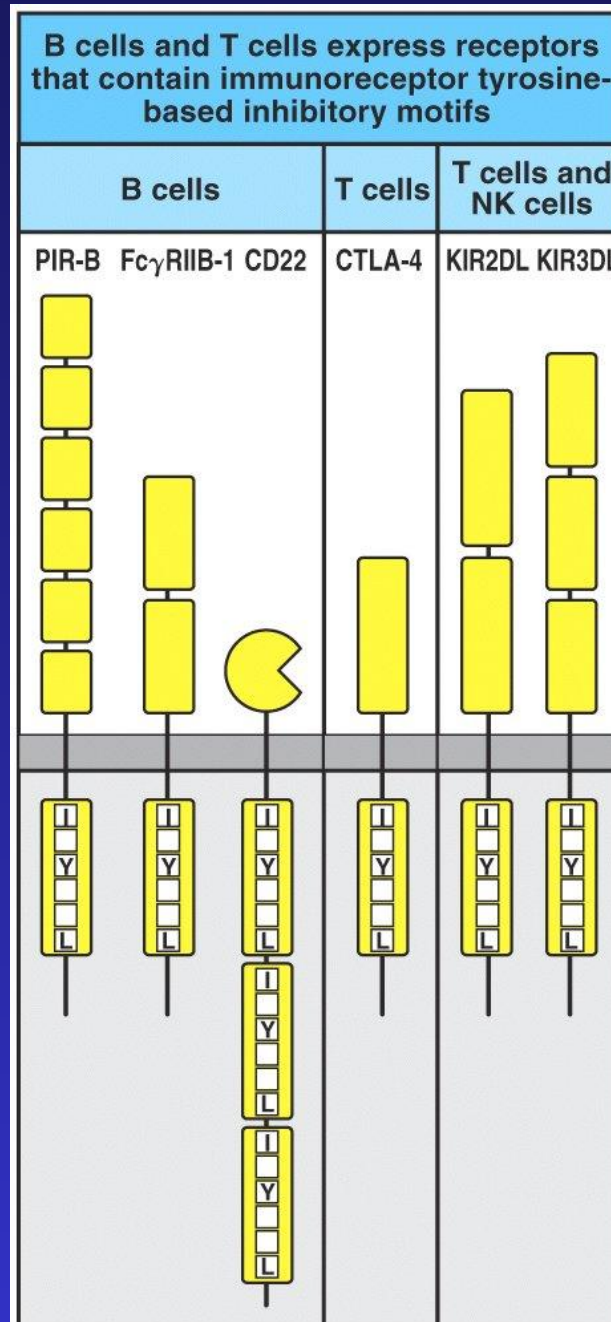


Figure 6-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Каскад событий, вызываемых антигенной активацией В-лимфоцита

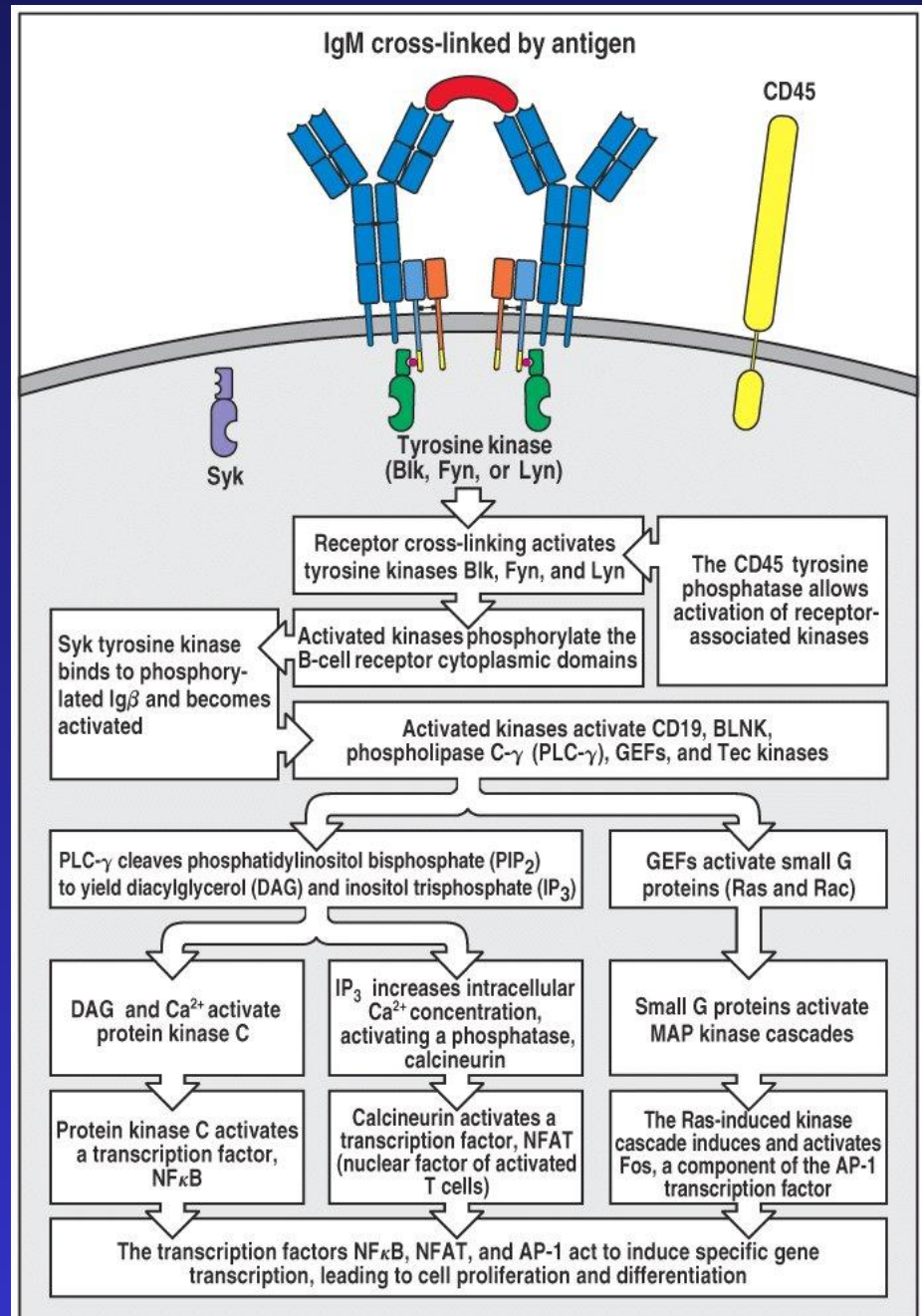


Figure 6-15 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Каскад событий, вызываемых антигенной активацией Т-лимфоцита

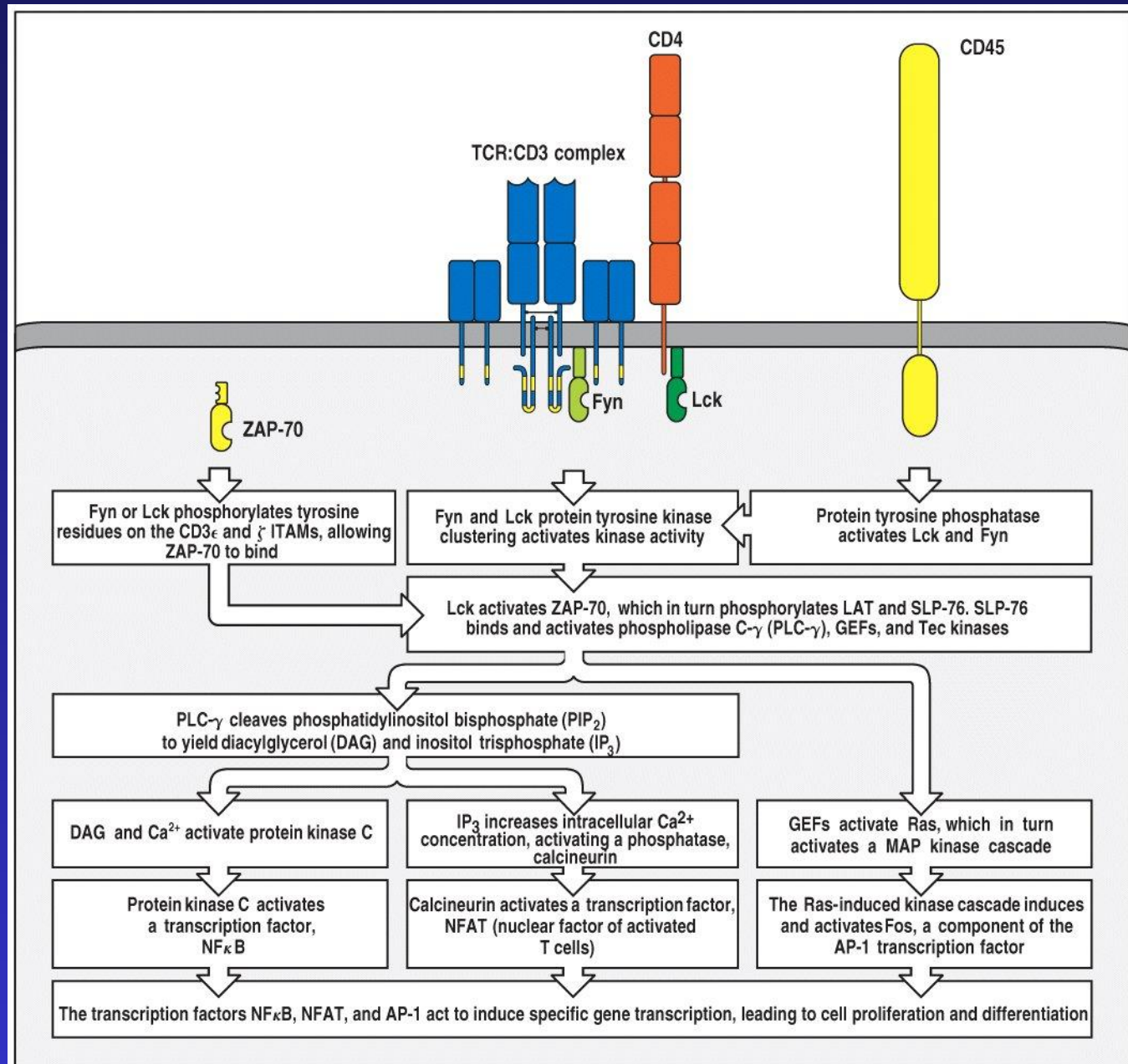


Figure 6-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Не все лиганды TCR вызывают сходный ответ

Мутагенез - получение измененных пептидных лигандов
(altered peptide ligands)

Пептиды агонисты “включают” ответ

Пептиды антагонисты подавляют ответ к пептидам-агонистам

Пептиды частичные агонисты включают часть программы, индуцируемой агонистами

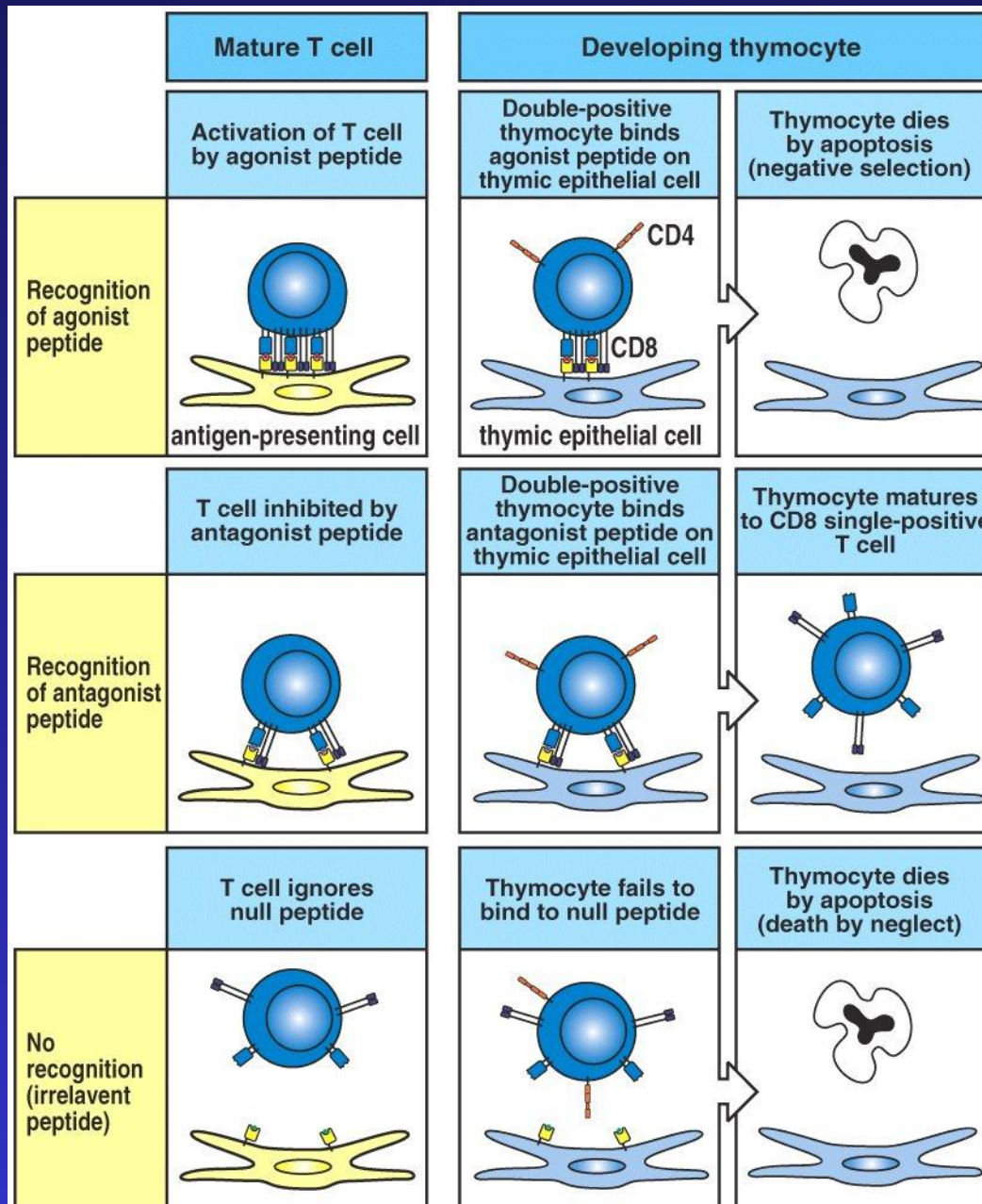


Figure 7-37 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Сигнал через TLR опосредован MyD88 и NFκB

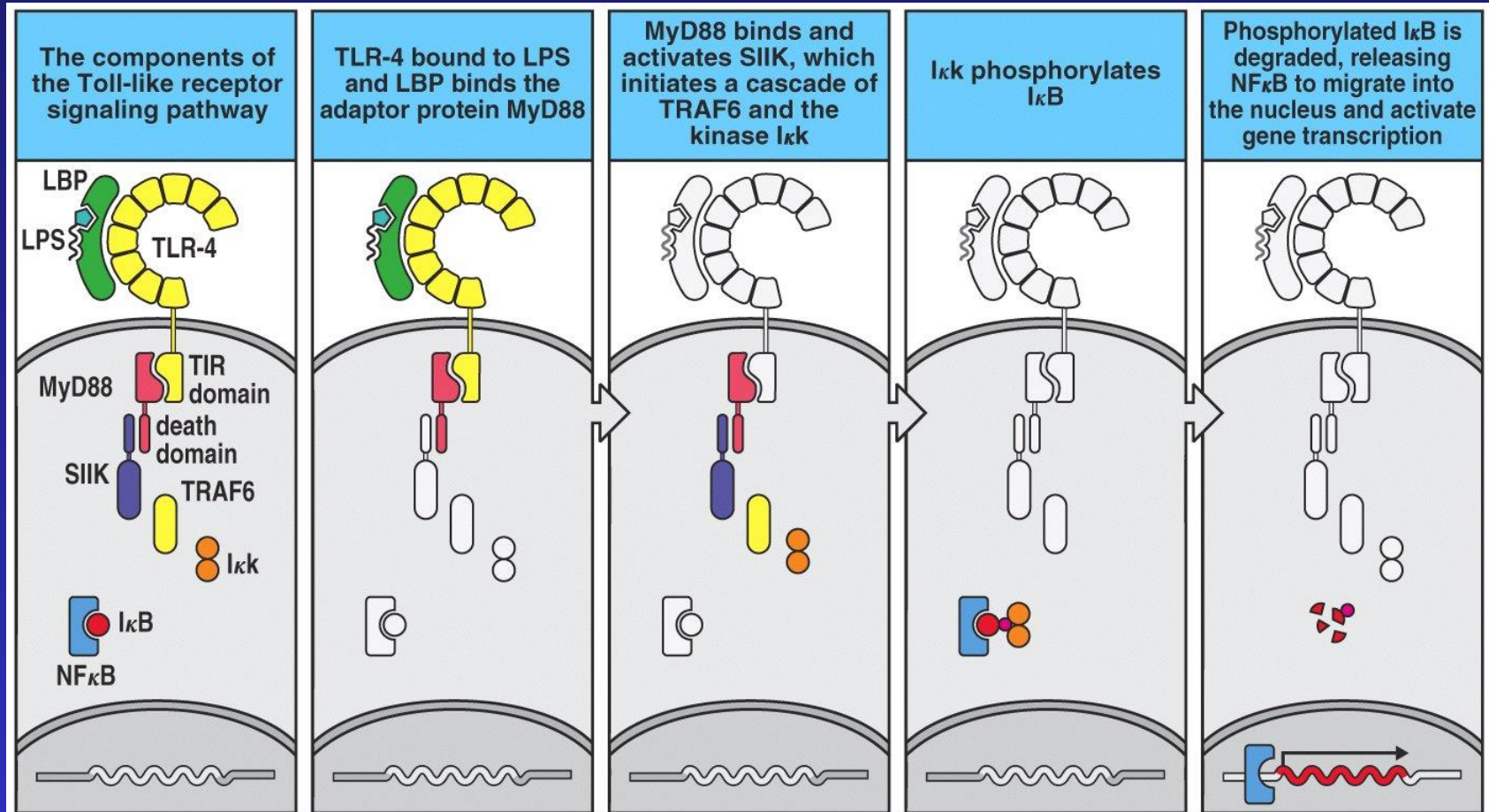


Figure 6-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Сигнал через рецепторы хемокинов опосредован протеином G

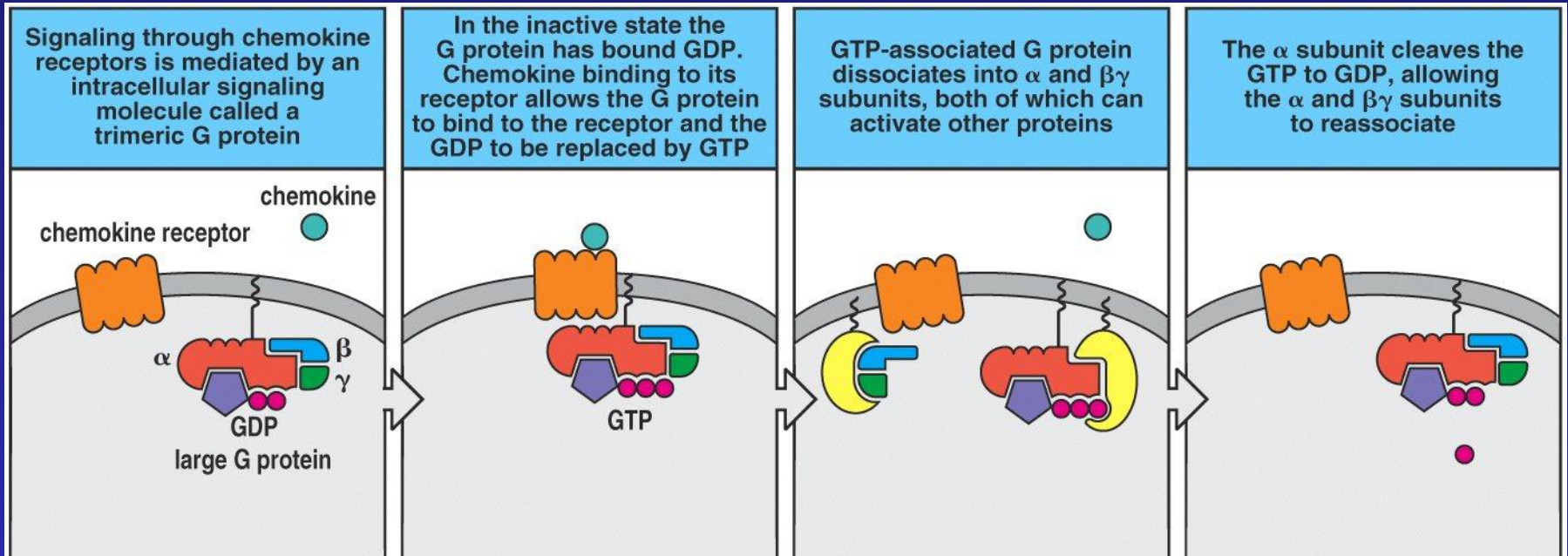


Figure 6-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Сигнал через рецепторы цитокинов опосредован активацией Янус киназ (JAKs) и ведет к фосфорилированию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STATs)

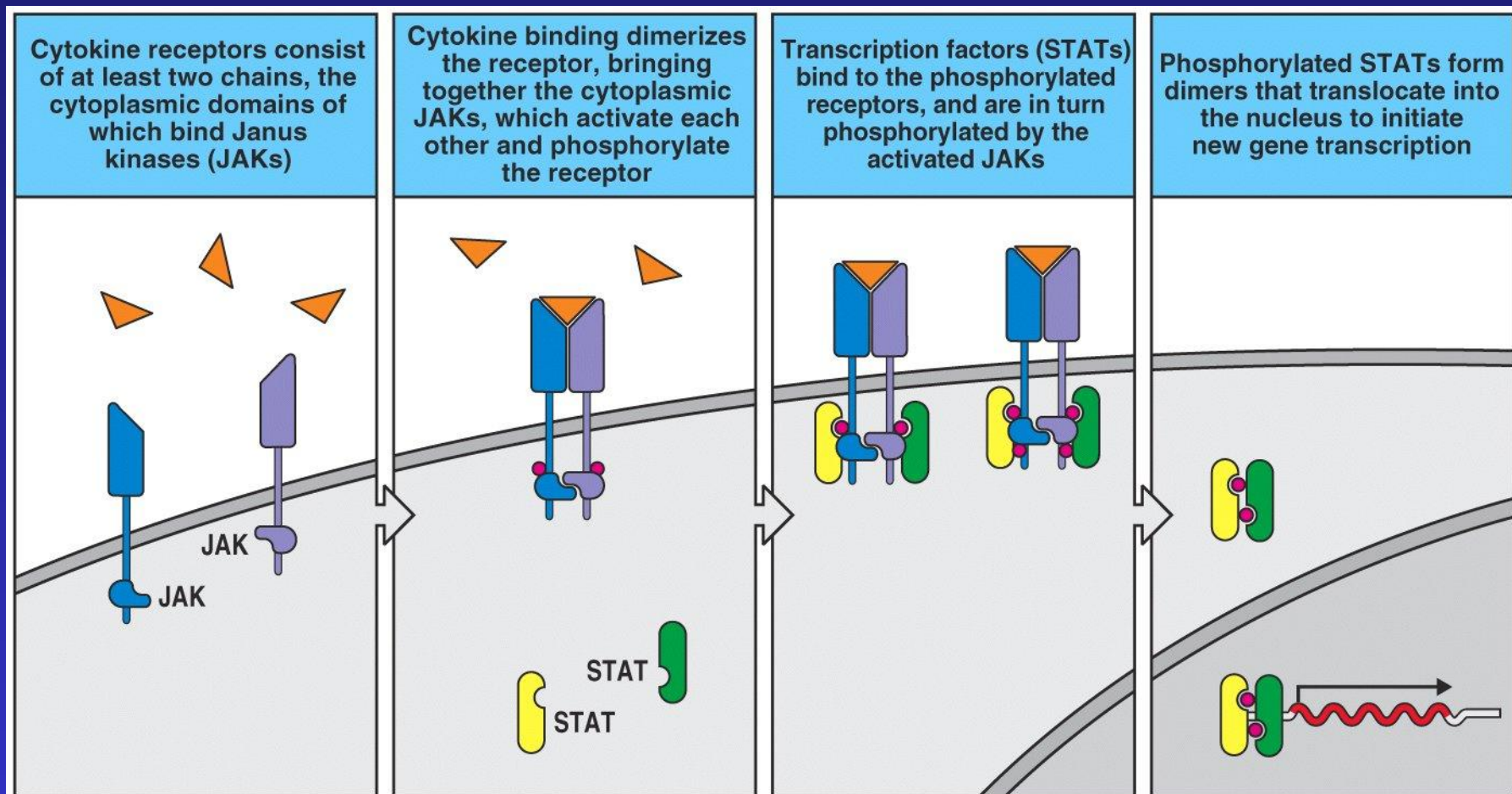


Figure 6-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Внешний путь индукции апоптоза – опосредован активацией «рецепторов гибели» в результате связывания внеклеточных лигандов Fas(CD95), TNF и пр.

Внутренний (митохондриальный) путь – освобождением цитохрома с из митохондрий в ответ на UV, радиацию, химиотерапевтические препараты, лишение питательных веществ и ростовых факторов.

Оба пути опосредованы активацией прокаспаз, в которых про-домен ингибирует каталитический домен. Отщепление про-домена делает каспазу протеолитически активной.

Сигнал через Fas-лиганд опосредован FADD, активацией каспаз и ДНК-азы, активируемой каспазами (CAD) и ведет к апоптозу

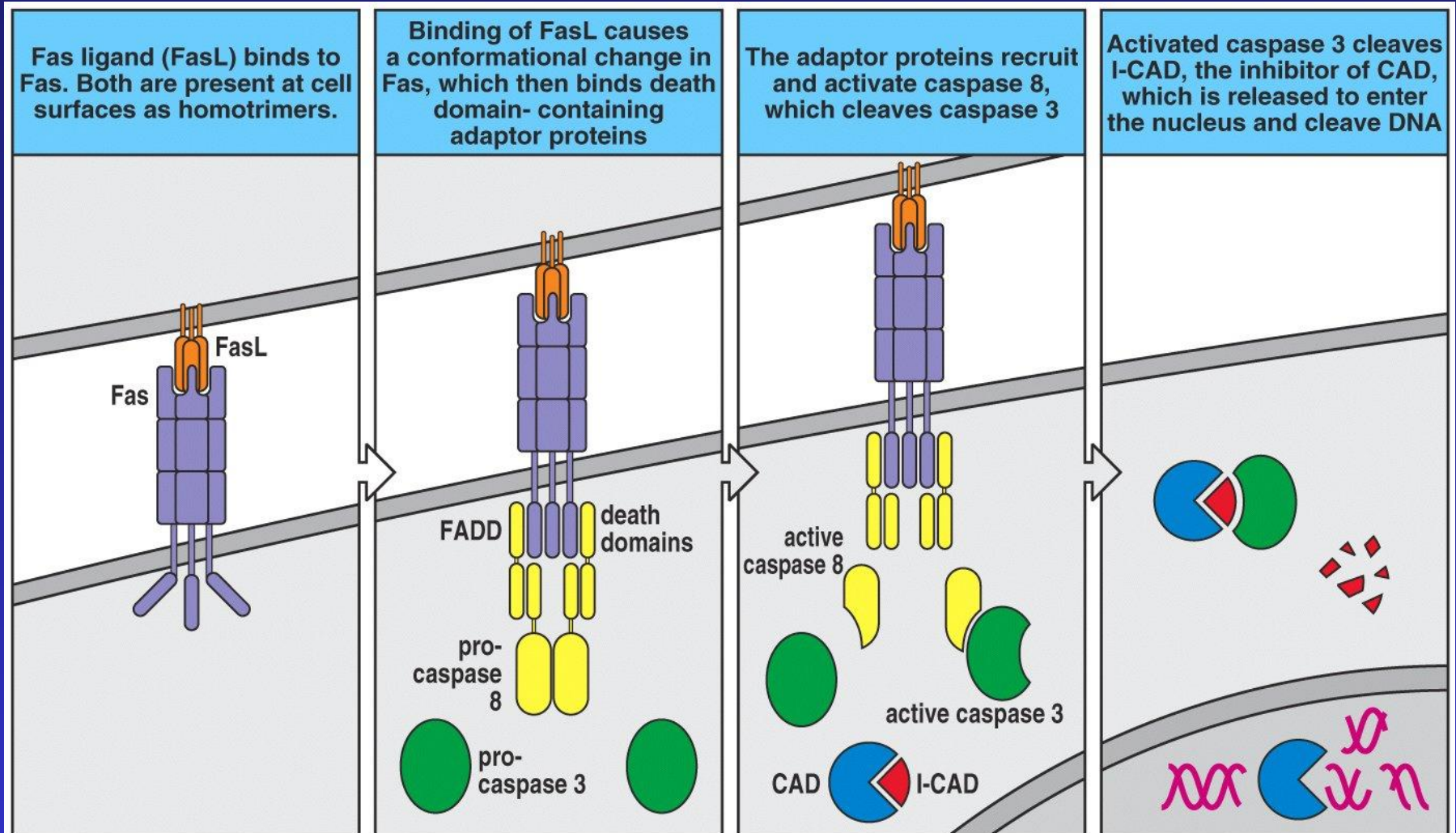
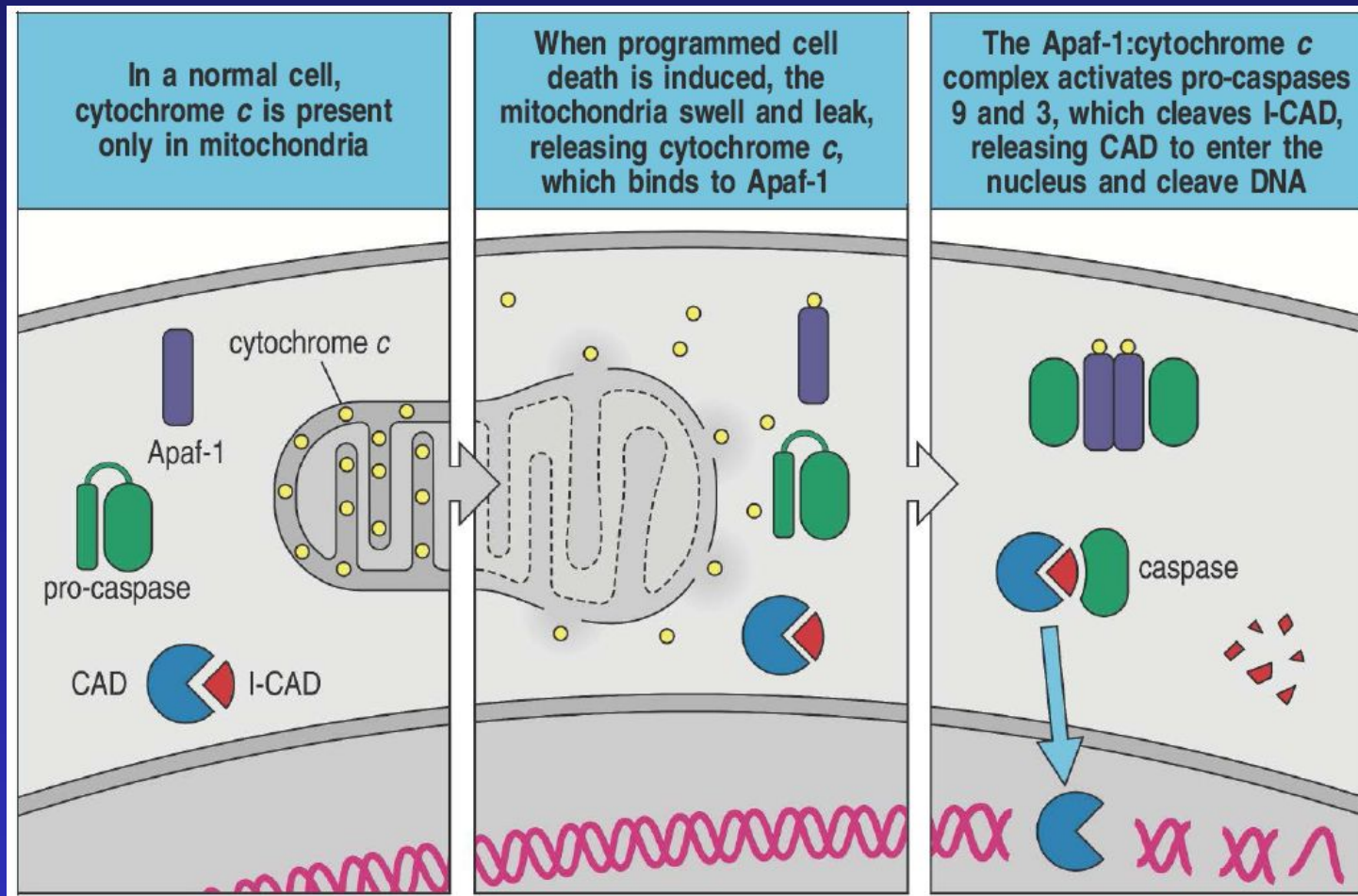
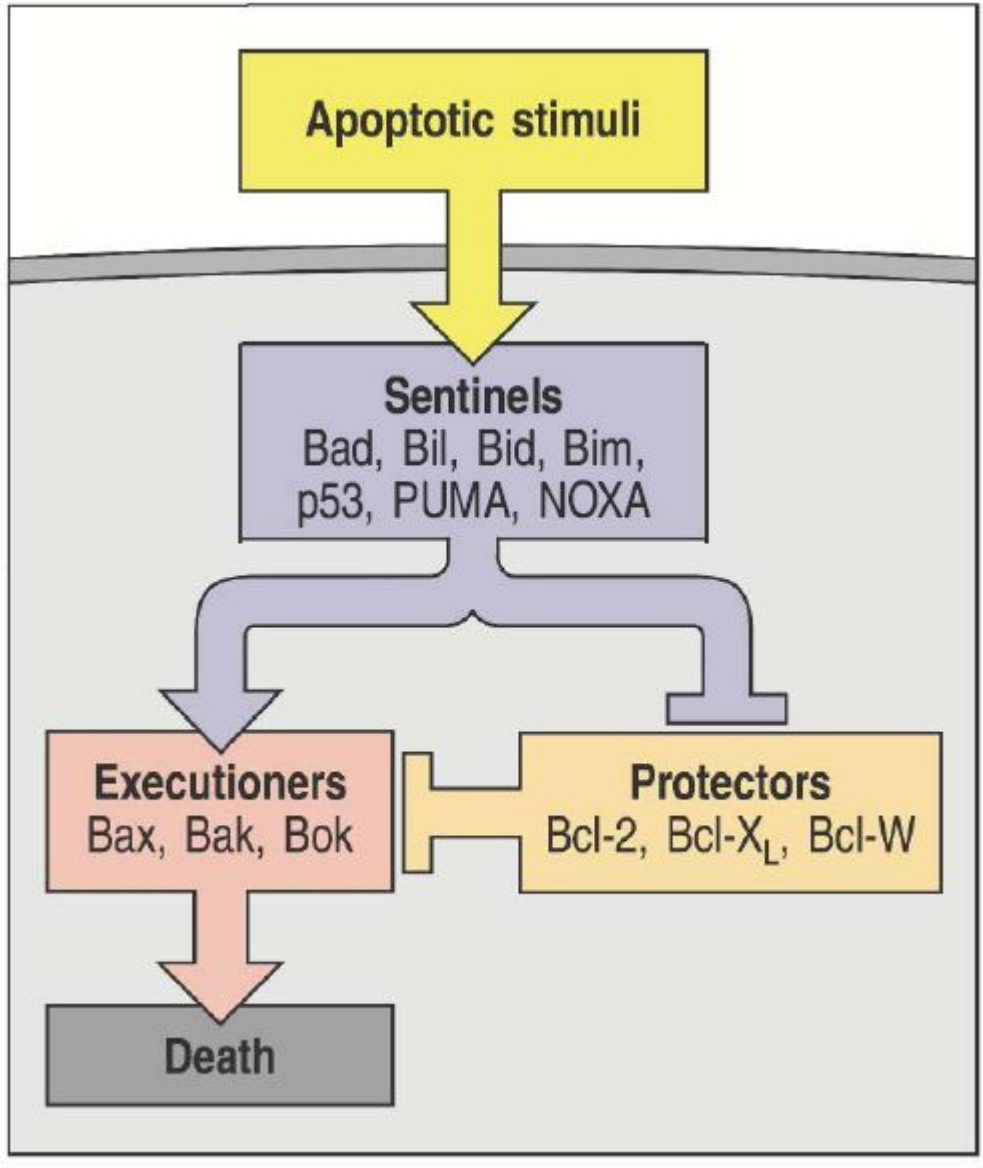


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Bcl-2 блокирует процессы, ведущие к апоптозу



Семейство этих факторов содержит как антиапоптотические (bcl-2, bcl-XL), так и проапоптотические белки (Bax, Bad)



Антигенная активация незрелого В-лимфоцита приводит к его гибели, а активация зрелого - к продукции антител

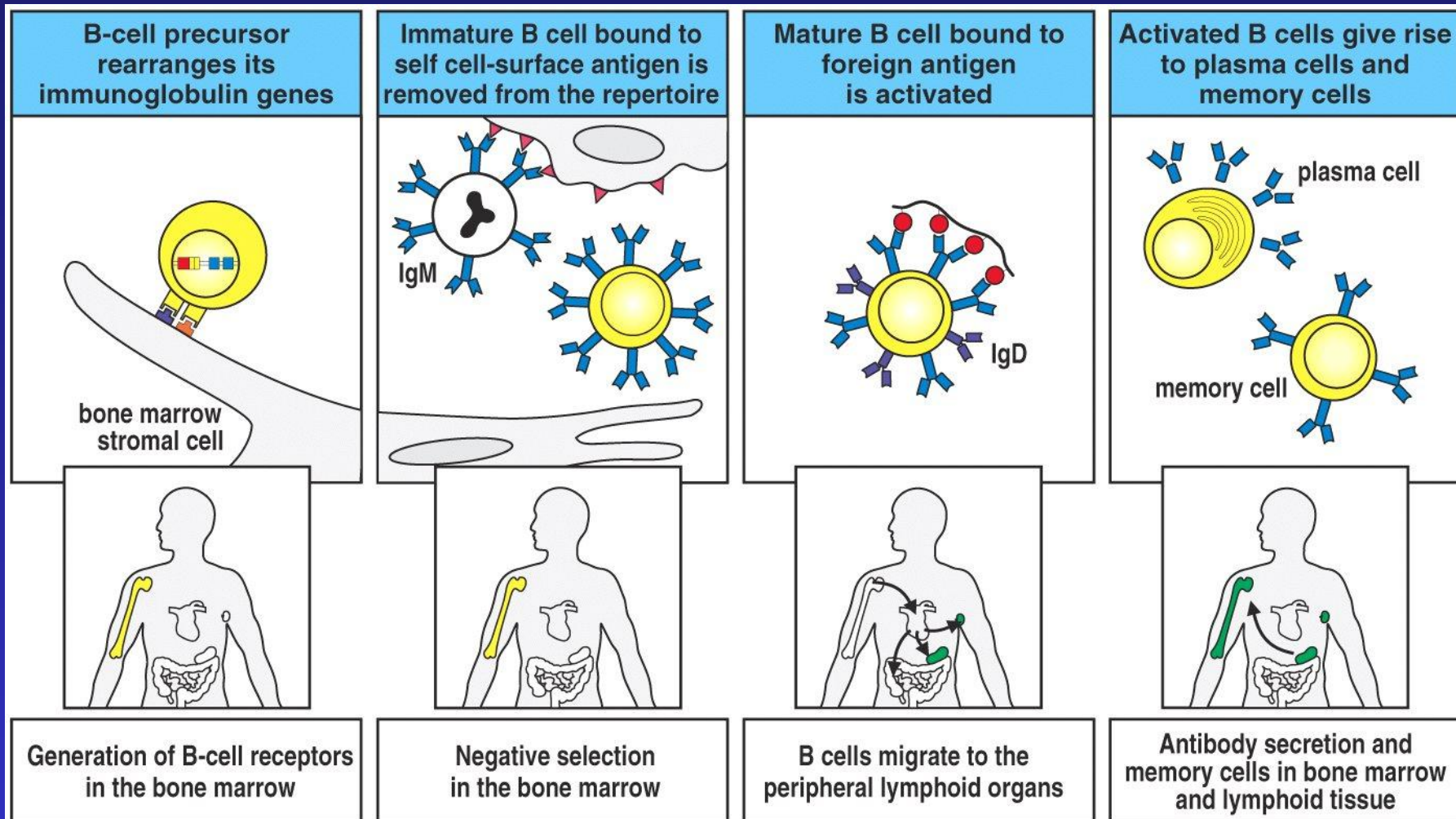


Figure 7-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Развитие незрелого Т-лимфоцита в тимусе требует сигнала от взаимодействия с молекулами МНС. Слишком сильный сигнал вызывает его гибель.

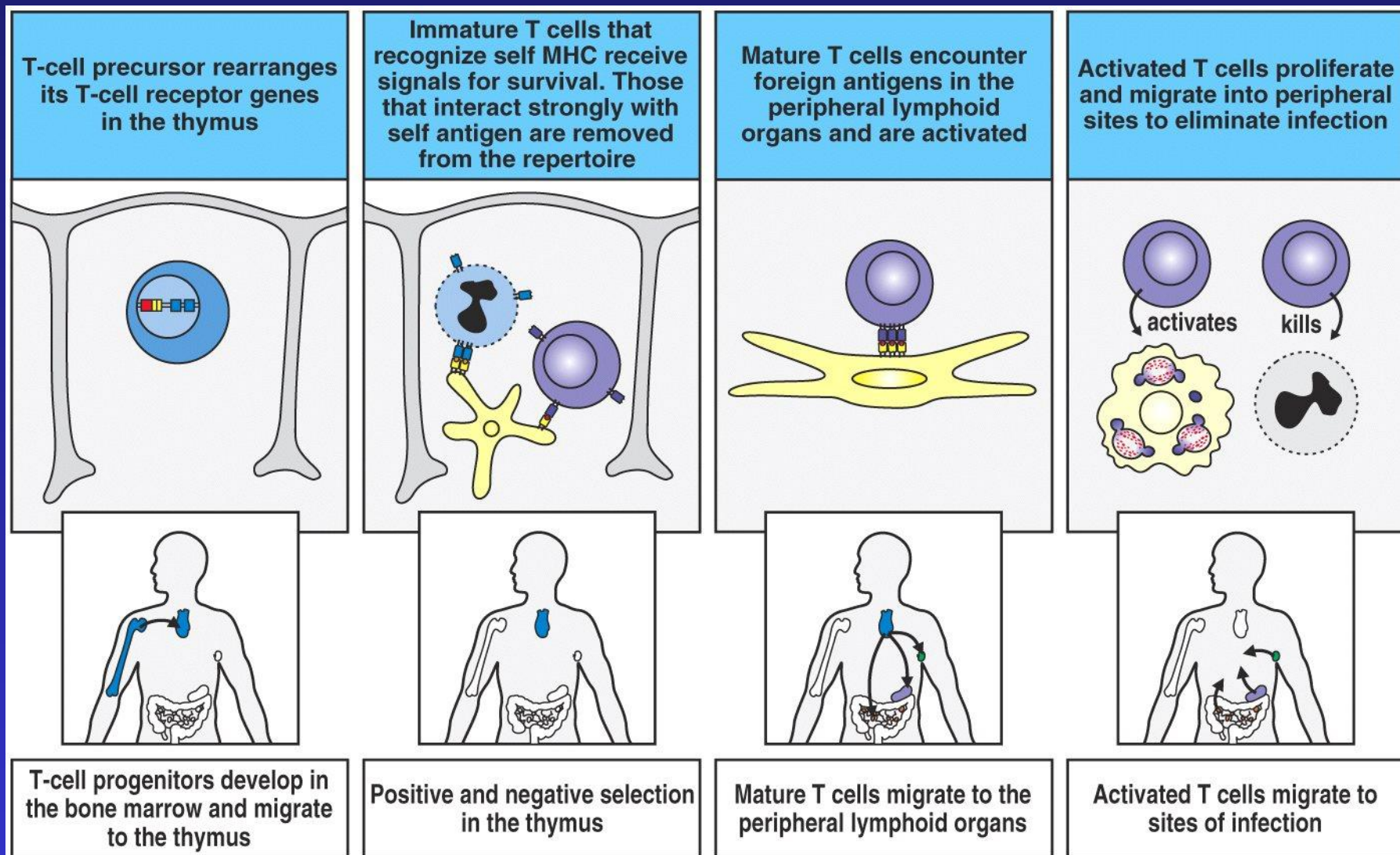


Figure 7-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Дифференцировка гемопоэтической стволовой клетки и коммитированного предшественника лимфоцитов

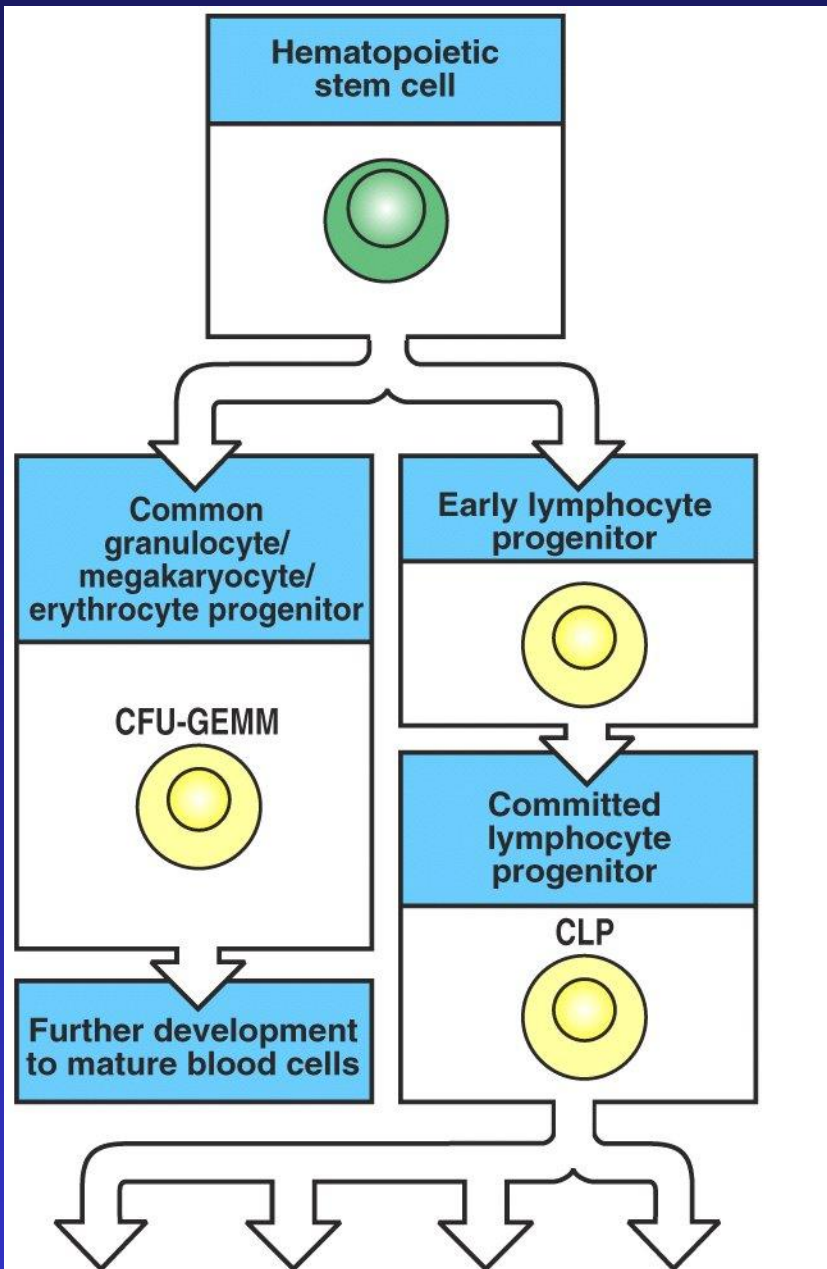


Figure 7-3 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

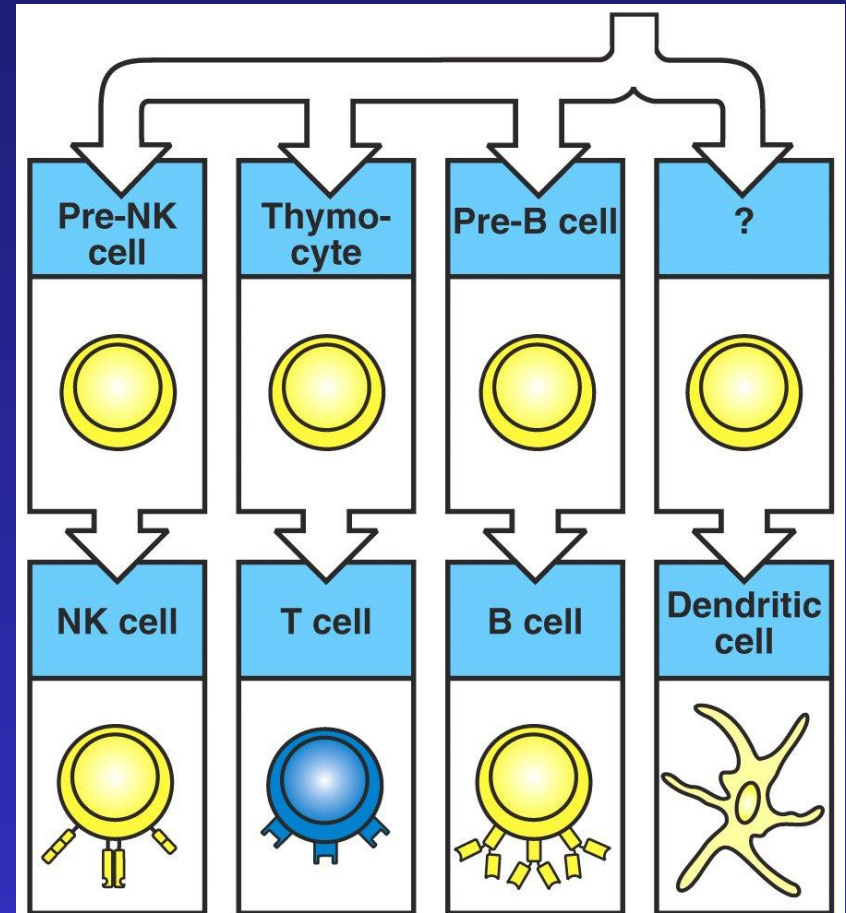
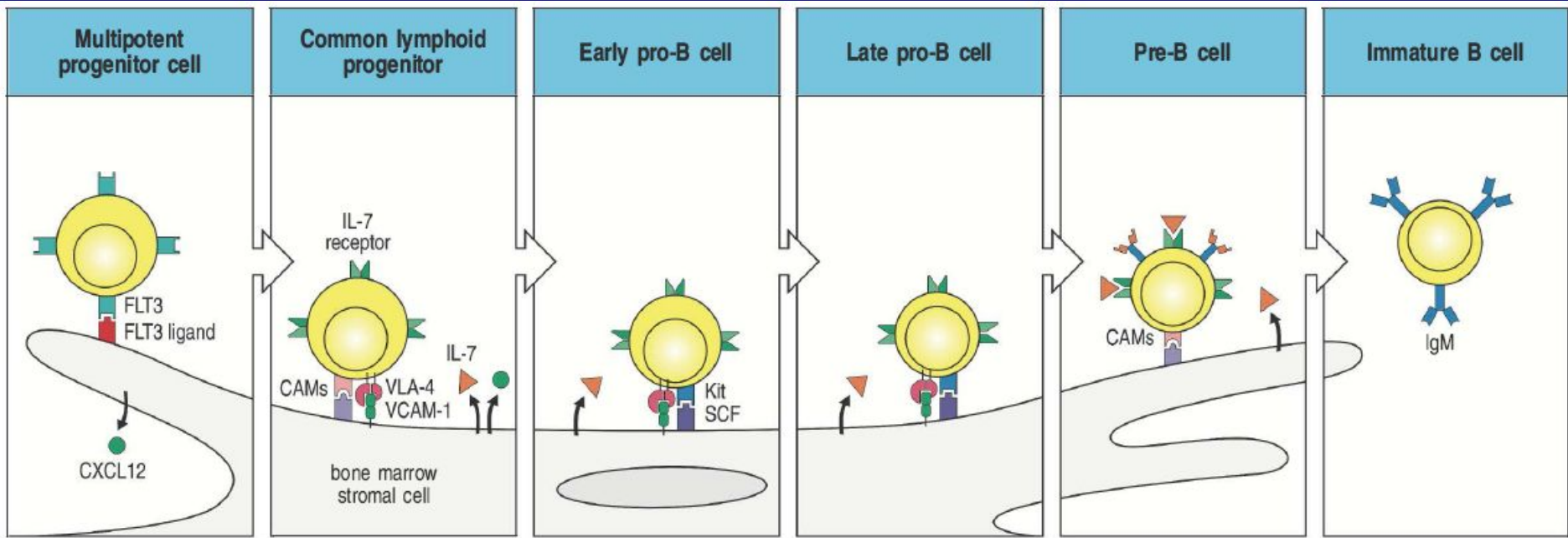


Figure 7-3 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Носит в значительной степени обратимый характер.

Раннее развитие В-лимфоцитов зависит от сигналов стромальных клеток



Развитие В-клеток проходит несколько стадий, характеризующихся реарранжировкой и экспрессией генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	Intracellular μ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

Figure 7-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Корреляция развития В-клеток с реаранжировкой генных сегментов и экспрессией ряда белков клеточной поверхности

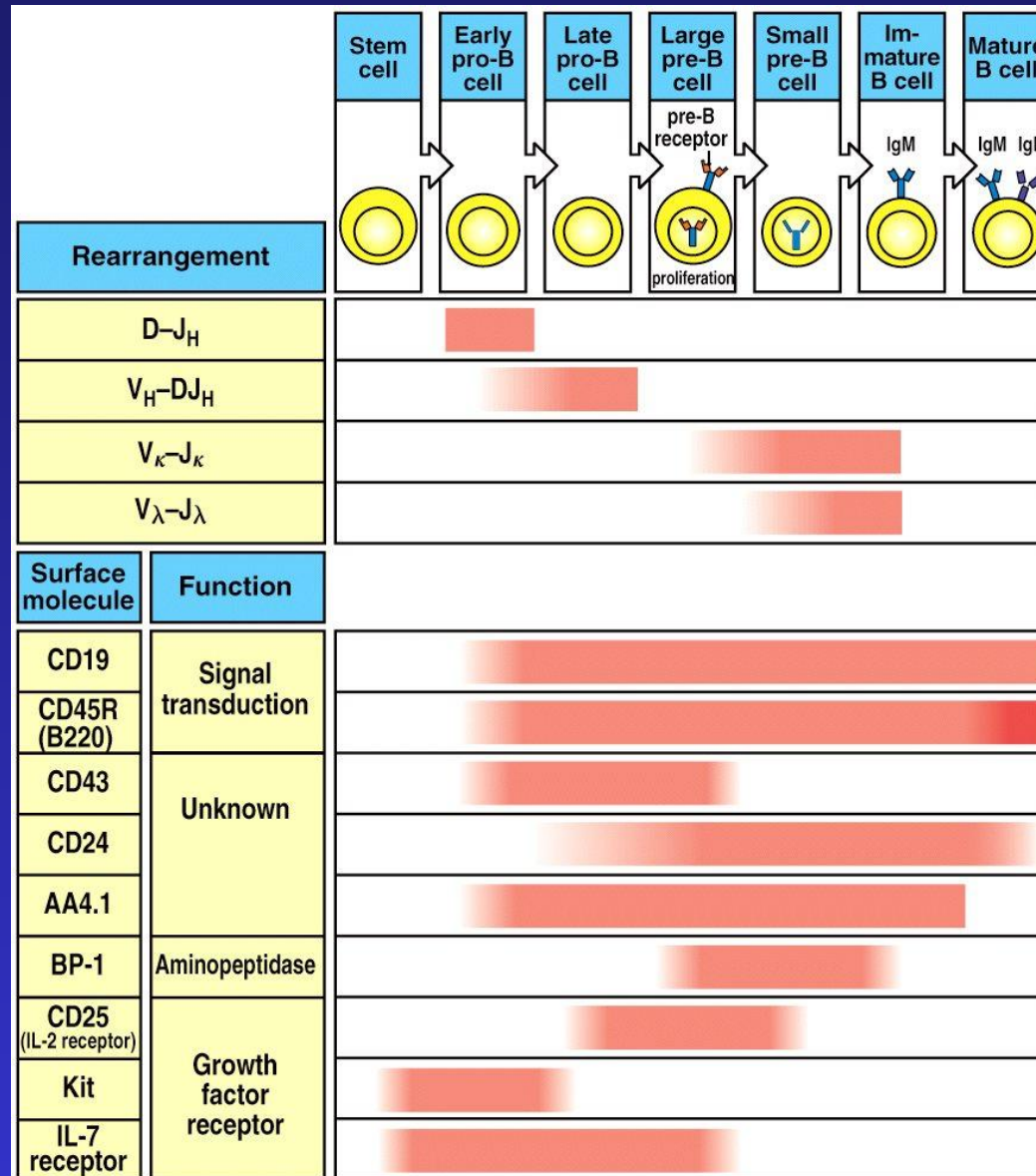


Figure 7-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Продуктивно реаранжированный ген тяжелой цепи иммуноглобулина в комплексе с суррогатной легкой цепью начинает экспрессироваться немедленно

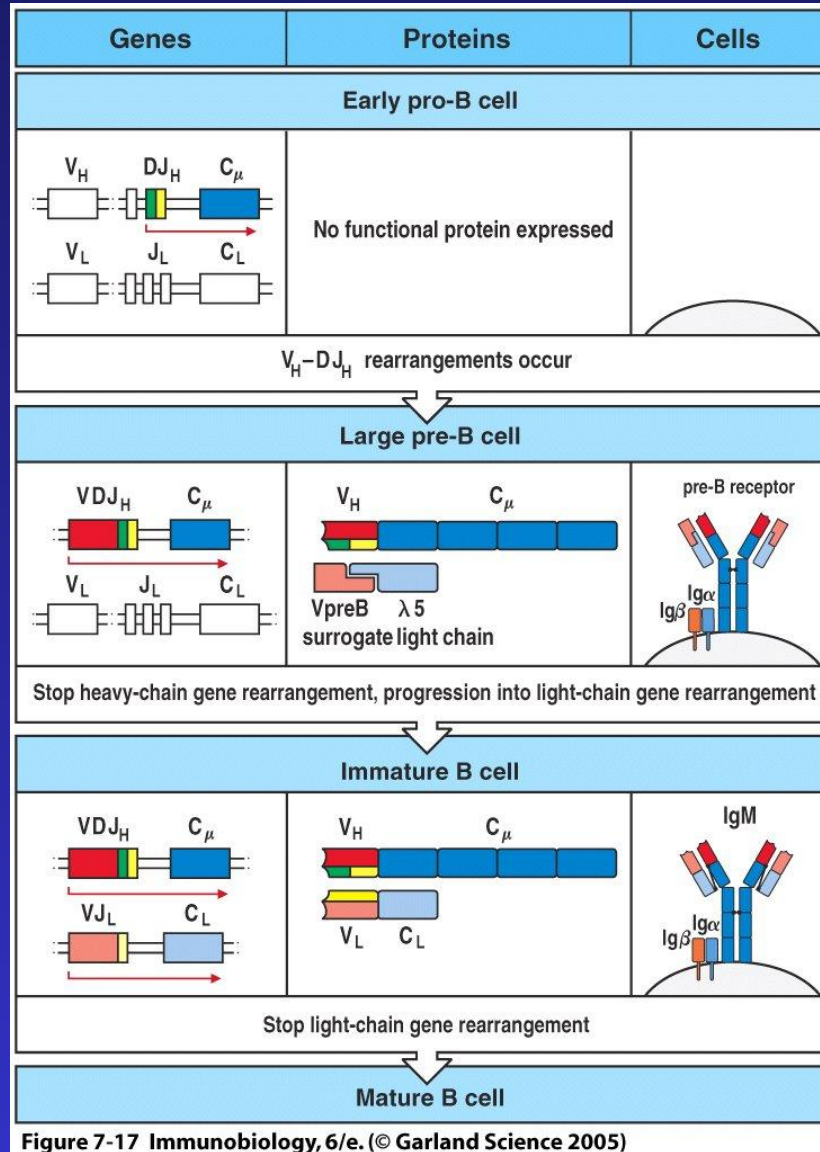


Figure 7-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Repeated rearrangements are possible at the light-chain loci

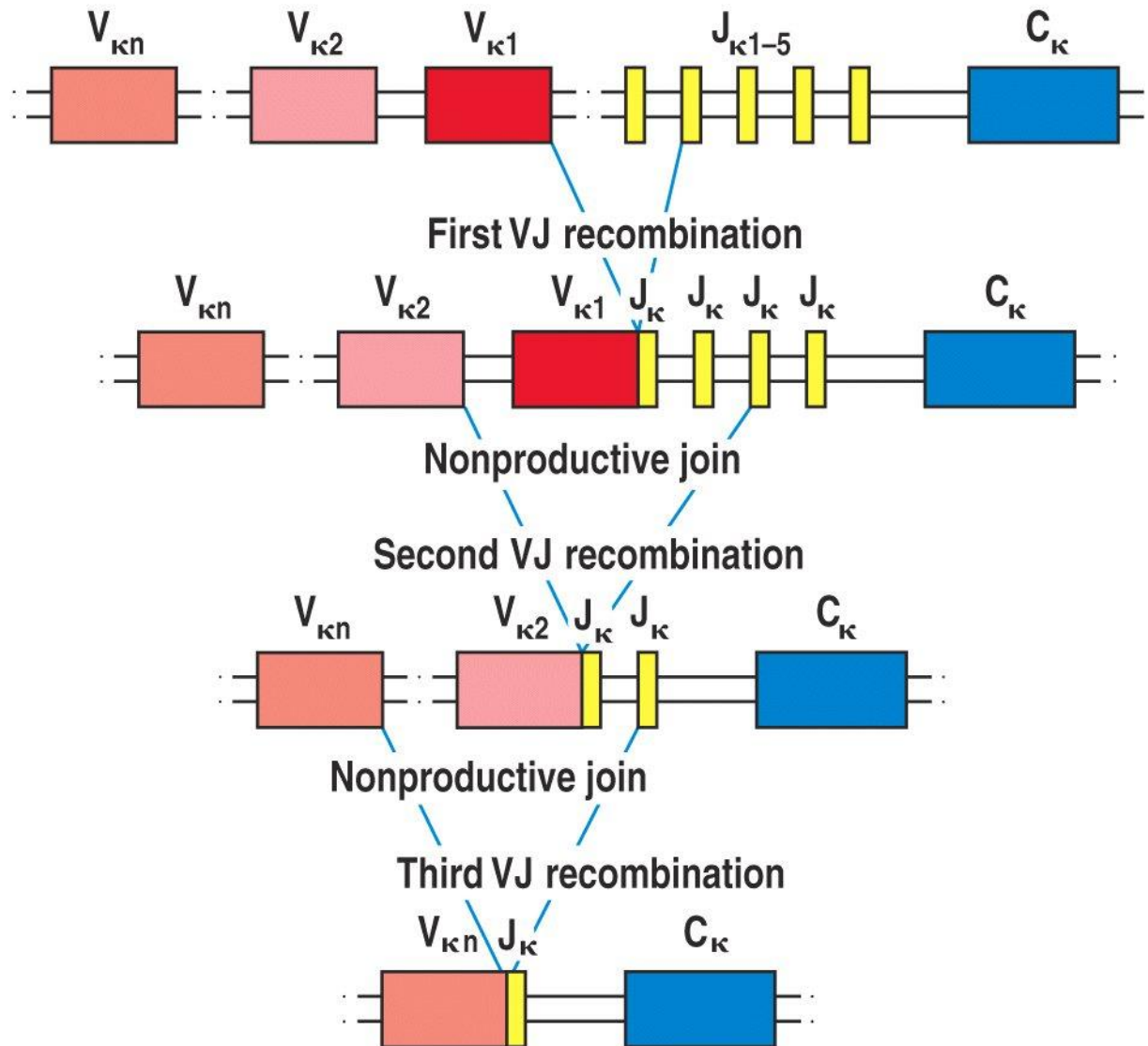


Figure 7-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

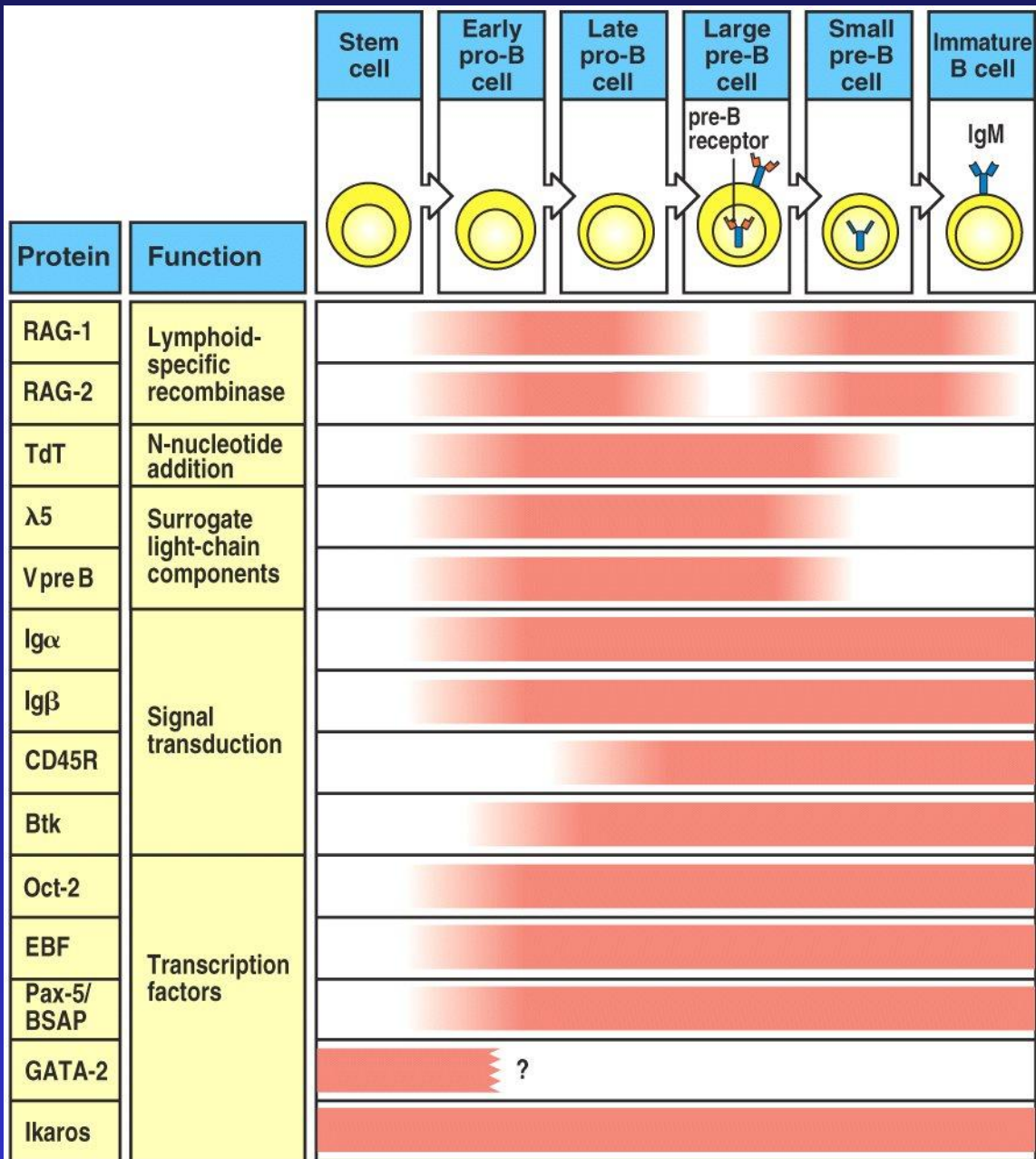


Figure 7-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Клеточная организация тимуса

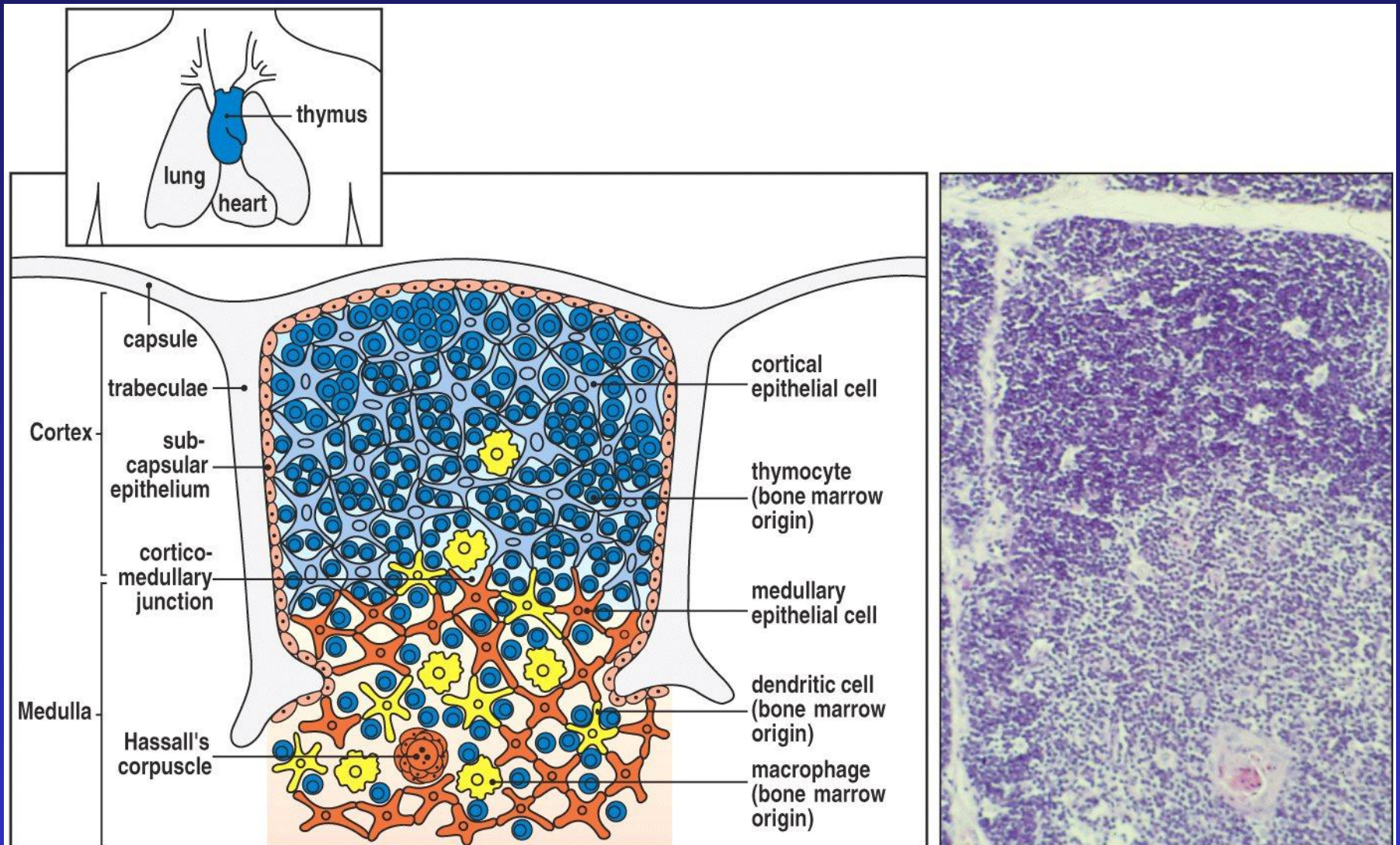


Figure 7-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Мутация в гене *Foxp-1*, ранее известная как *nude*, приводит к недоразвитию эпителия тимуса. Функциональный трансген приводит к восстановлению развития тимуса

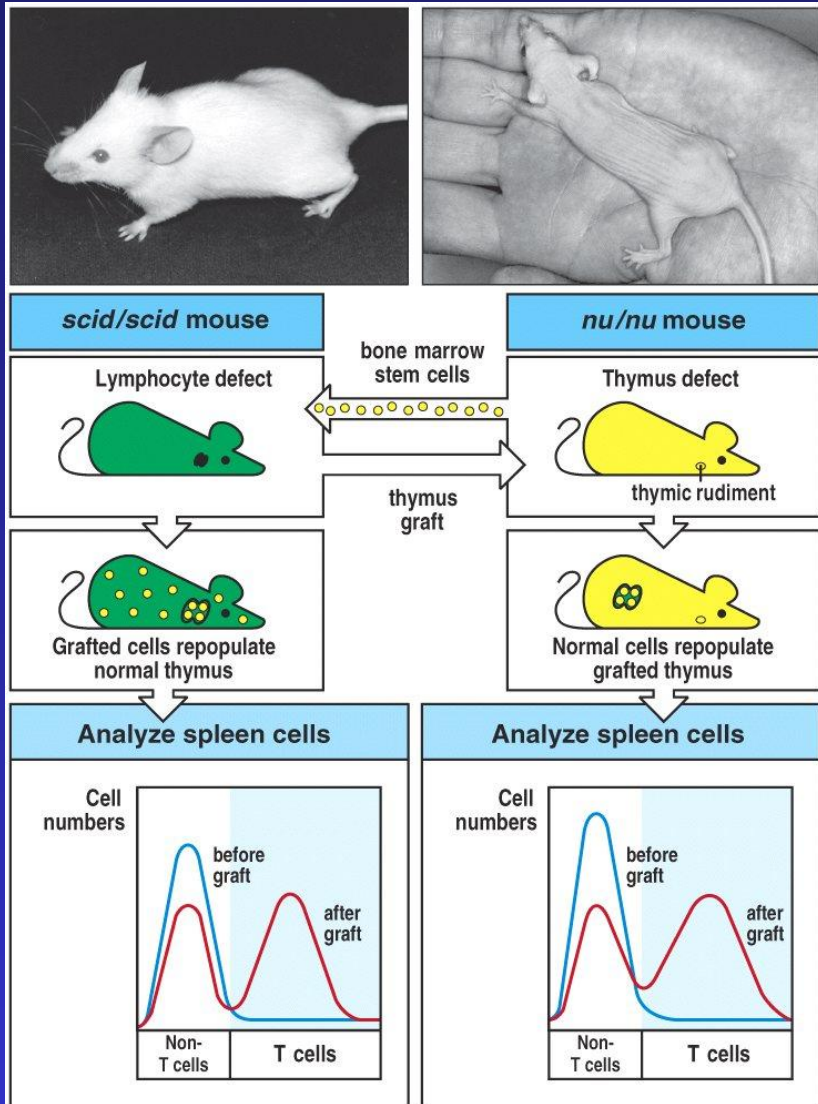
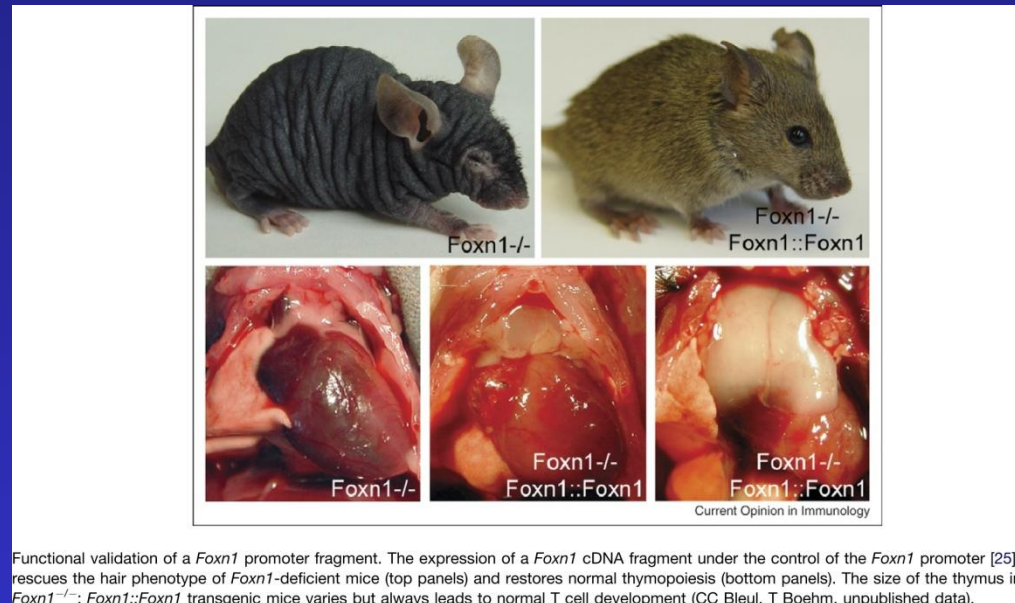


Figure 7-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Развитие Т-клеток - корреляция с реаранжировкой генных сегментов и экспрессией поверхностных молекул

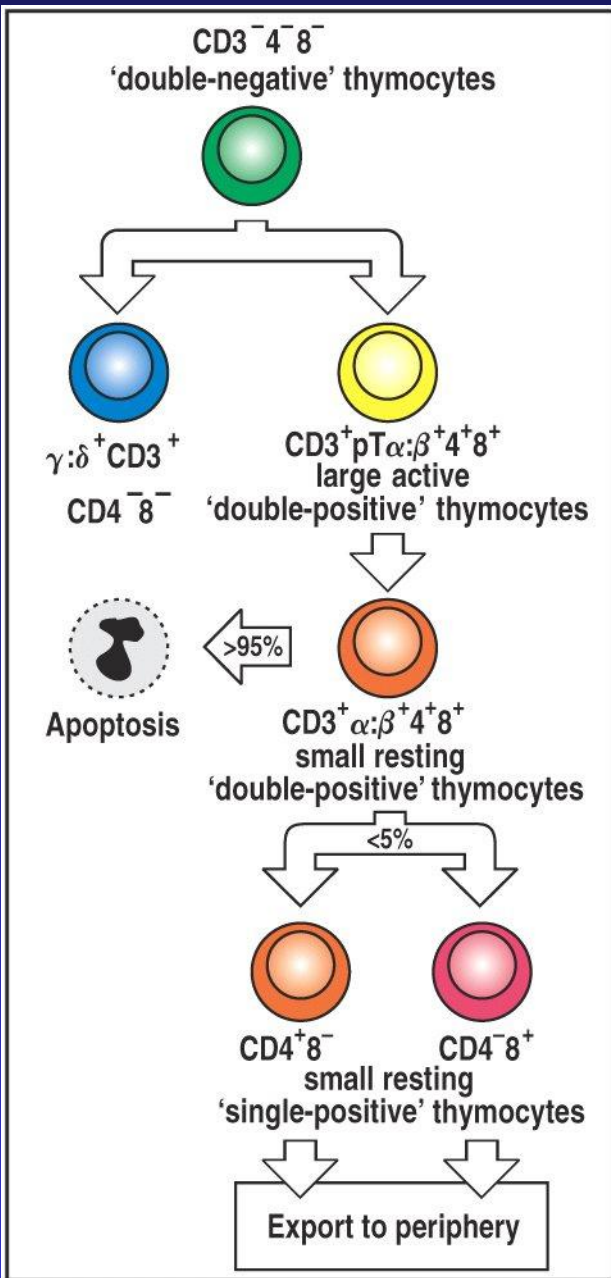


Figure 7-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

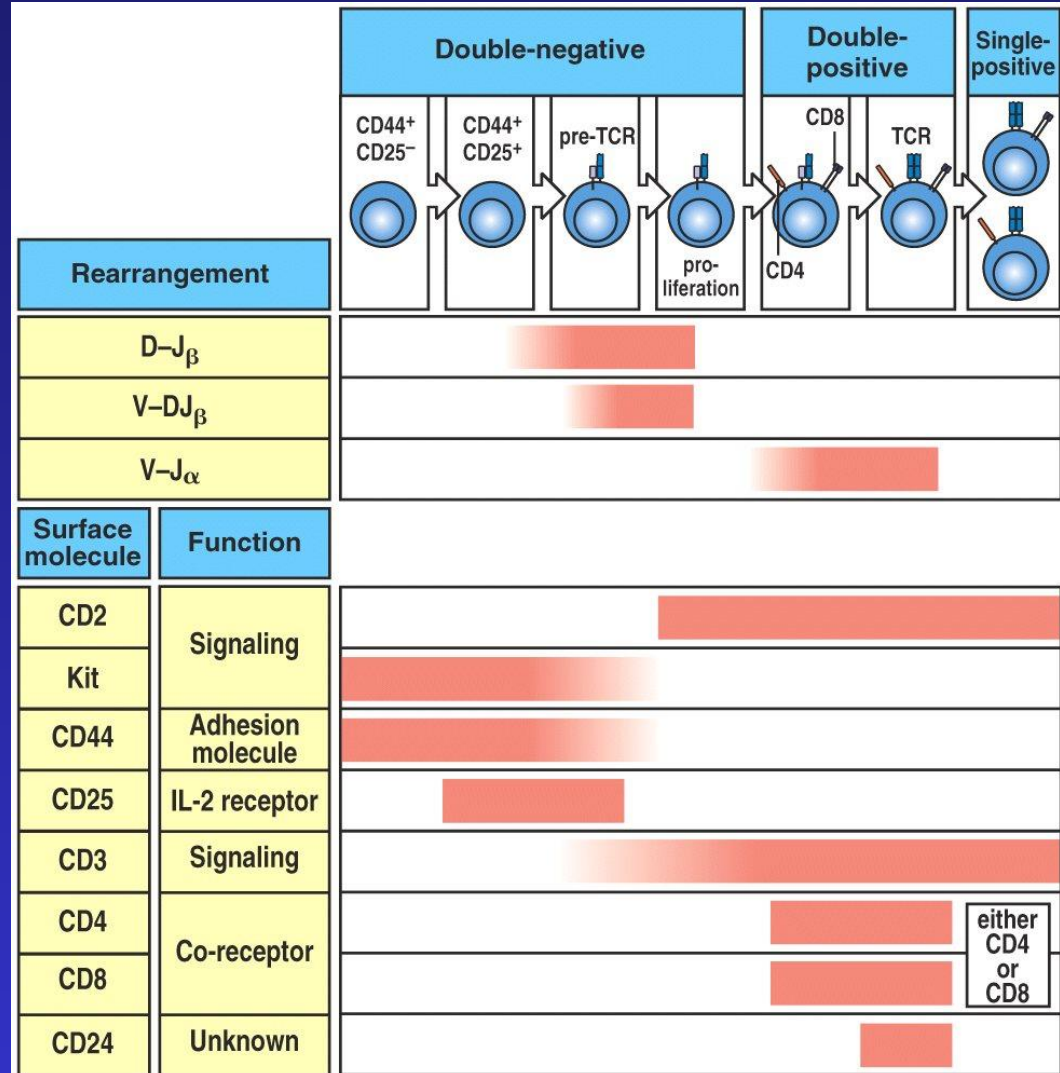


Figure 7-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Стадии реаранжировки генов в $\alpha\beta$ Т-клетках

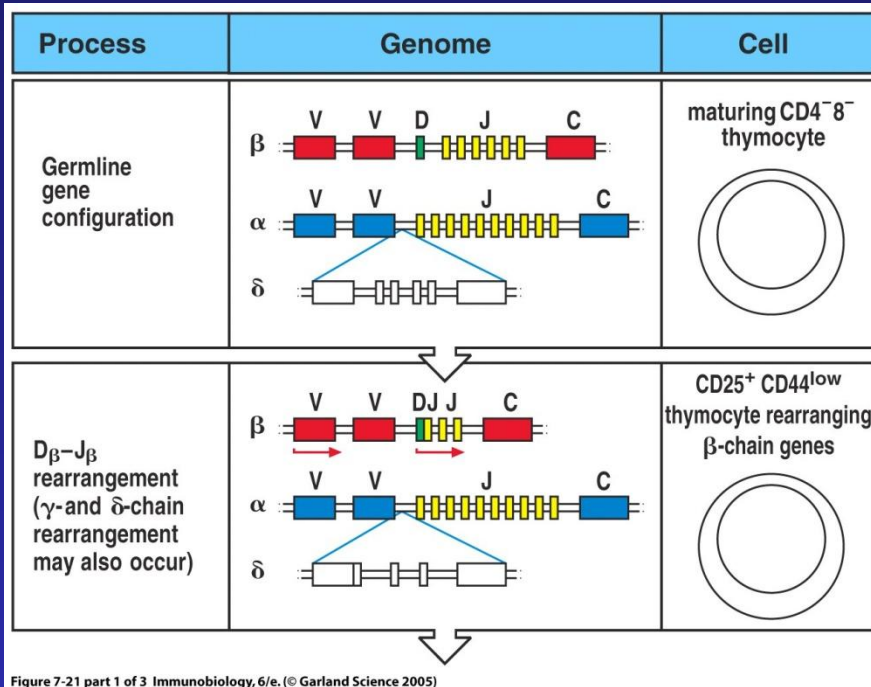


Figure 7-21 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

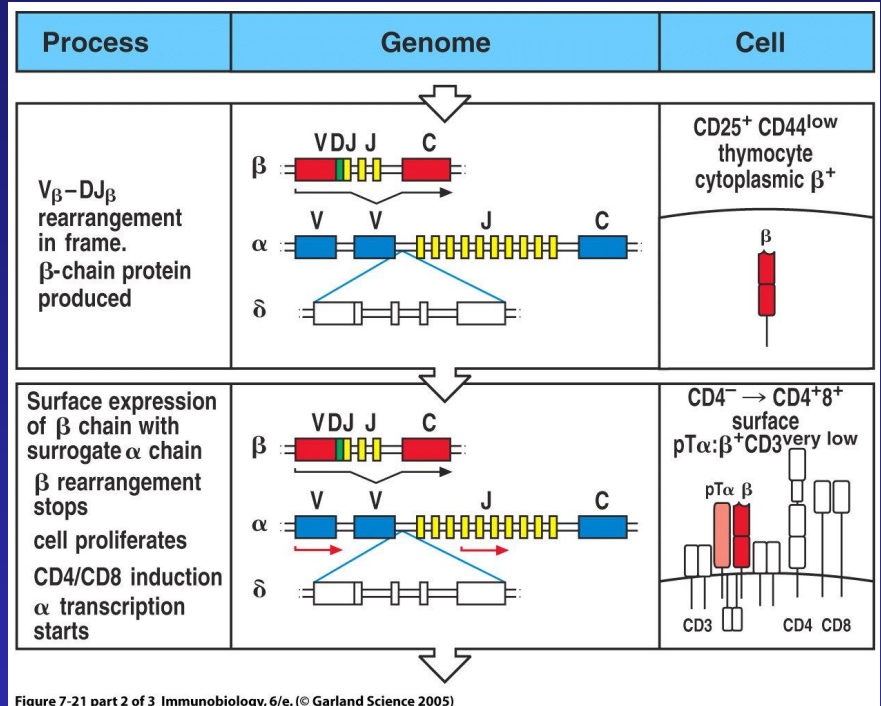


Figure 7-21 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

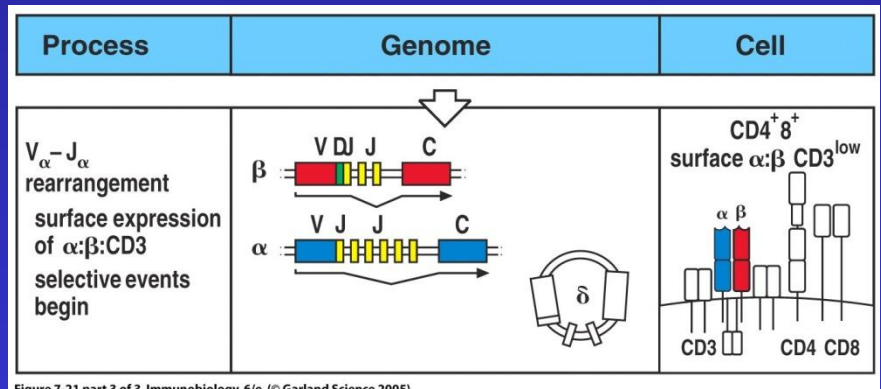
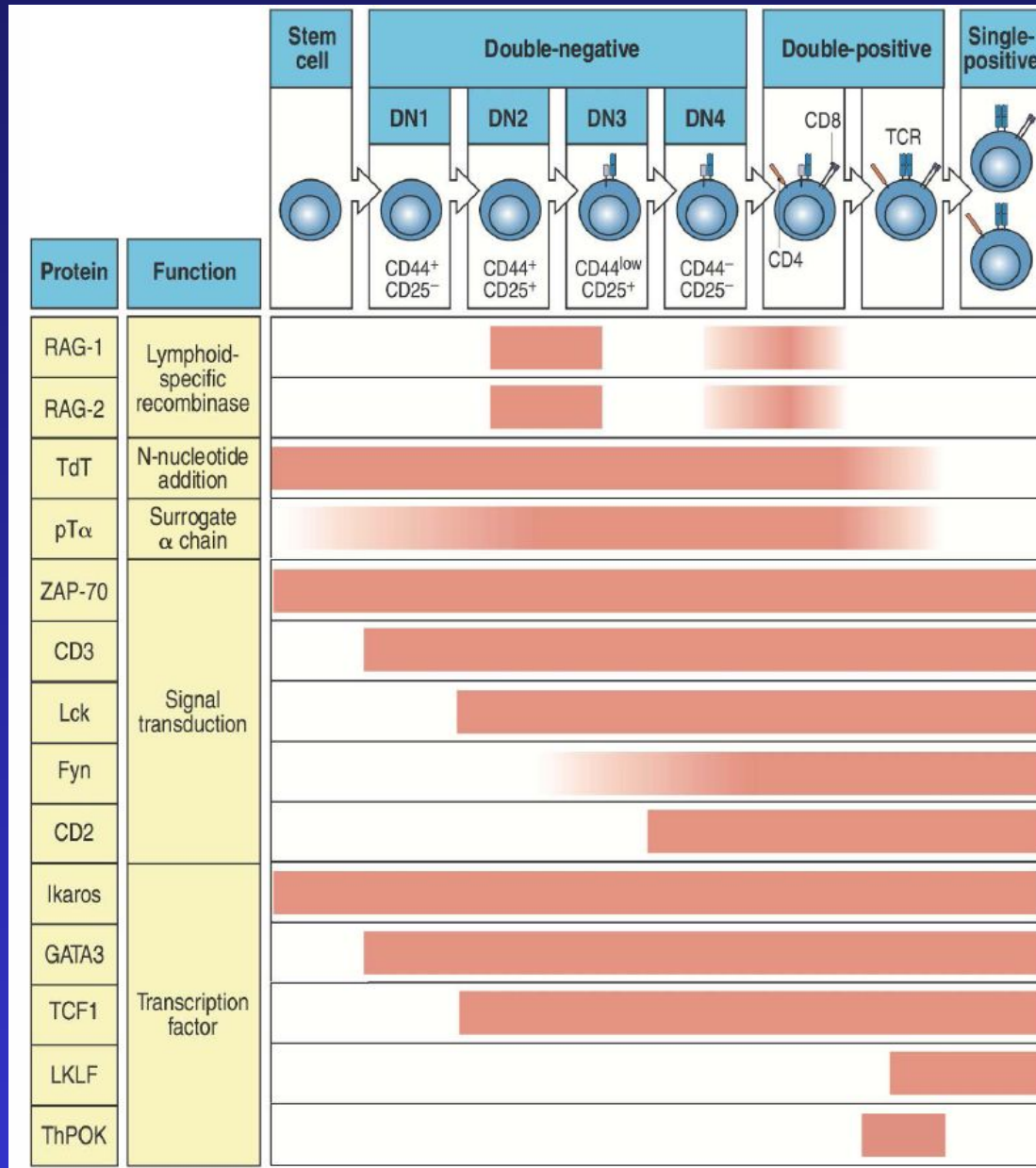


Figure 7-21 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Временные паттерны экспрессии некоторых белков в раннем развитии Т-клеток



Коммитирование развития $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ - Т-клеток

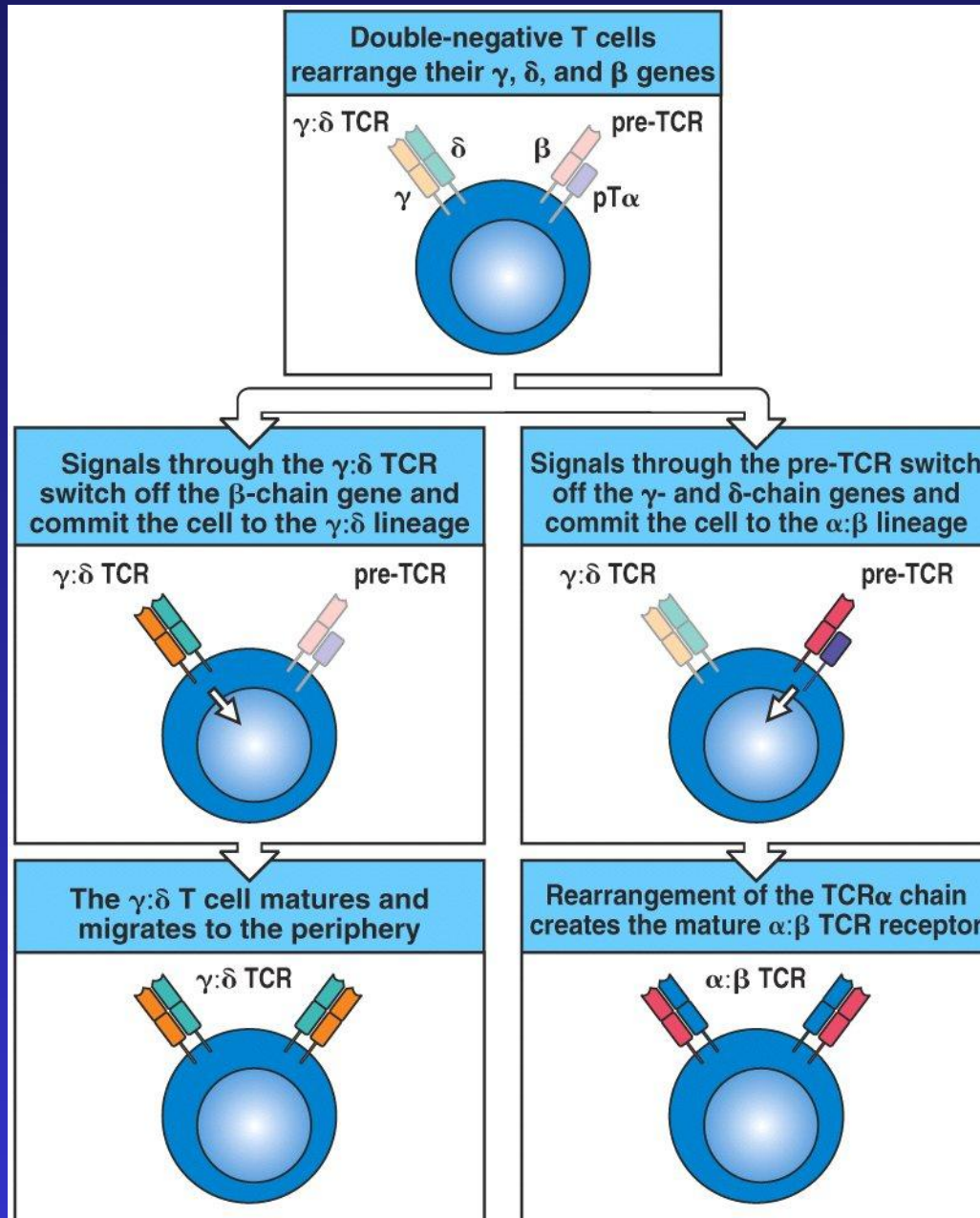


Figure 7-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Повторные реаранжировки могут иметь место в α -цепи TCR

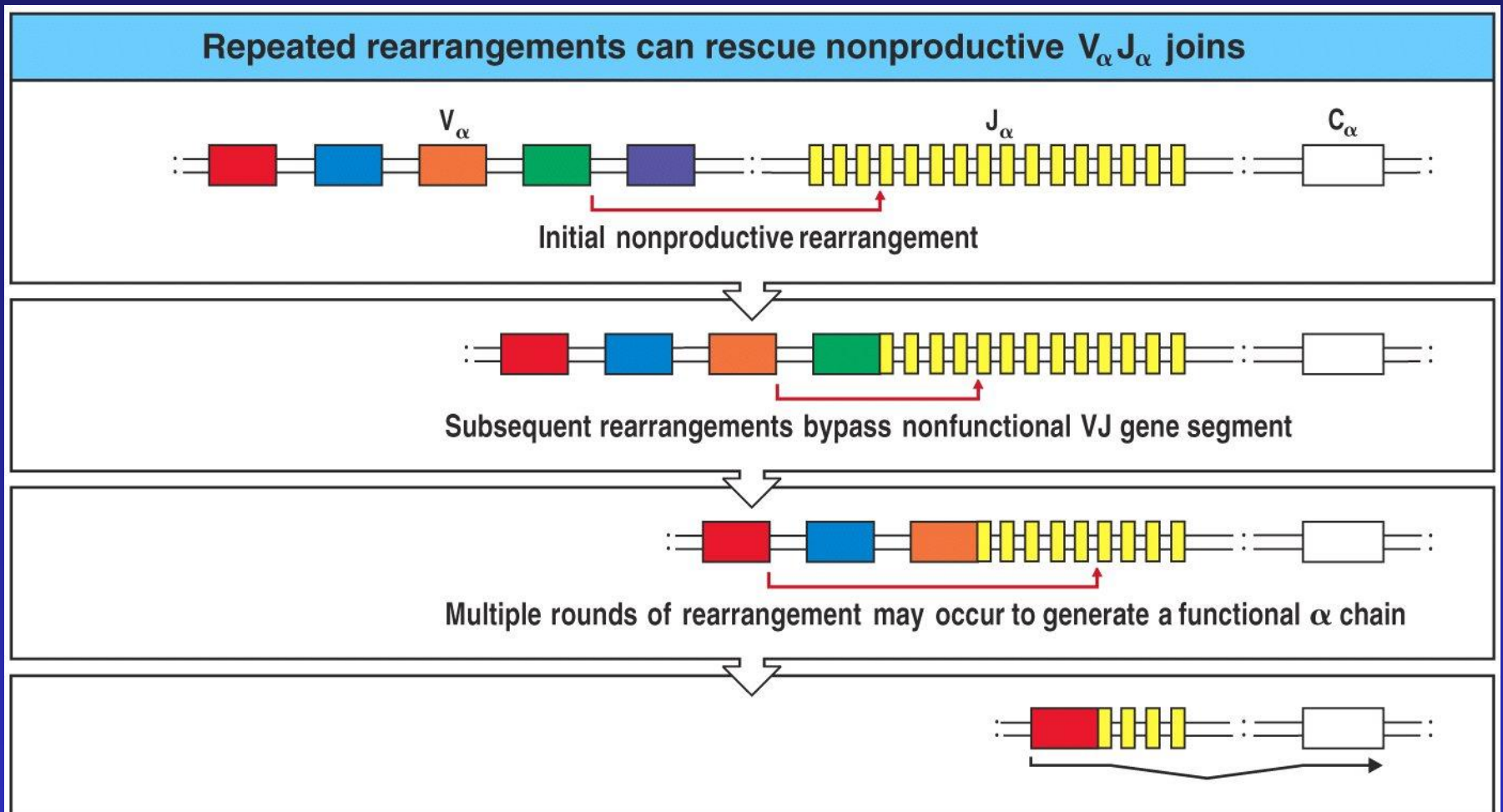


Figure 7-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)




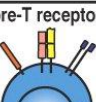
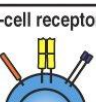
T cells		β -chain gene rearrangements	α -chain gene rearrangements	Intra-cellular proteins	Surface marker proteins	BONE MARROW
Stem cell		Germline	Germline		CD34?	
Early double-negative thymocyte		D-J rearranged	Germline	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD2 HSA CD44 ^{hi}	
Late double-negative thymocyte		V-DJ rearranged	Germline	RAG-1 RAG-2 TdT Lck ZAP-70	CD25 CD44 ^{lo} HSA	
Early double-positive thymocyte			V-J rearranged	RAG-1 RAG-2	PT α CD4 CD8 HSA	
Late double-positive thymocyte				Lck ZAP-70	CD69 CD4 CD8 HSA	

Figure 7-47 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


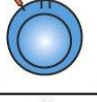
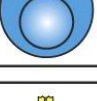
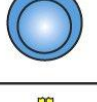
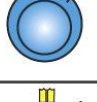

T cells		β -chain gene rearrangements	α -chain gene rearrangements	Intra-cellular proteins	Surface marker proteins	PERIPHERY
Naive CD4 T cell				Lck ZAP-70 LKLF	CD4 CD62L CD45RA CD5	
Memory CD4 T cell				Lck ZAP-70	CD4 CD45RO CD44	
Effector CD4 T cell				Type 1: IL-2 IFN- γ Type 2: IL-5 IL-4 IL-10	CD4 CD45RO CD44 ^{hi} Fas FasL (type 1)	
Naive CD8 T cell					CD8 CD45RA	
Memory CD8 T cell					CD8 CD45RO CD44	
Effector CD8 T cell				IFN- γ granzyme perforin	FasL Fas CD8 CD44 ^{hi}	

Figure 7-47 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)