



南
華
大
學

第十章 T淋巴细胞

南华大学医学免疫学教研室

USC

University of South China



T淋巴细胞 (T lymphocyte)

➤ **来源:** 起源骨髓HSC

↓
胸腺内发育成熟 →

↓
移行至外周免疫器官

的胸腺依赖区

故称为**胸腺依赖淋巴细胞**(thymus dependent lymphocyte), 简称为**T(淋巴)细胞**

➤ **功能:**

介导**适应性细胞免疫应答**

参与**TD-Ag**诱导的**体液免疫应答**





核心事件:

- 表达功能性TCR
- 自身MHC限制 (识别自身MHC分子)
- 自身免疫耐受 (不识别自身抗原)

阶段:



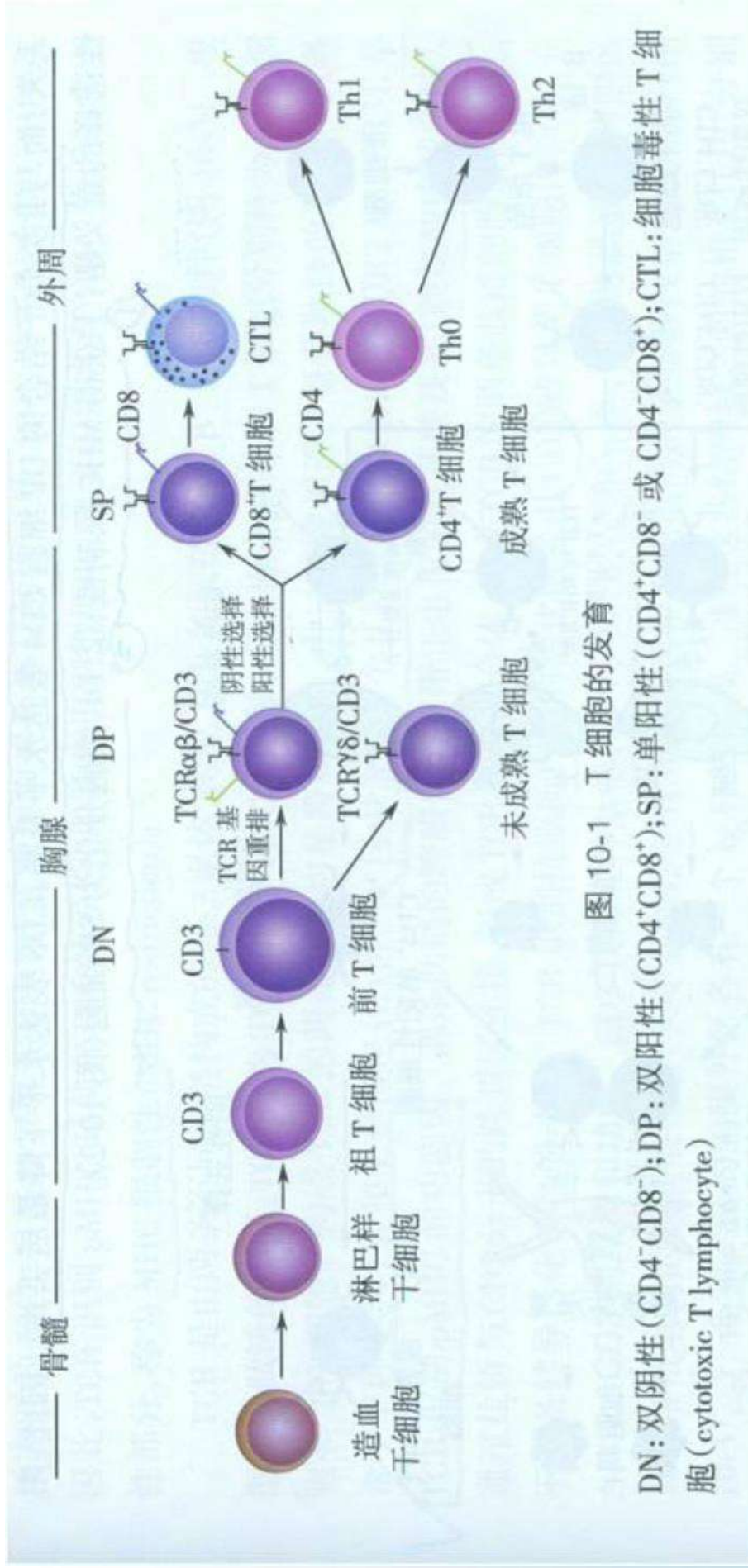


图 10-1 T 细胞的发育

DN: 双阴性 (CD4⁻CD8⁻); DP: 双阳性 (CD4⁺CD8⁺); SP: 单阳性 (CD4⁺CD8⁻ 或 CD4⁻CD8⁺); CTL: 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte)





- (一) T细胞在胸腺中的发育和TCR的重排
- (二) T细胞发育过程中的 $\alpha\beta$ TCR基因重排
- (三) T细胞发育过程中的**阳性选择**
- (四) T细胞发育过程中的**阴性选择**



1. T细胞在胸腺中的发育微环境

条件

CKs (IL-7等)

肽类分子: 胸腺激素/胸腺素等

胸腺基质细胞

(胸腺上皮细胞
/DC/M ϕ)

MHC分子, AM等

胸腺外基质: 促细胞接触



三个阶段

1. CD4⁻CD8⁻双阴性细胞阶段
2. CD4⁺CD8⁺双阳性细胞阶段
3. CD4⁺CD8⁻或CD4⁻CD8⁺单阳性细胞阶段



发育过程

前T细胞替代 α 链 (pTα) }
β 链

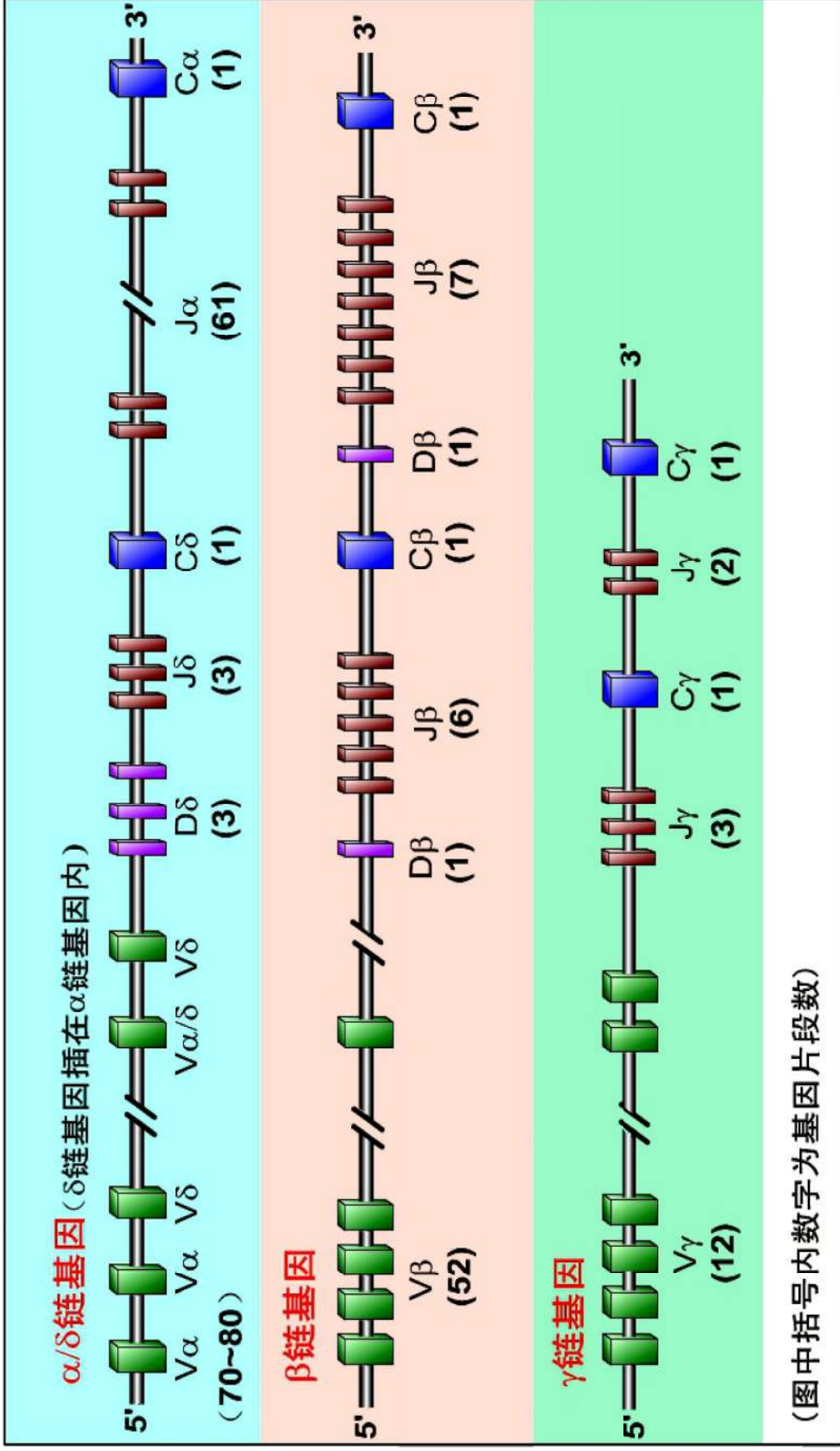
CD4-CD8- (DN) $\xrightarrow{\beta \text{ 链重排}}$

$\xrightarrow{\quad}$ 前TCR (pTα : β) $\xrightarrow{IL-7}$ CD4+CD8+ (DP)

$\xrightarrow{\alpha \text{ 链重排}}$ 功能性TCR (α:β TCR) $\xrightarrow{\text{阳性选择}}$ SP $\xrightarrow{\text{阴性选择}}$

成熟T细胞





人类TCR系基因结构示意图



TCR 基因群

TCR β 基因群: V, D, J

TCR α 基因群: V, J

TCR 的多样性形成机制

组合多样性

连接多样性



阳性选择: DP T细胞TCR以适当亲和力结合胸腺上皮细胞自身MHC分子后分化为SP T细胞(不结合或高亲和力结合者则凋亡), 从而获得识别Ag过程中自身MHC限制的

能力

CD8⁺T cell

I 类分子

未接触/高亲和力

MHC分子: Ag肽

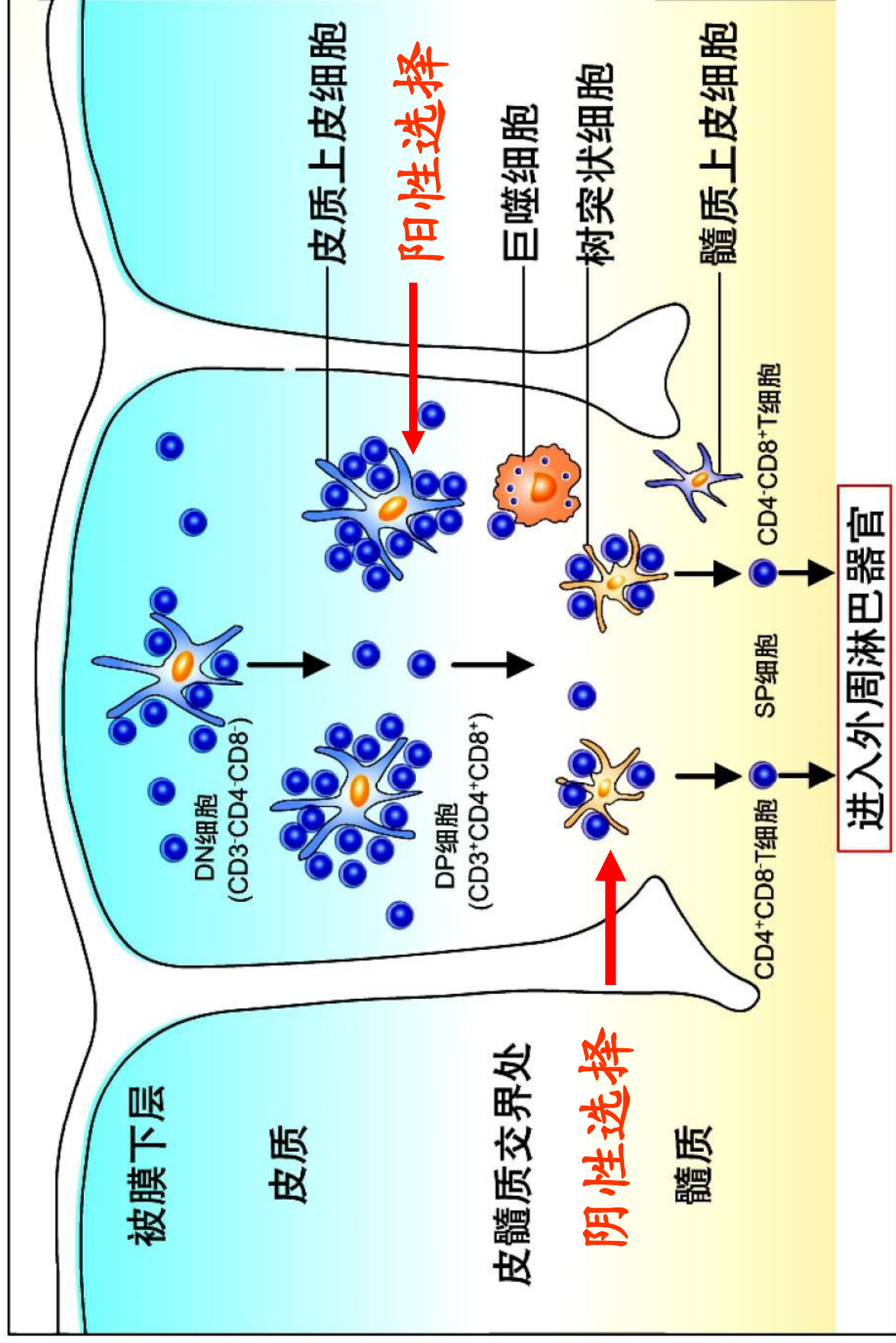
凋亡
(95%)

DP细胞

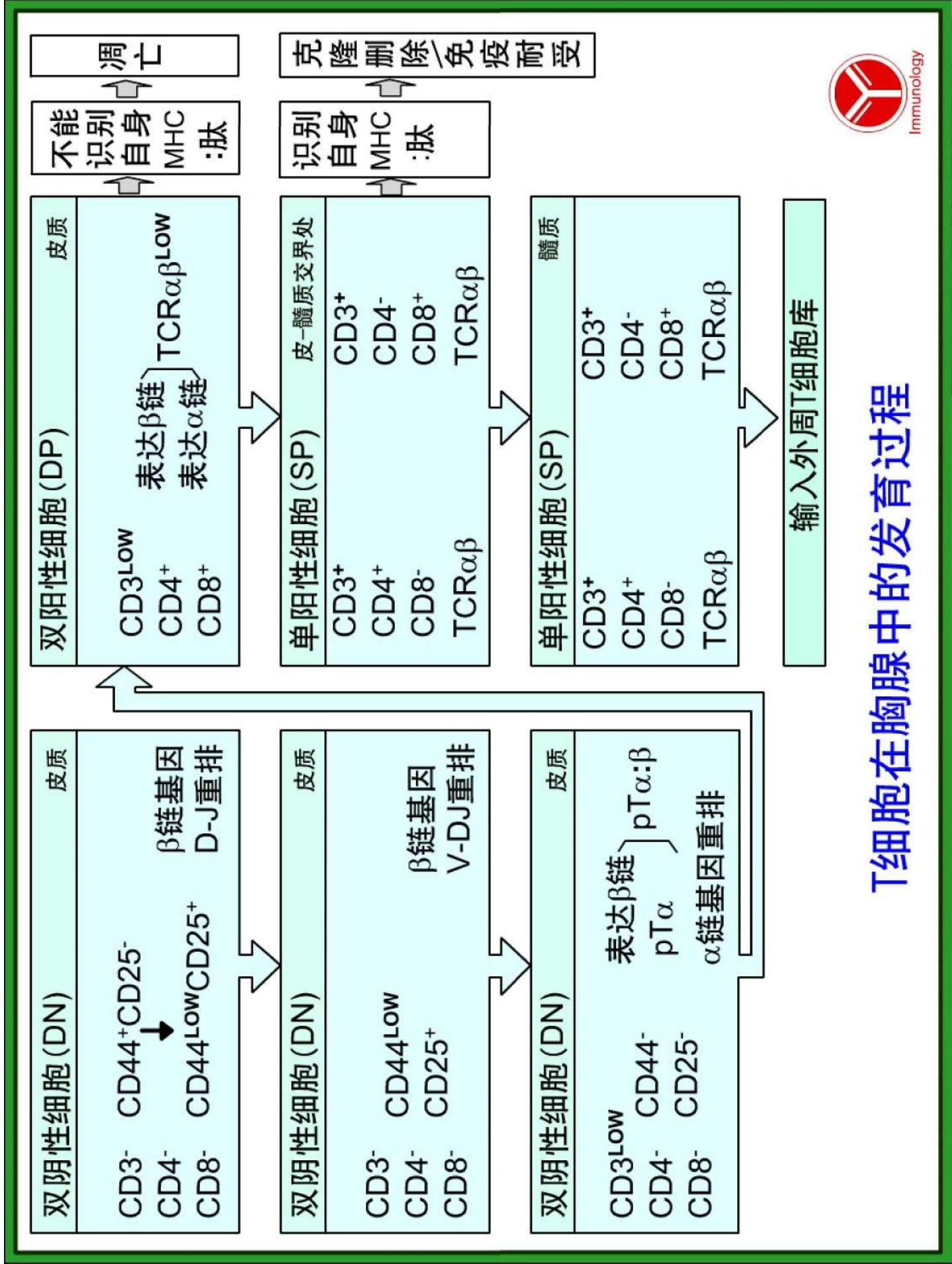
胸腺上皮细胞
Ag肽: MHC分子

II 类分子

CD4⁺T cell



胸腺微环境与T细胞分化过程

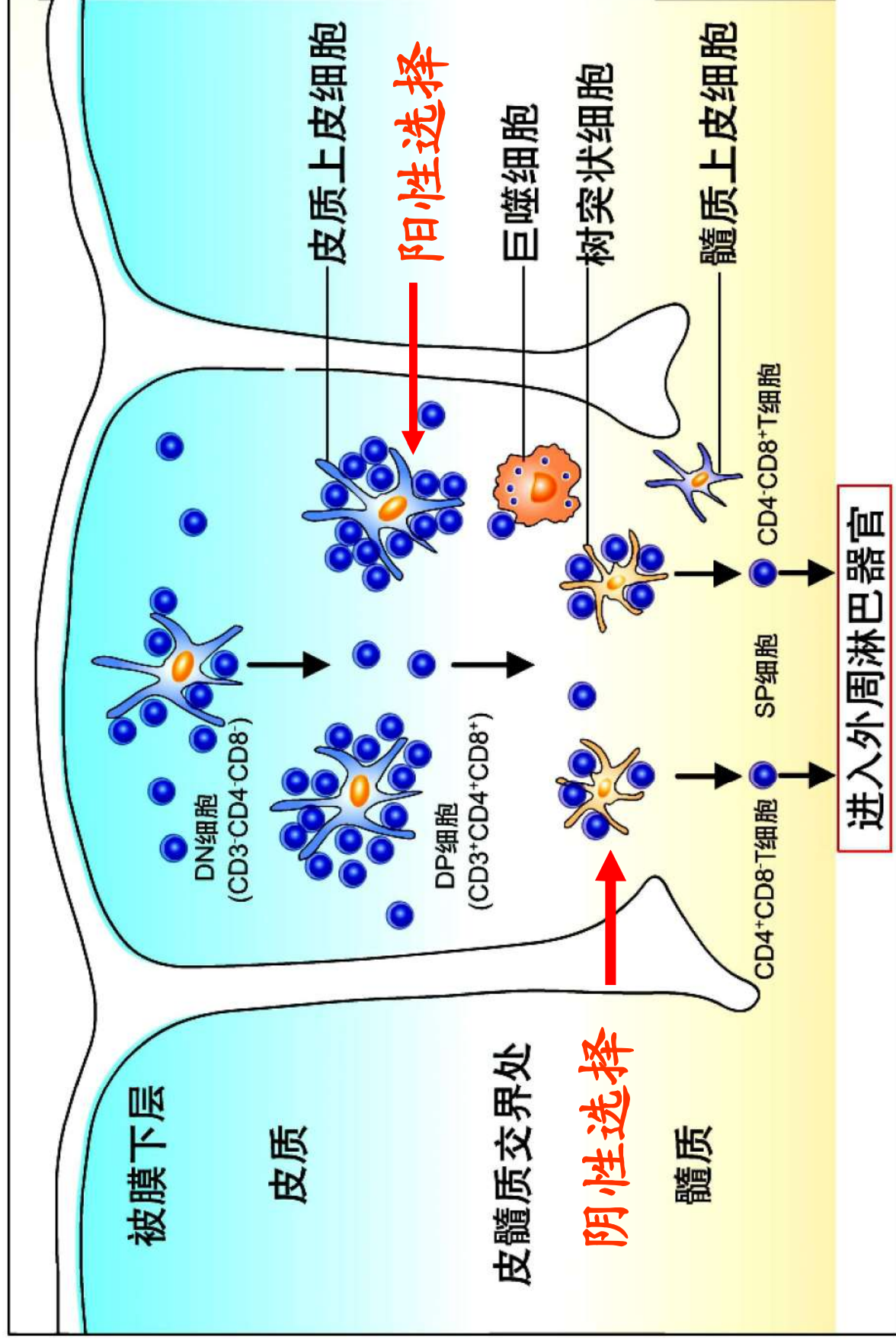


T细胞在胸腺中的发育过程



阴性选择: 单阳性T细胞以高亲和力结合胸腺内DC或MΦ表面的**自身Ag肽**-MHC分子后被克隆删除, 以保证进入外周淋巴器官的T细胞库中不含有针对自身抗原成分的T细胞, 从而获得中枢性自身免疫耐受 (不识别自身Ag) 的过程。





胸腺微环境与T细胞分化过程

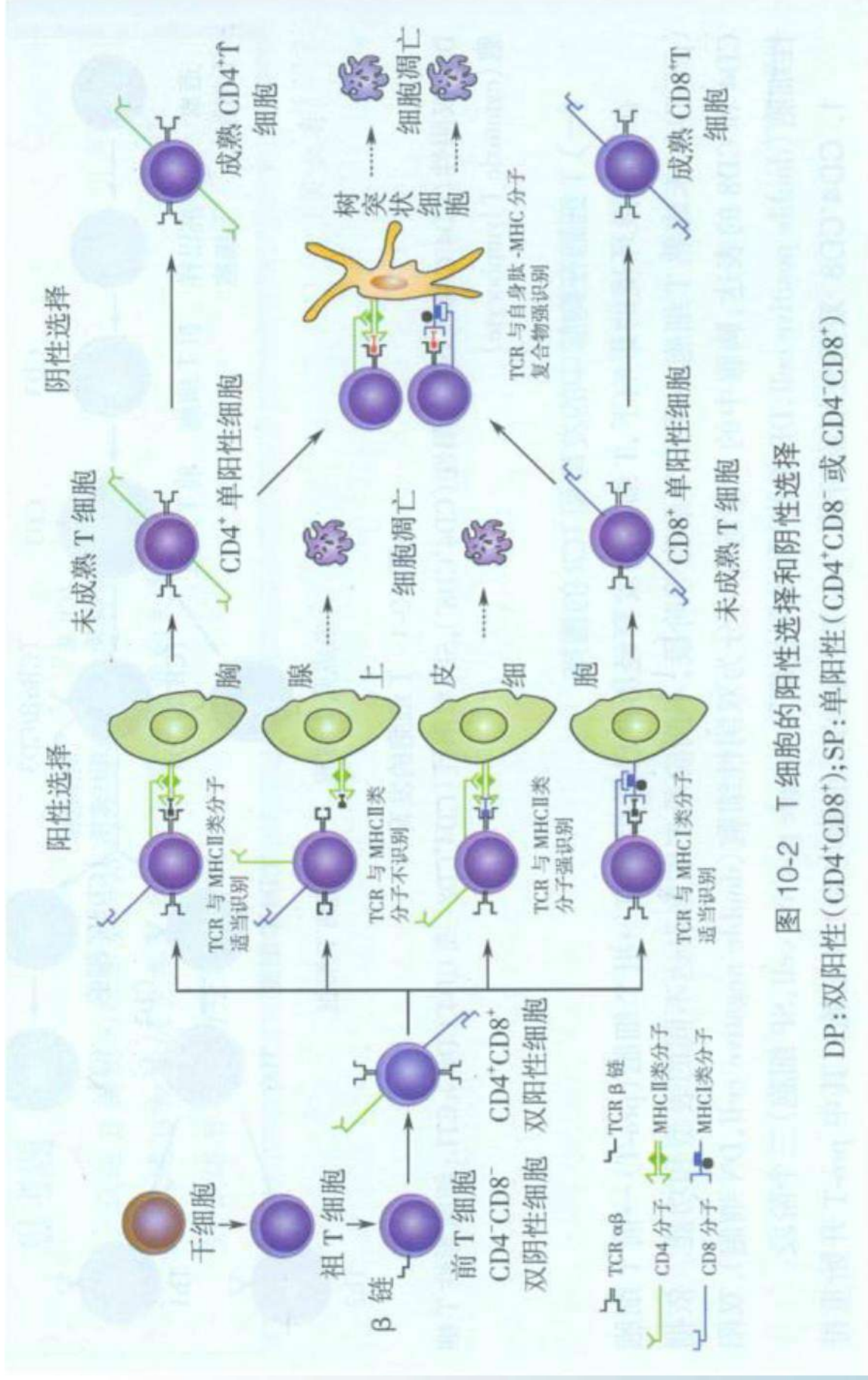


图 10-2 T 细胞的阳性选择和阴性选择

DP: 双阳性 (CD4⁺CD8⁺); SP: 单阳性 (CD4⁺CD8⁻ 或 CD4⁺CD8⁺)

骨髓、胎肝

CD4⁻
CD8⁻
TCR⁻



CD4⁻
CD8⁻
TCR $\alpha\beta$ ⁻



DN细胞

CD4⁺
CD8⁺
TCR $\alpha\beta$ ^{low}



DP细胞

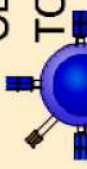
阳性和阴性选择

CD4⁺
CD8⁻



SP细胞

CD4⁻
CD8⁺



SP细胞

CD4⁻
CD8⁻



TCR $\gamma\delta$ ⁺



外周免疫器官



CD4⁺
CD8⁻
TCR $\alpha\beta$ ⁺



CD4⁻
CD8⁺
TCR $\alpha\beta$ ⁺



CD4⁻
CD8⁻
TCR $\gamma\delta$ ⁺

T细胞个体发育及谱系



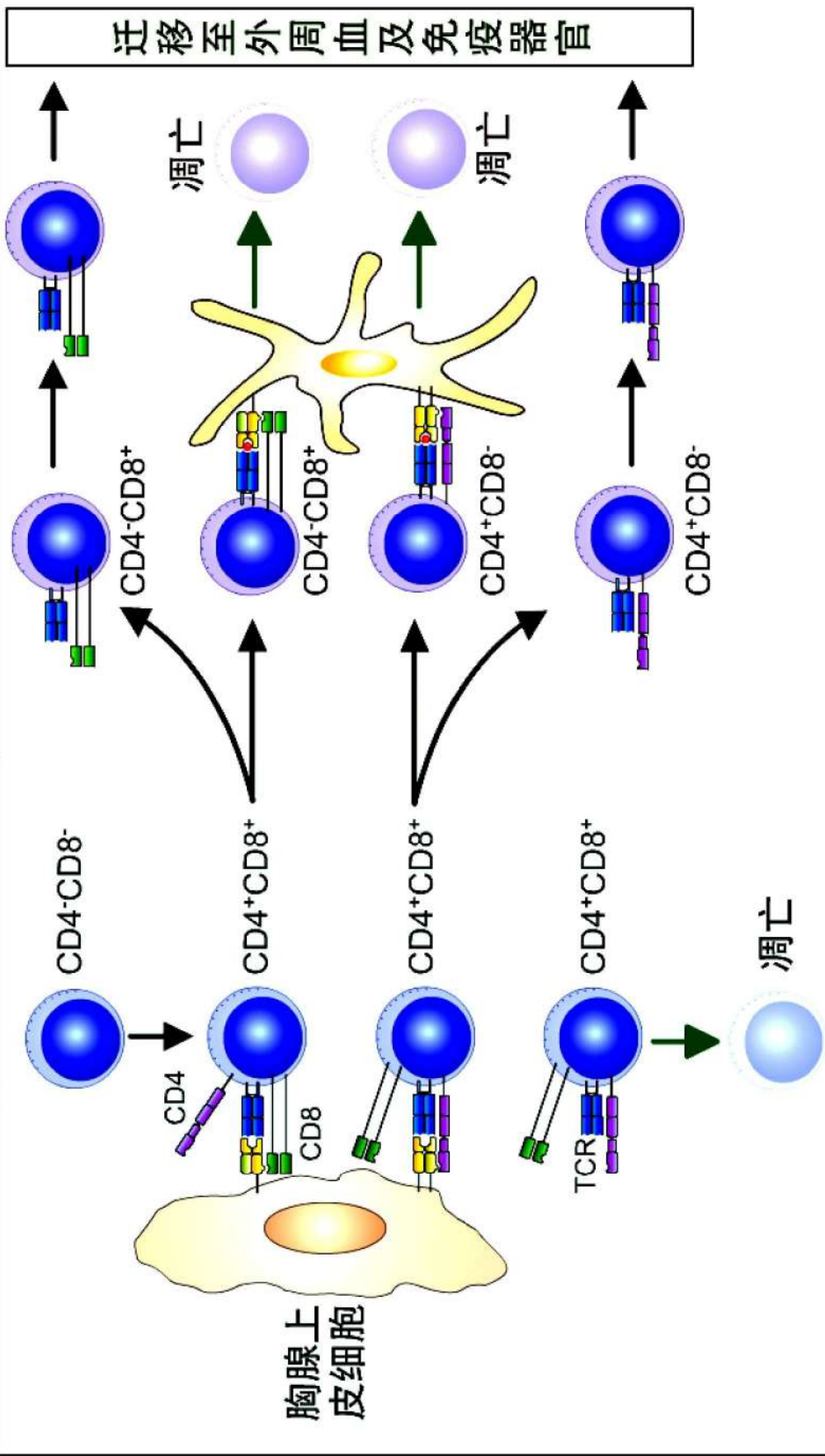
Immunology

阳性选择 (获得MHC限制性)

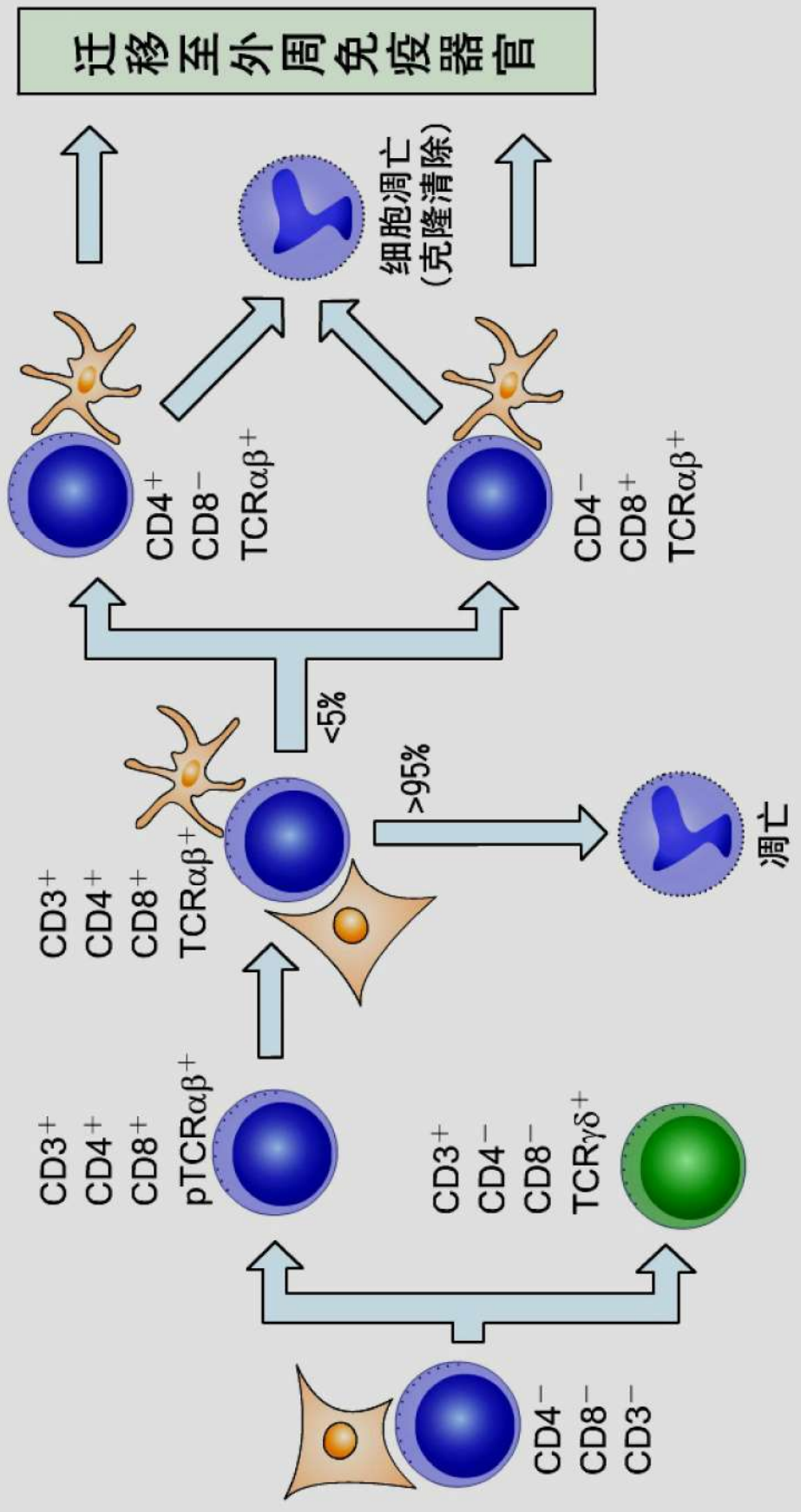
识别和结合自身MHC的DP细胞分化为SP细胞，不结合者发生凋亡。

阴性选择 (获得自身耐受性)

高亲和力结合自身肽:MHC复合物的SP细胞发生凋亡，不结合者分化成熟。



T细胞在胸腺中的阳性选择和阴性选择示意图



皮质区

髓质区

中枢耐受 (胸腺内阴性选择导致克隆清除)





二. T細胞在外周免疫器官中的增殖

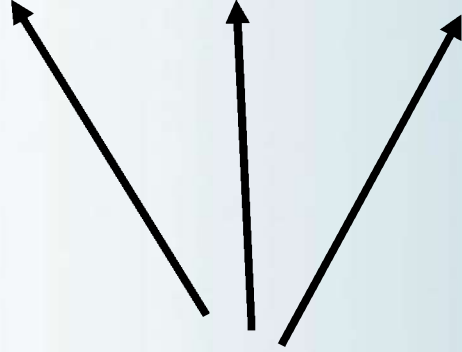
分化

效應T細胞亞群

• 初始T細胞

調節性T細胞

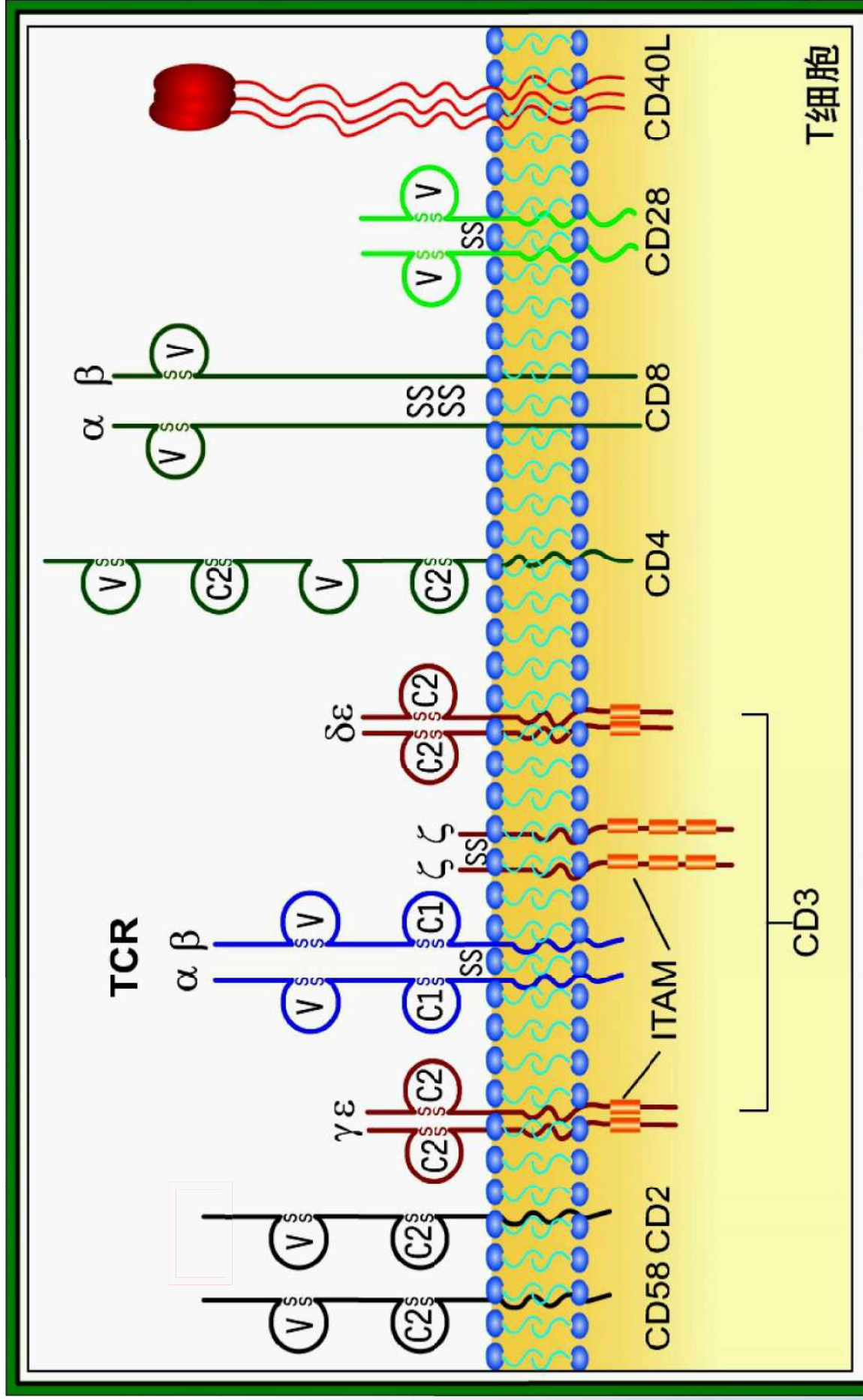
記憶T細胞





第二节 T淋巴细胞的表面分子及其作用

- TCR-CD3复合物
- CD4和CD8分子
- 共刺激分子
- 丝裂原受体及其他表面分子

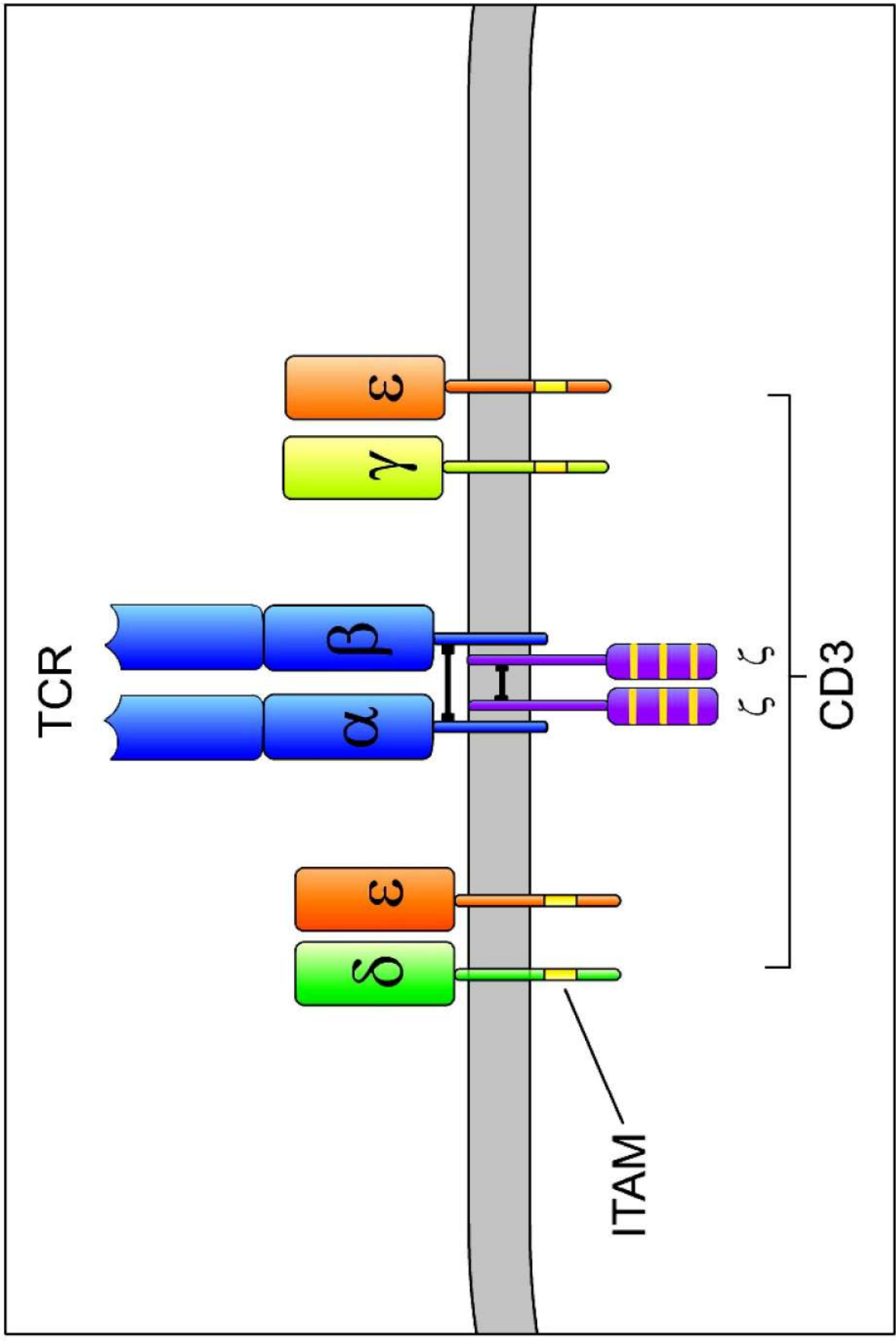


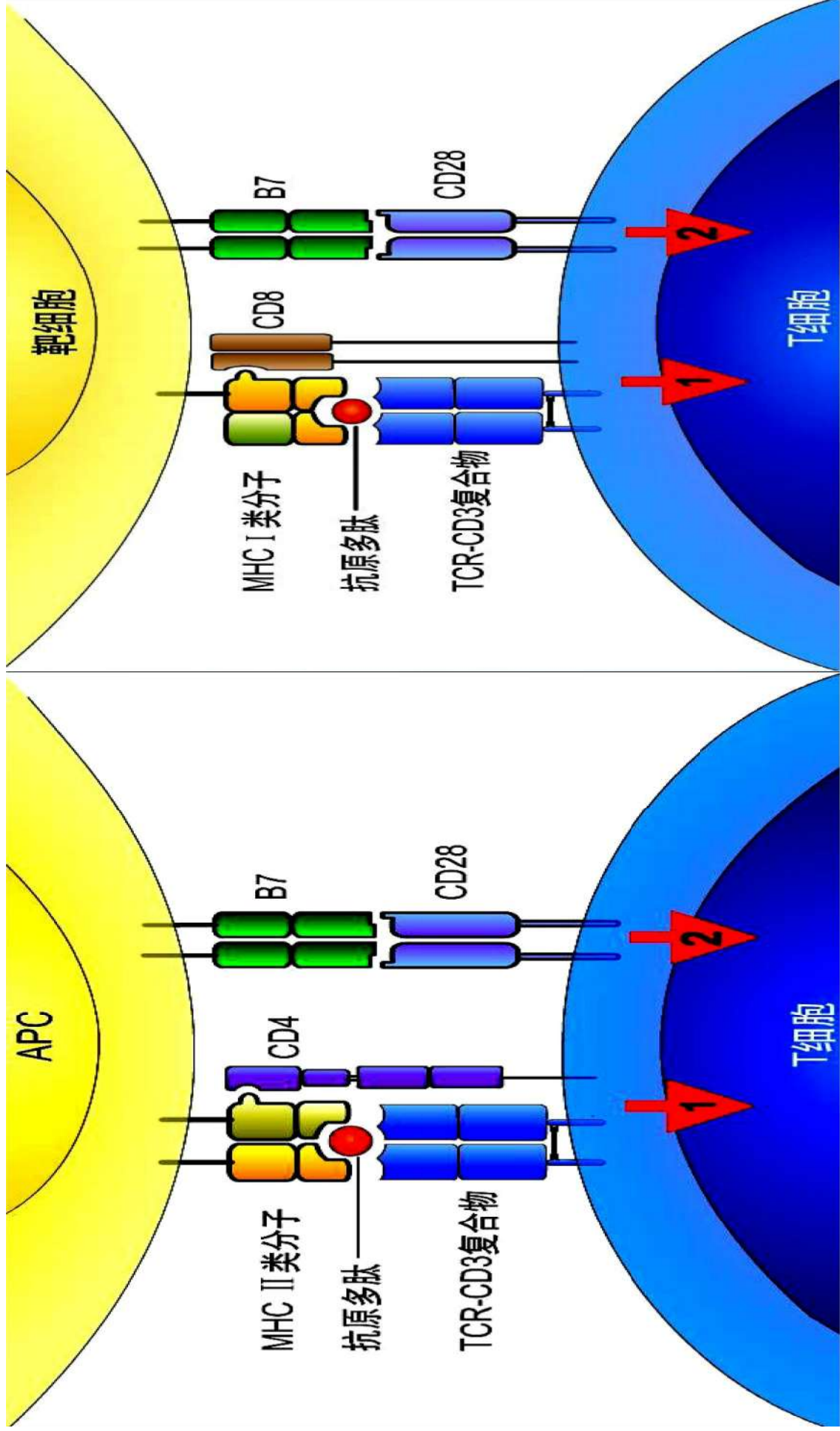


1. TCR的结构和功能:

- TCR: T细胞特有
- TCR识别pMHC具有双重特异性 (MHC限制性)
- 结构: 2条不同肽链构成异二聚体
- 分类: TCR α β 和 TCR γ δ 两种类型
- 功能: 识别结合抗原肽-MHC分子复合物

TCR-CD3复合物结构示意图







❖ 分布：T细胞及部分胸腺细胞表面

❖ 结构：6条5种肽链构成

γ ϵ + δ ϵ + ζ / ζ η

❖ 肽链的胞质区有均含有**ITAM**，含2个

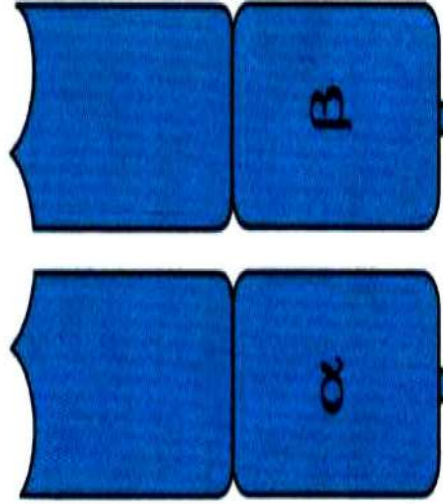
YxxLV保守序列

❖ 功能：

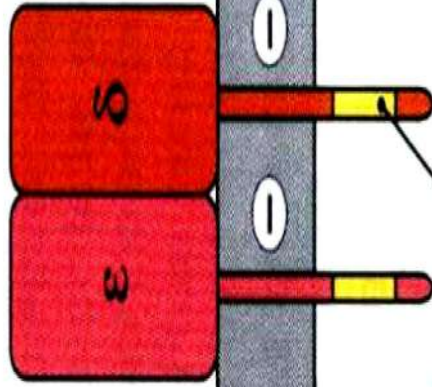
转导**TCR**识别抗原所产生的活化信号。

TCR

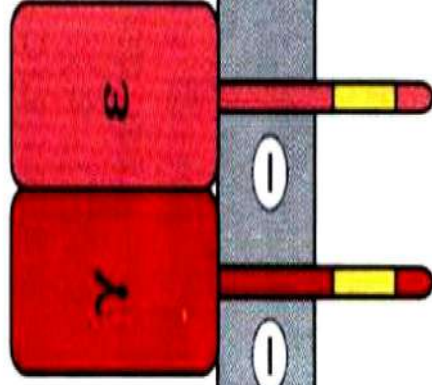
recognition



CD3



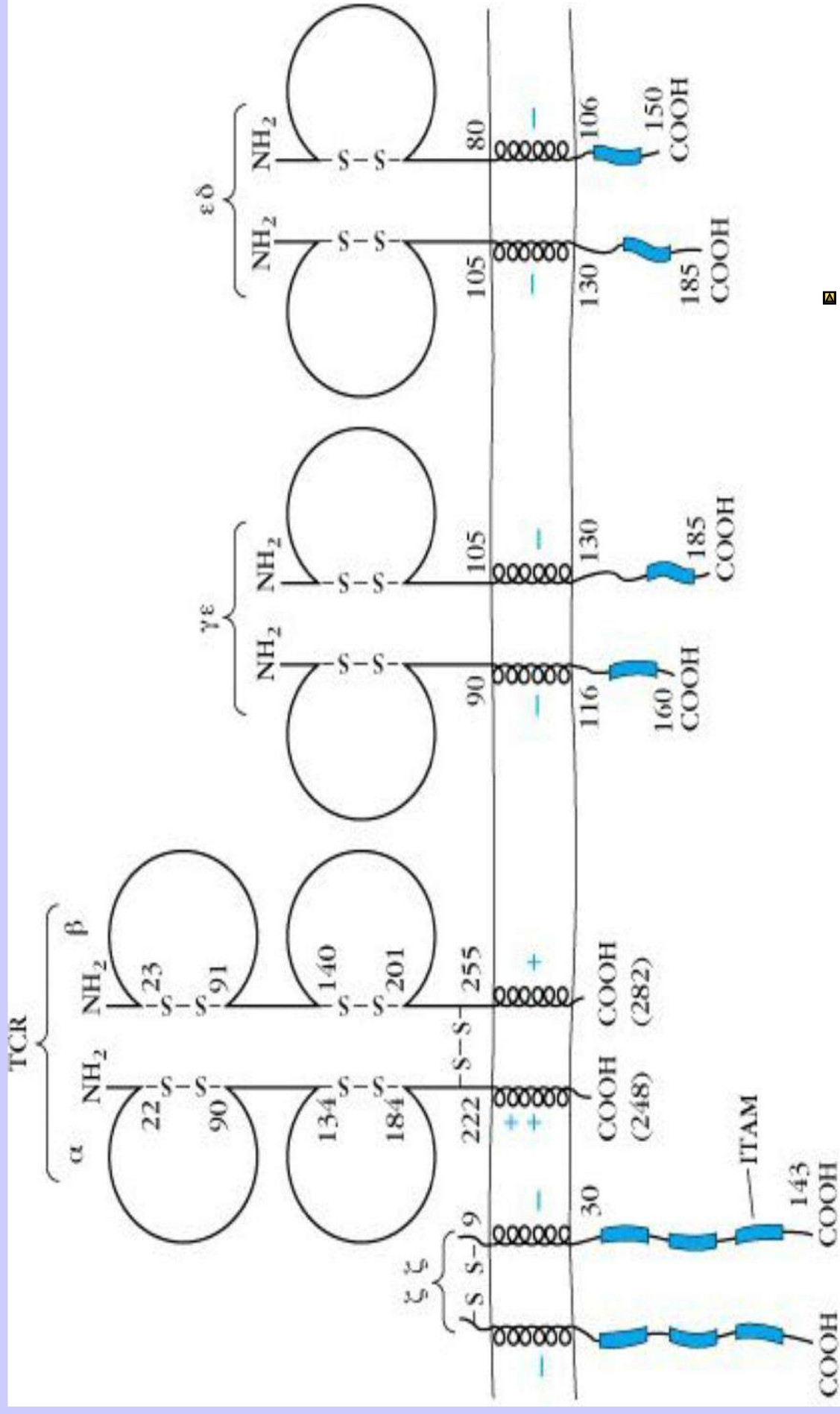
CD3



ITAMs

ζ

signaling





- 成熟T细胞只表达CD4或CD8
- 结构
 - CD4: 单链, 与MHC II类分子 β 2结构域结合
 - CD8: $\alpha + \beta$ 链, 与MHC I类分子 α 3结构域结合
- 功能
 - ▶ 辅助TCR识别抗原肽-MHC分子复合物, 参与信号转导。
 - ▶ CD4是HIV gp120的受体。

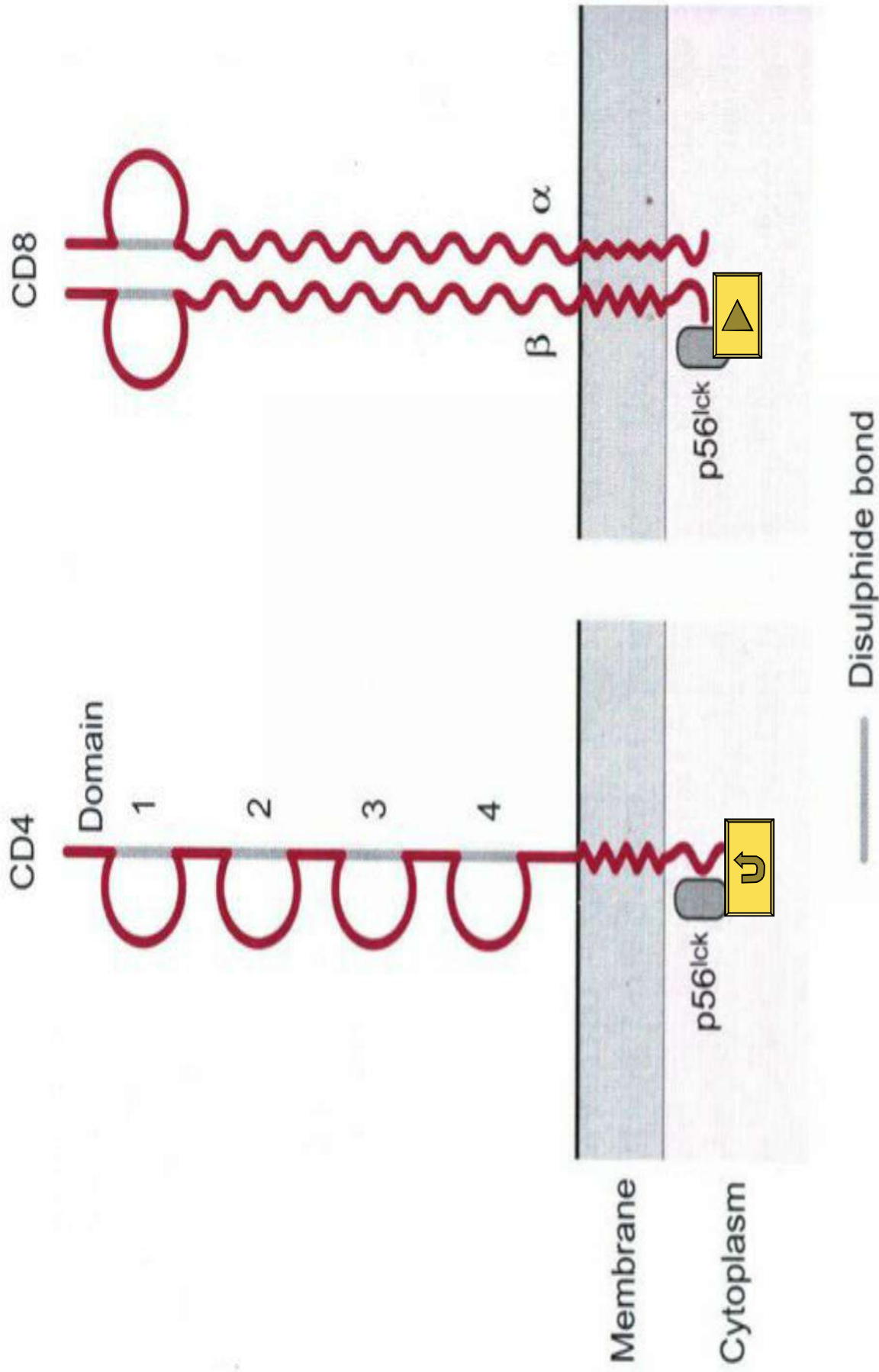
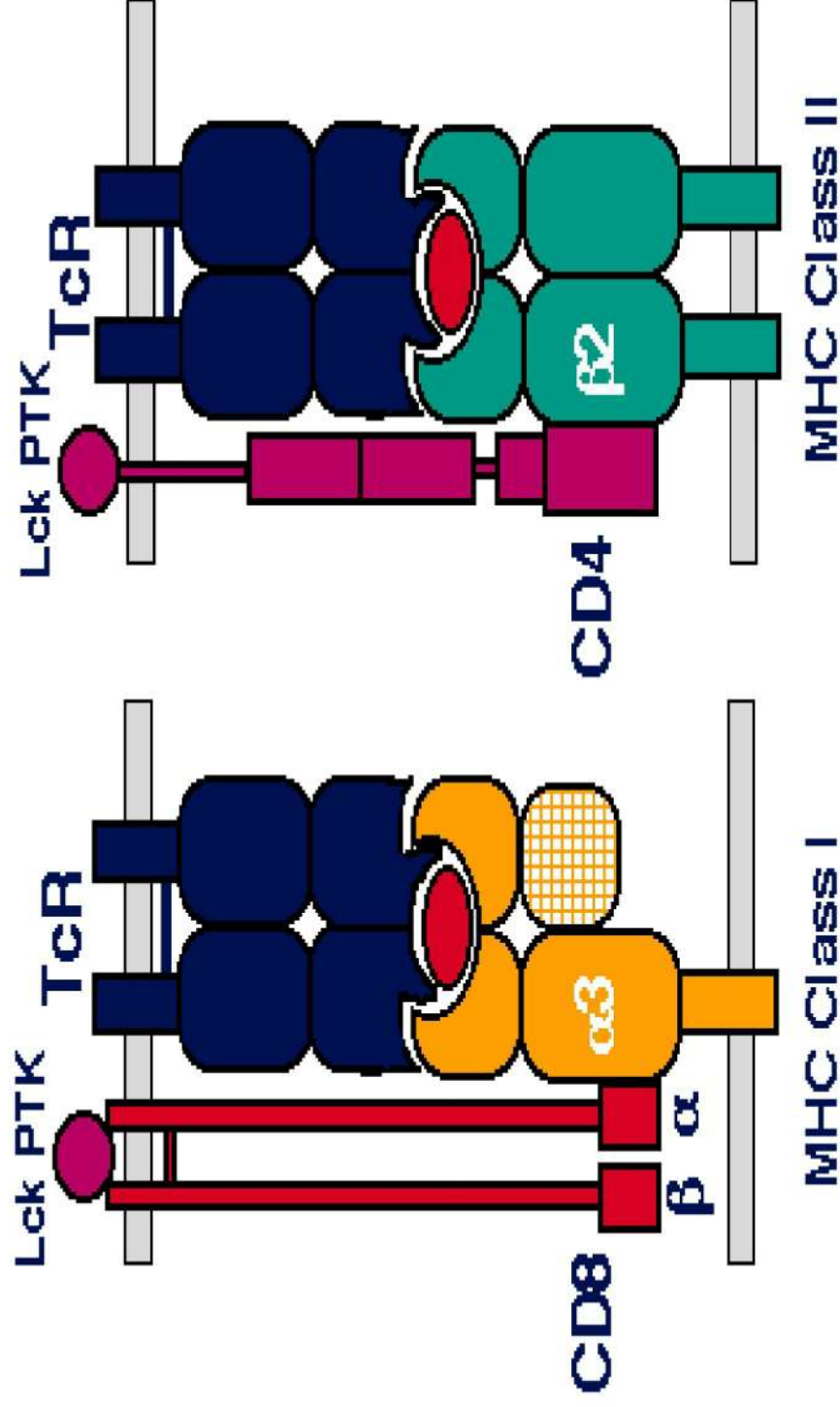


Fig. 7.4 Schematic representation of CD4 and CD8 accessory molecules
 Note immunoglobulin-like domain structure and the associated protein tyrosine kinase, p56^{lck}.



T cell co-receptor molecules



CD4 and CD8 can increase the sensitivity of T cells to peptide antigen MHC complexes by ~100 fold



- 共刺激分子：为T（或B）细胞完全活化提供共刺激信号的细胞表面分子及其配体。
- 初始T细胞完全活化需要双信号
- 第一信号： TCR-CD3—pMHC
- 第二信号： T细胞—APC（共刺激分子相互作用）



T細胞 APC 主要效应

CD28 **B7-1/B7-2** **B7-1/B7-2** 初始T最重要第二活化信号

CTLA-4 **B7-1/B7-2** T細胞活化抑制

ICOS **ICOSL** 促活化T产生CK和AM

PD-1 **PD-L1, 2** 抑制T細胞增殖

CD2 **LFA-3** 介导T与APC黏附

CD40L **CD40** 促T/APC/B活化（双向性）

LFA-1 **ICAM-1** 介导T与APC黏附



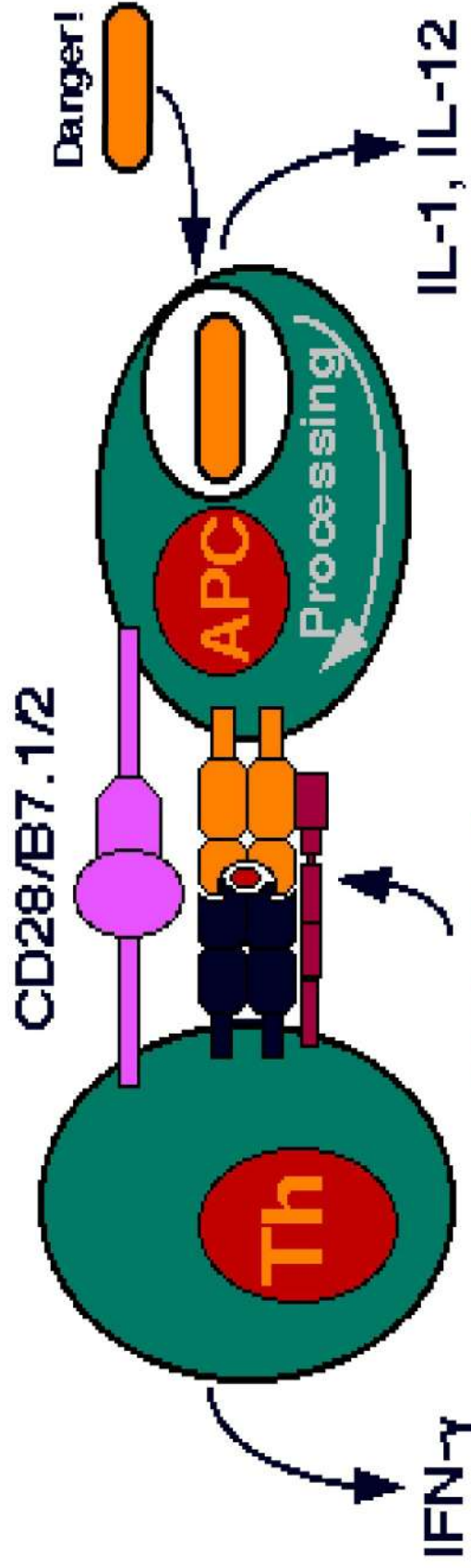
- **CD28**——**CD80和CD86**
- 诱导T细胞表达抗细胞凋亡蛋白
- 刺激T细胞合成IL-2等CKs
- **CTLA-4** ——**CD80和CD86**
- 表达于活化的CD4⁺或CD8⁺T细胞
- 胞质区有ITIM，下调或终止T细胞活化
- **ICOS** ——**ICOSL**
- 表达于活化的T细胞
- 在CD28之后起作用，调节多种CKs的产生



Co-stimulation of T helper cells by professional APC

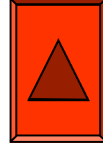
SIGNAL 2

Cognate T-professional APC co-stimulatory interaction



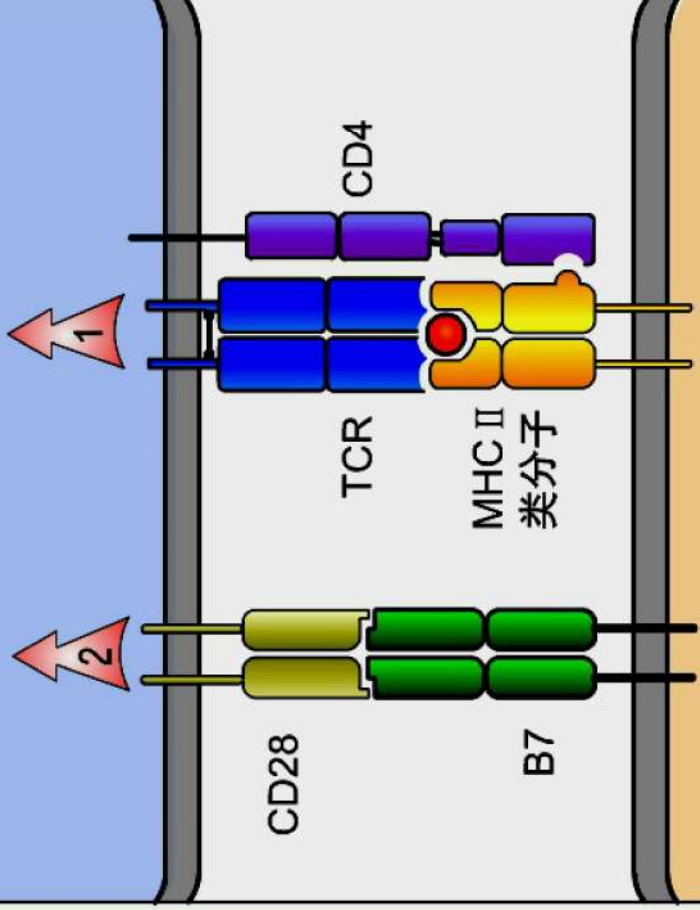
SIGNAL 1

Antigen recognition
& co-receptor ligation
induces CD28 on T cells



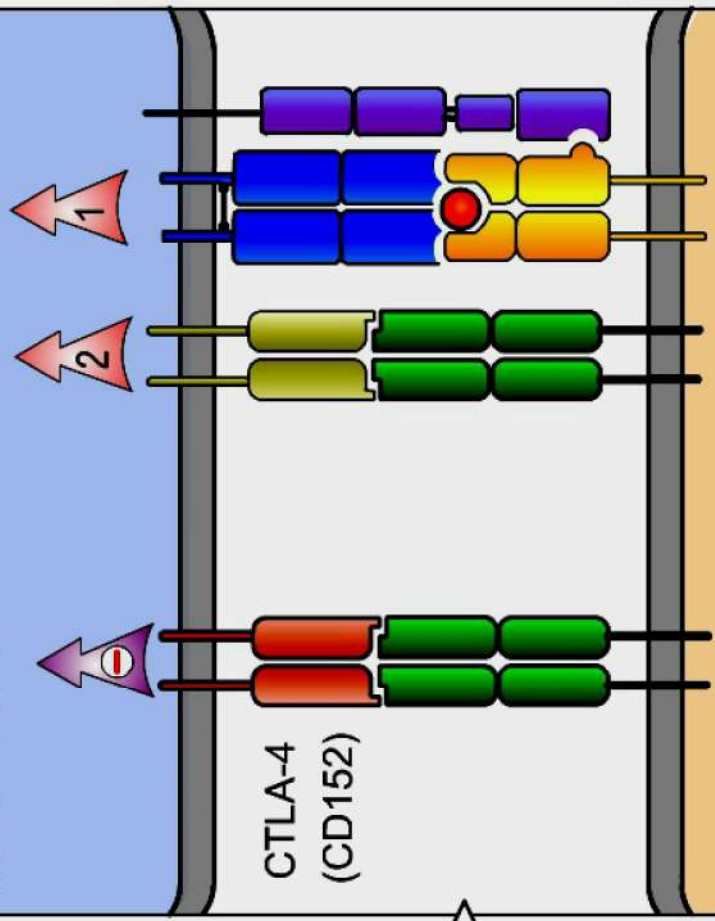
Signal 1 & signal 2 are required for T cell clonal proliferation and differentiation to effector cells

初始T细胞



CD28与B7结合产生初始T细胞激活的协同刺激信号，同时诱导CTLA-4 (CD152)的表达。

活化T细胞



CTLA-4与B7的结合力强于CD28，并向活化T细胞传递抑制信号。

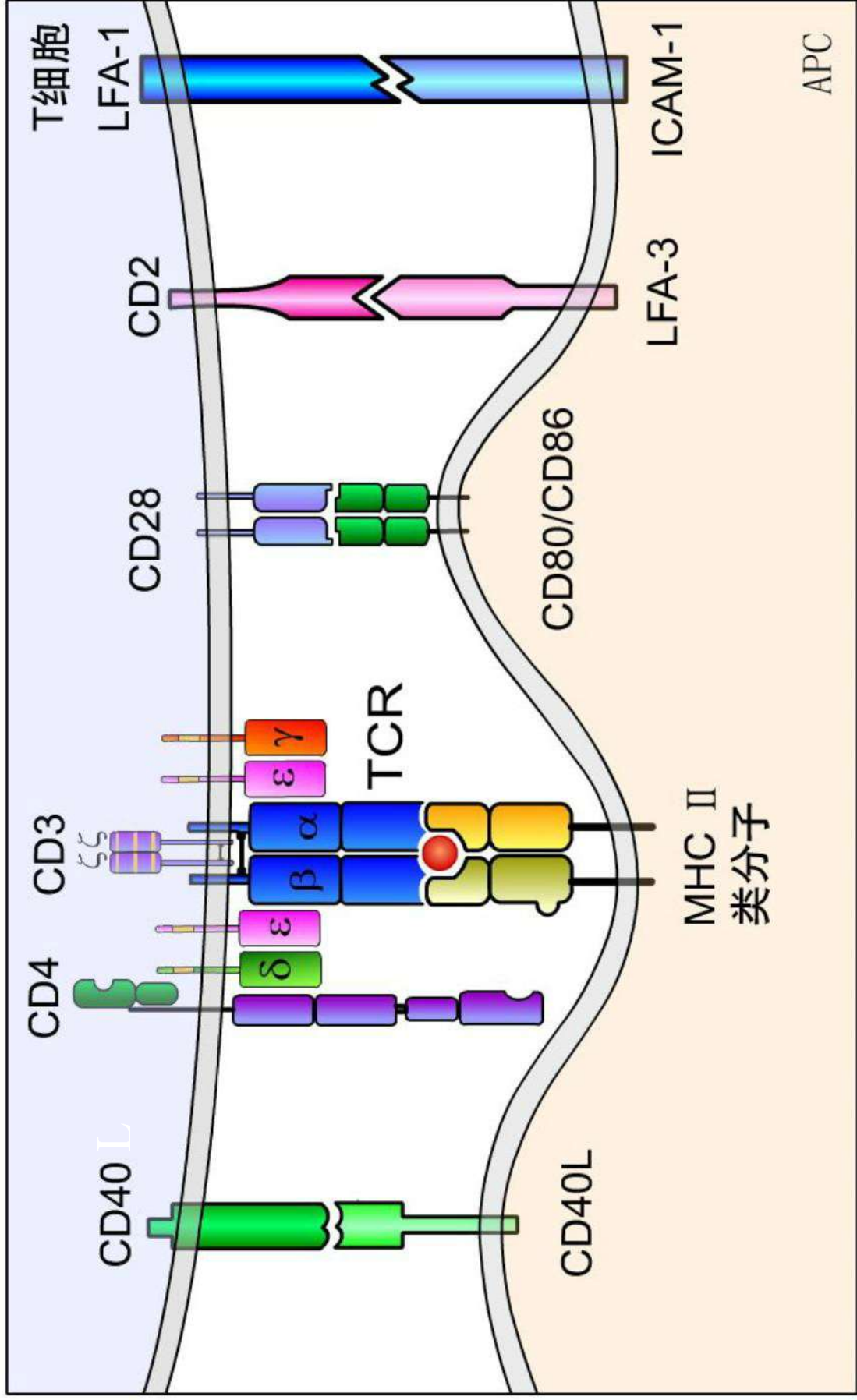
CD28与CTLA-4的作用示意图





- **PD-1**——PD-L1和PD-L2
 - 表达于活化T细胞
 - 抑制T、B细胞增殖；参与外周免疫耐受形成
- **CD2**——LFA-3（CD58）
 - 表达于成熟T细胞
 - sRBC受体；介导T细胞与APC黏附；提供活化信号
- **CD40L**——CD40
 - 表达于活化的CD4⁺T细胞
 - 双向性
- **LFA-1**——ICAM-1：介导T细胞与APC或靶细胞黏附





T细胞与APC间的主要辅助分子



丝裂原

丝裂原受体

PHA (植物血凝素)

(T细胞) PHA-R

ConA (刀豆蛋白A)

(T细胞) ConA-R

PWM (商陆丝裂原)

(T/B) PWM-R

功能：直接诱导静止T细胞活化、增殖、

转化为T淋巴细胞。

特点：非特异性



其他表面分子

活化T细胞表达多种与效应功能有关的分子

1、CKR

如：IL-1R、IL-2R、IL-4R、IL-6R、IL-7R、
IL-12R、IFN- γ R和趋化因子受体

2、FasL(CD95)

3、Fc受体 (Fc γ R) 和补体受体 (CR1)



T细胞

B细胞

占外周血中淋巴细胞数

65% - 80%

10% - 20%

抗原受体

TCR-CD3复合物

BCR-Igα/Igβ复合物

协同信号

CD28—B7

CD40—CD40L

补体受体

-

+

CD2(SRBC-R)

+

-

丝裂原受体

PHA-R, ConA-R,
LPS-R, SPA-R

LPS-R, SPA-R

功能

细胞免疫、体液免疫

体液免疫、提呈抗原

免疫调节

免疫调节



一、根据T细胞所处的活化阶段分为

T细胞

重要标志

功

能

初始T细胞

CD45RA和L-选择素

初次应答识别Ag

效应T细胞

IL-2R和整合素

外周炎症部位起效应

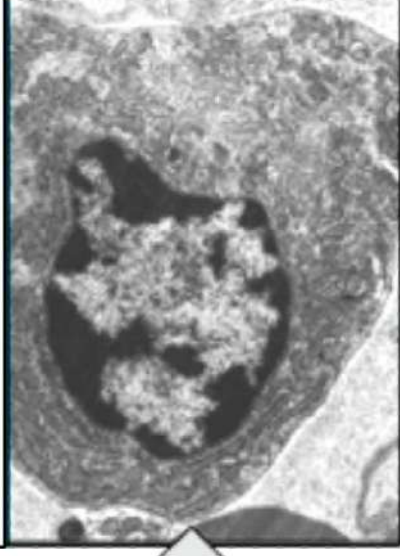
记忆T细胞

CD45RO和AM (CD44)

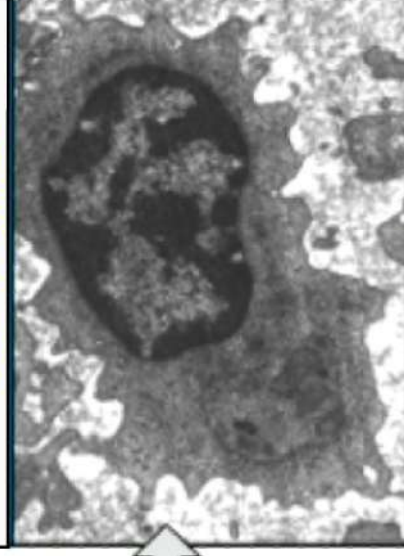
介导再次免疫应答



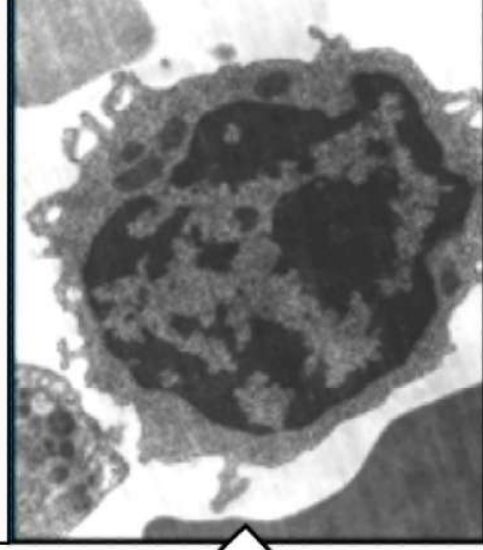
效应B淋巴细胞(浆细胞)



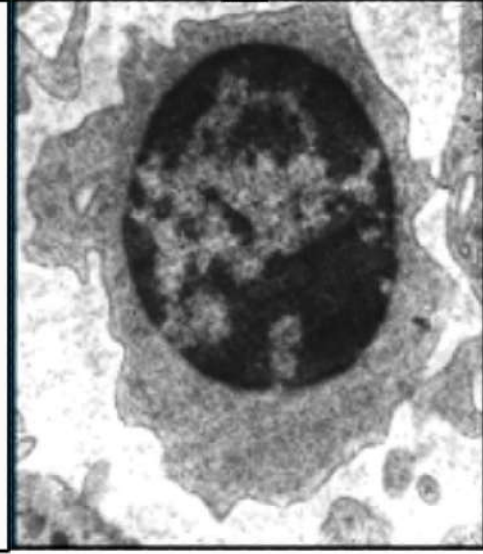
效应T淋巴细胞



淋巴母细胞



静止淋巴细胞



淋巴细胞活化过程(电镜照片)



二、根据TCR类型分为：

TCR α β ⁺ T细胞 (α β T细胞)

参与特异性细胞IR，辅助体液IR

TCR γ δ ⁺ T细胞 (γ δ T细胞)

参与非特异性IR



γ δ T细胞：属固有免疫细胞

1. 膜表面分子：

$CD2^+CD3^+LFA-1^+CD16^+CD25^+CD45^+$
 $CD4-CD8-$

2. 分布：皮肤表皮和粘膜上皮



3. 识别抗原特点:

(1) TCR缺乏多样性。

(2) 抗原识别谱窄: 识别CD1分子提呈的简单多肽、HSP、脂类和多糖等;

(3) 无MHC限制性;

同一粘膜组织的 $\gamma\delta$ T细胞只表达一种相同的TCR $\gamma\delta$, 具有相同的抗原识别特异性



4. 生物学功能

- (1) 抗感染、抗肿瘤；
- (2) 免疫调节与介导炎症

分泌CKs: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6

GM-CSF, TNF- α , IFN- γ

特 性		TCR $\alpha\beta$ T细胞	TCR $\gamma\delta$ T细胞
TCR		极大多态性	较少多态性
分 布	外周血	60%~70%	5%~15%
	组 织	外周淋巴组织	粘膜上皮
表 型	CD3 ⁺ CD2 ⁺	100%	100%
	CD4 ⁺ CD8 ⁻	60%~65%	<1%
	CD4 ⁻ CD8 ⁺	30%~35%	20%~50%
	CD4 ⁻ CD8 ⁻	<5%	≥50%
识别抗原		8~17个氨基酸	简单多肽、HSP、脂类、多糖
MHC限制		经典MHC分子	MHC类似分子
辅助细胞		Th细胞	
杀伤细胞		Tc细胞	Tc细胞

TCR $\alpha\beta$ T细胞和TCR $\gamma\delta$ T细胞特性的比较





三、按CD4分子或CD8分子的表达分为

CD4⁺T细胞: CD3⁺CD4⁺CD8⁻

CD8⁺T细胞: CD3⁺CD4⁻CD8⁺



CD4⁺ T细胞	CD8⁺ T细胞
表型	CD3⁺CD4⁺CD8⁻
识别抗原肽	13-17AA
MHC限制性	MHC-II类分子
Th	+++
Tc	+

CD3⁺CD8⁺CD4⁻	8-10AA
MHC-I类分子	MHC-I类分子
Tc	+++



四、根据功能特征分亚群

Th细胞 (help T cell) : 辅助性T细胞

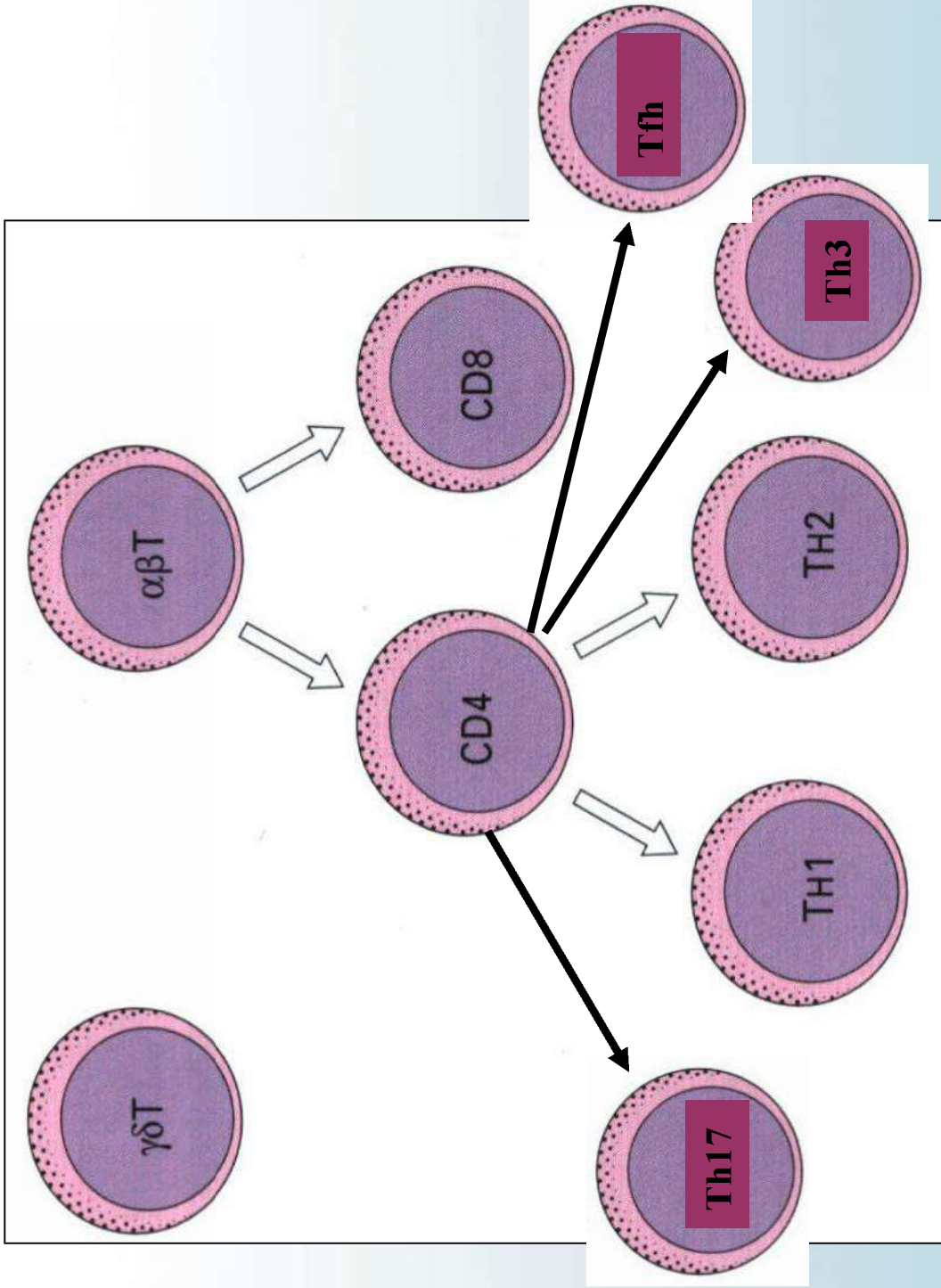
CTL细胞 : 杀伤性T细胞

又称: 细胞毒T细胞 (TC细胞)

调节性T细胞 (Treg) :



T 细胞亚群





(一) Th细胞 (helper T cell): 辅助性T细胞

TCR α β + CD4⁺T细胞

Th1: 分泌IL-2, IFN- γ 等 \rightarrow 细胞IR

Th2: 分泌IL-4, 5, 6, 10等 \rightarrow 体液IR

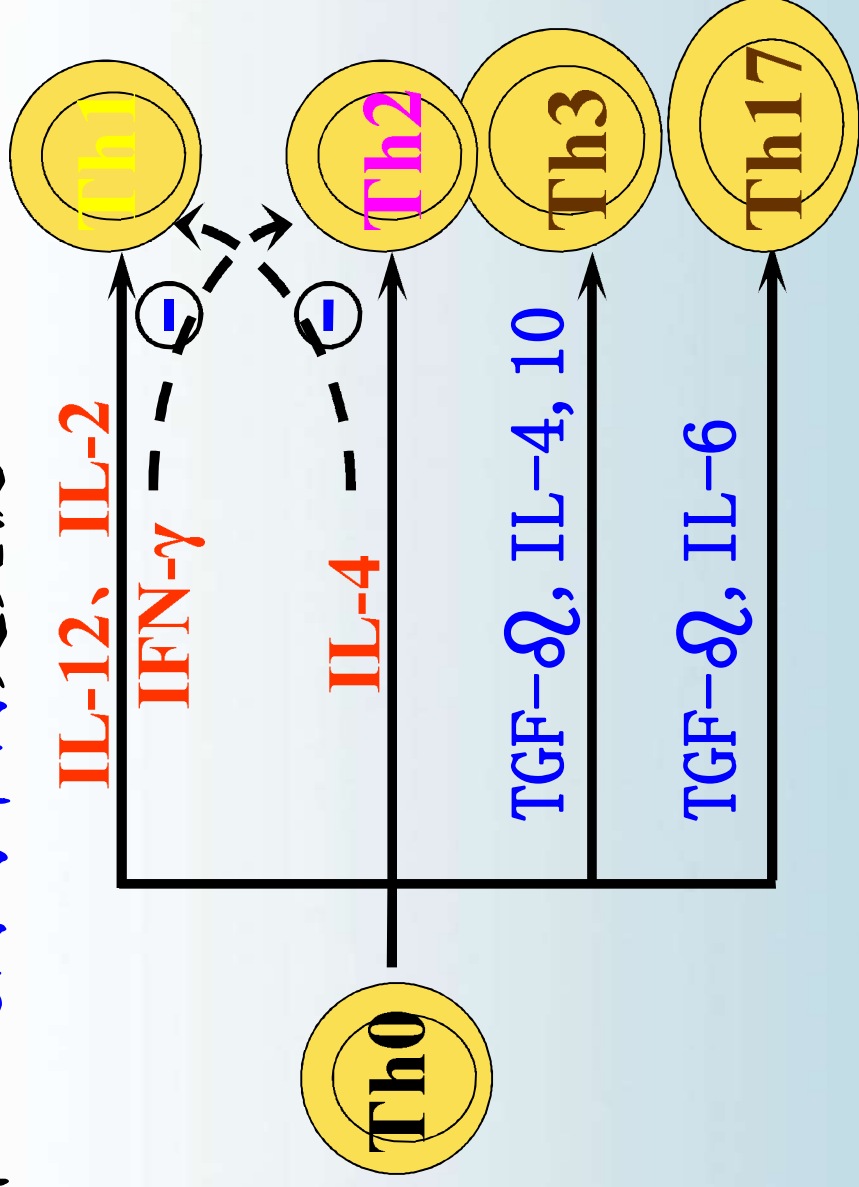
Th17: 分泌IL-17 \rightarrow 固有免疫、炎症发生

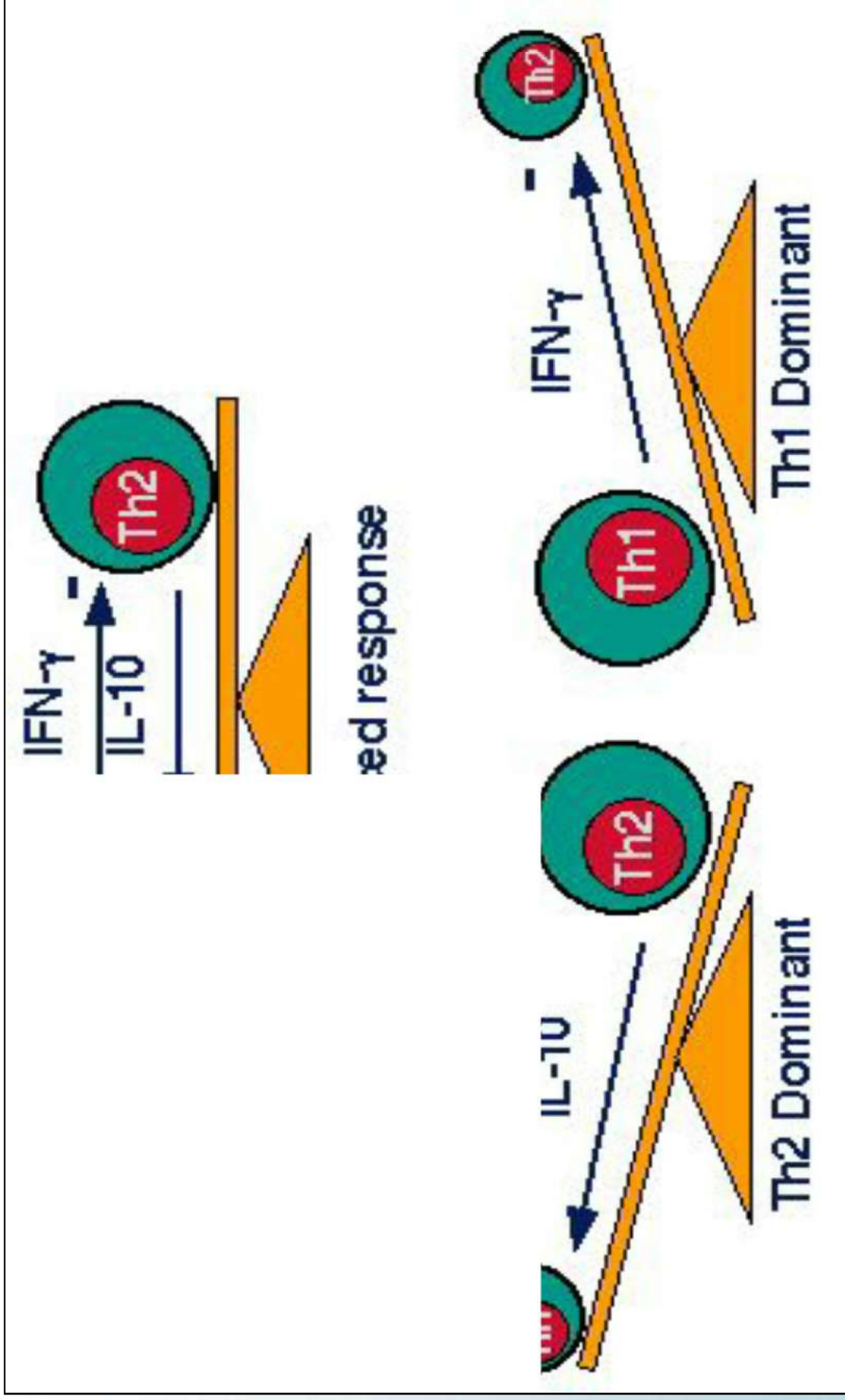
Th3: 分泌TGF- δ \rightarrow 负调节

Tfh: 分泌IL-21, 辅助B细胞应答



取决于抗原的性质和CKs等因素。其中CK的种
类和CK之间的平衡是关键

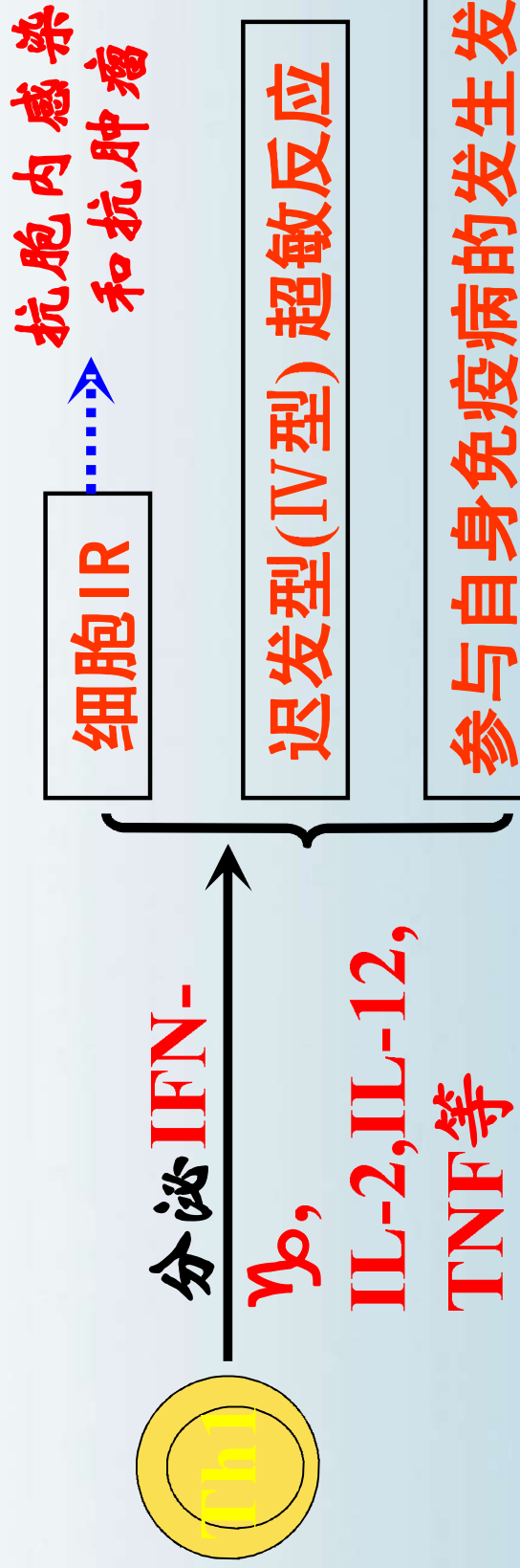






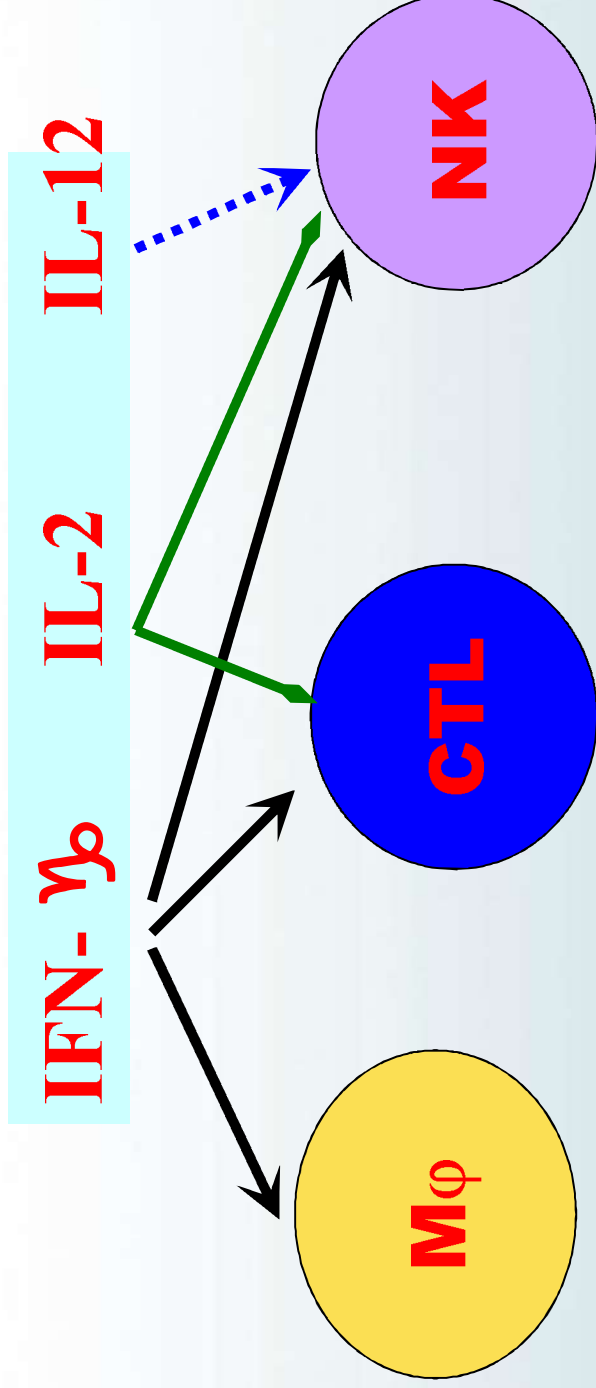
1. Th1细胞功能

又称炎症T细胞或迟发型超敏反应T细胞(T_{DTH})





◆ IFN- γ 、IL-2、IL-12

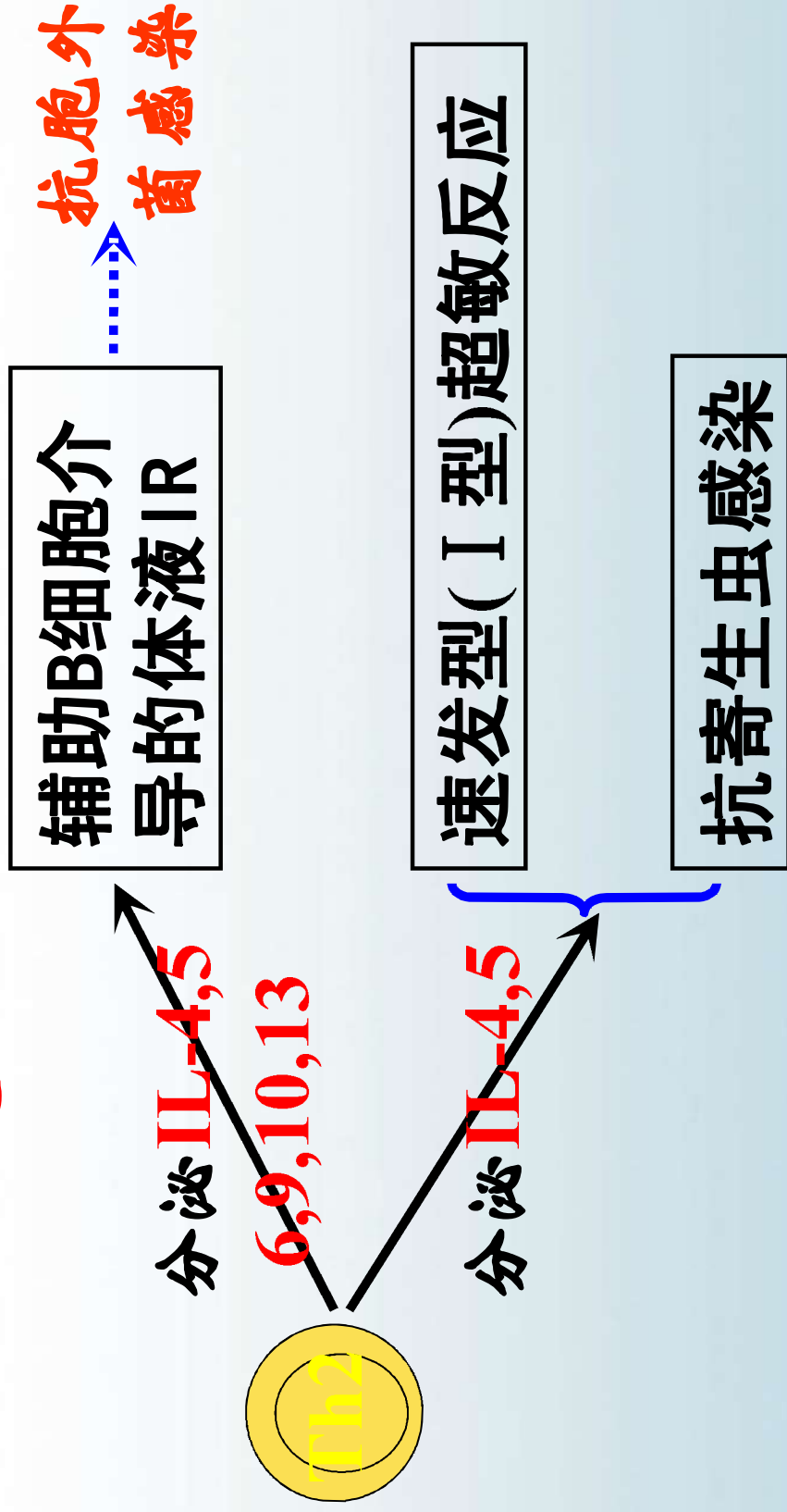


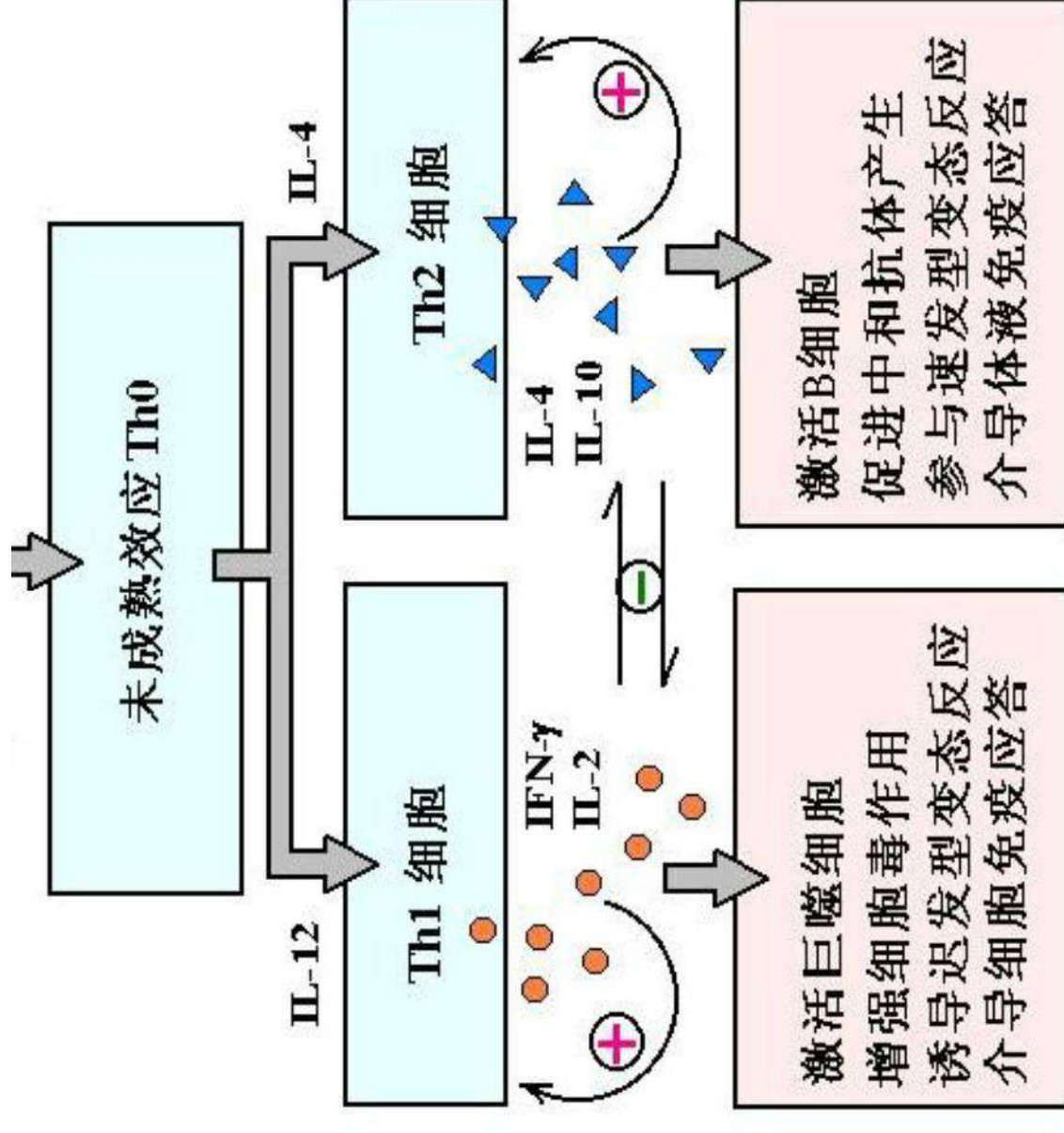
◆ IFN- γ : 促进Th1分化和抑制Th2

◆ TNF: 靶细胞凋亡, 抗病毒感染和抗肿瘤



2. Th2细胞







	Th1	Th2
	+++	-
	+++	-
	+++	++
	+++	+
	++	++
	-	++
	-	++
	-	+++
	++	++
	++	-
	+/-	++
	+++	-
	+++	+/-
	+++	+++
	+	
	+	
	+	

活化单核细胞
 增强细胞免疫
 增强体液免疫





3. Th3细胞功能

分泌大量TGF- δ ,免疫负调节,属于Treg。

4. Th17细胞功能

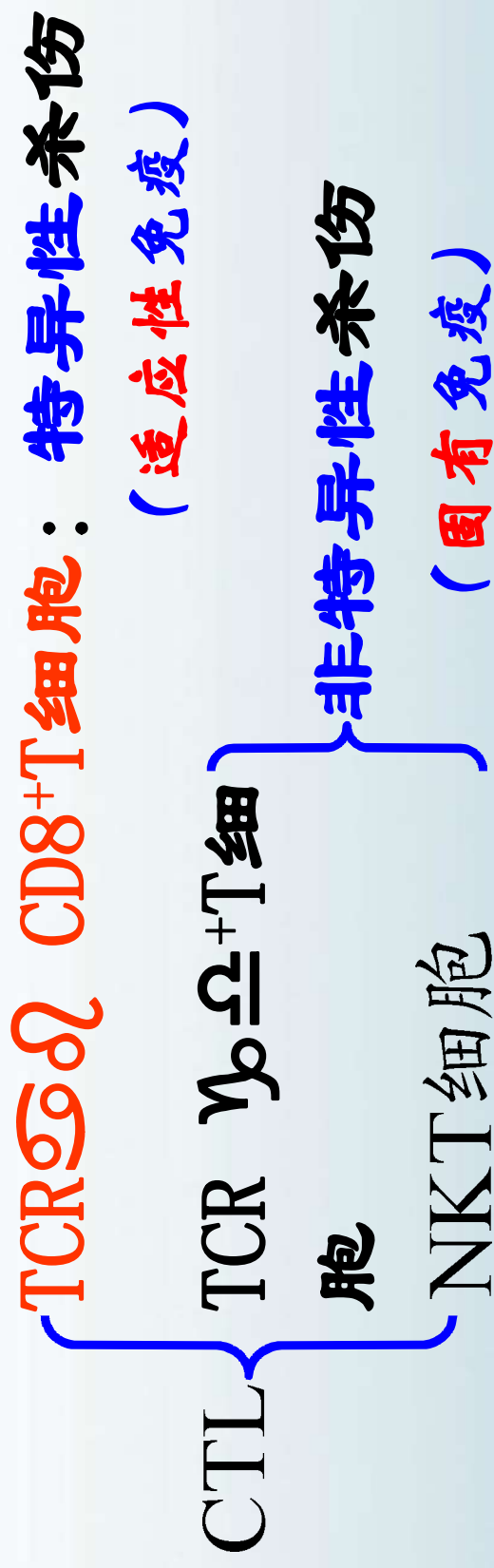
分泌IL-17, IL-21, 22, 26 和TNF- α 等CKs, 参与固有免疫、某些炎症反应和自身免疫病的发生。

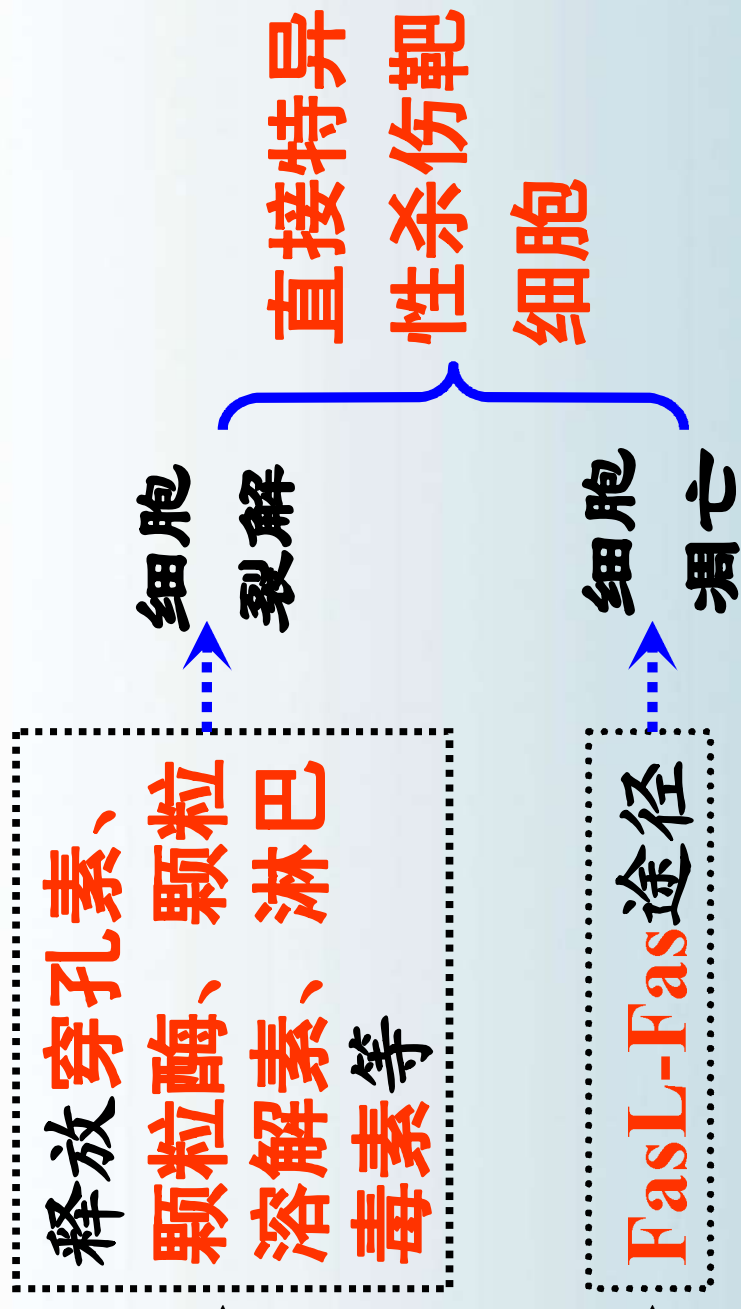
5. Tfh (follicular helper T cell, Tfh) 的功能

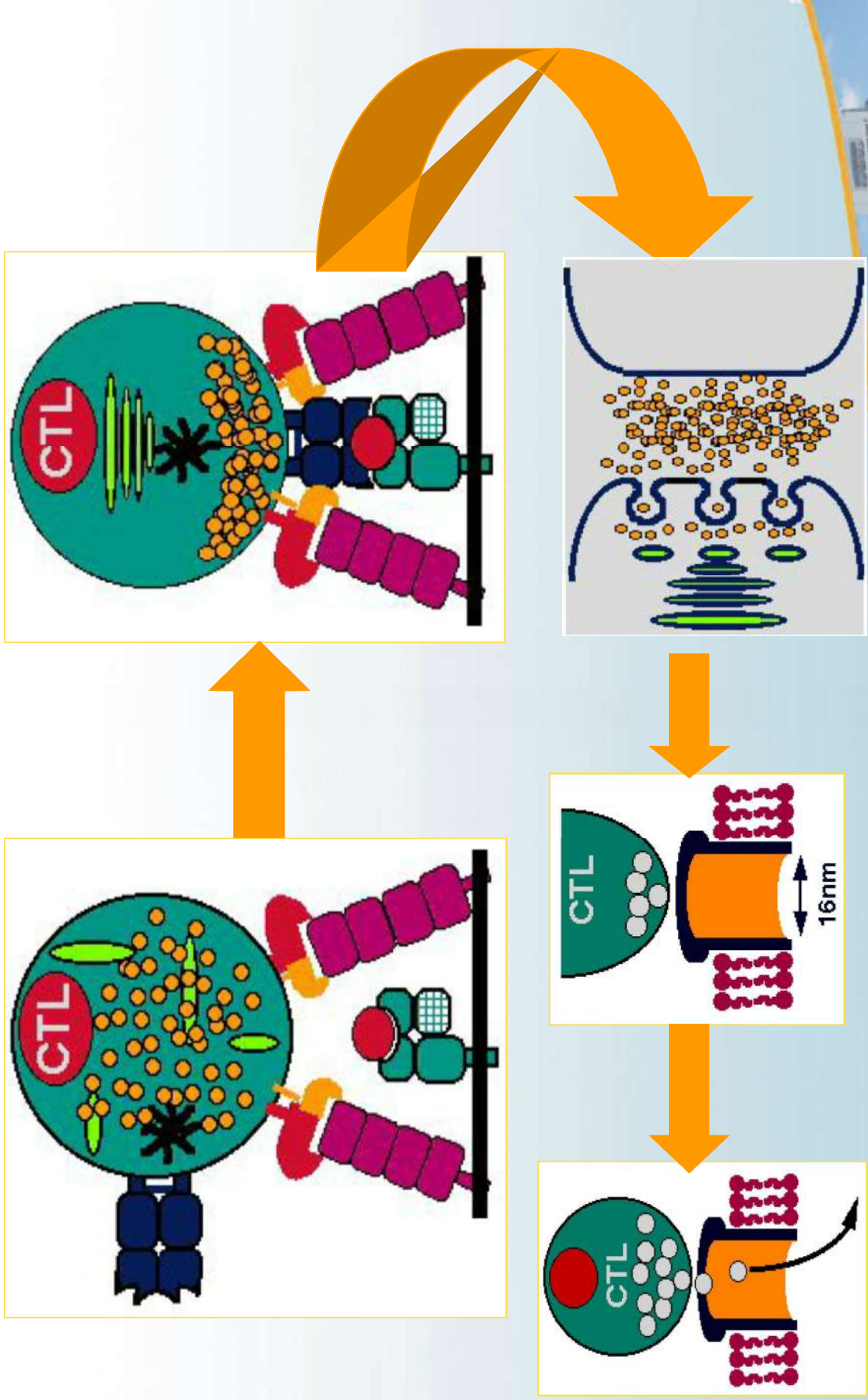
产生IL-21, 促进B细胞分化为浆细胞产生抗体和Ig类别转换, 是辅助B细胞应答的关键细胞。

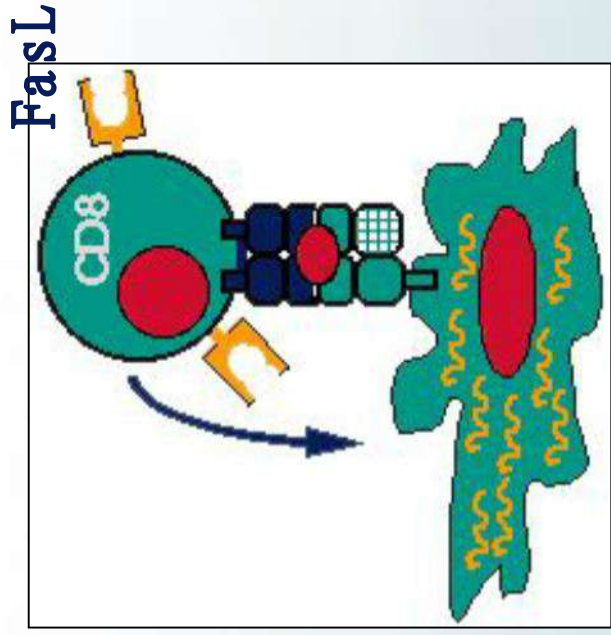


(二) CTL细胞 (Cytotoxic T lymphocyte)

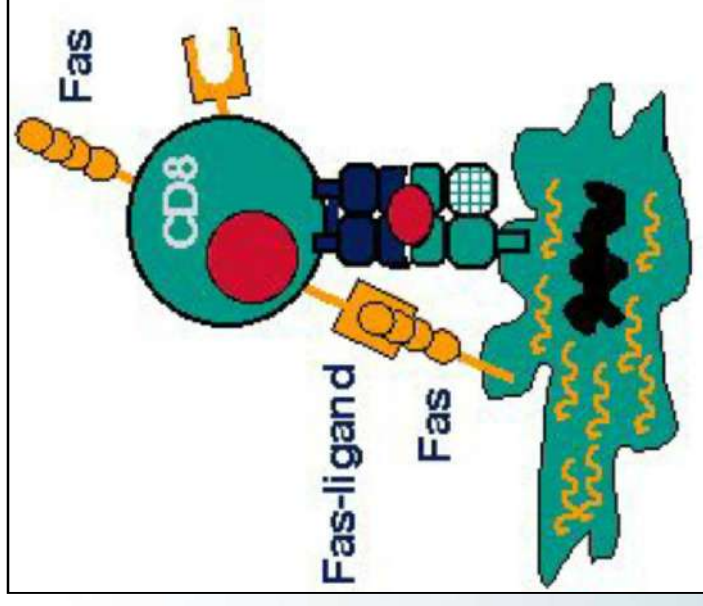








病毒感染靶細胞



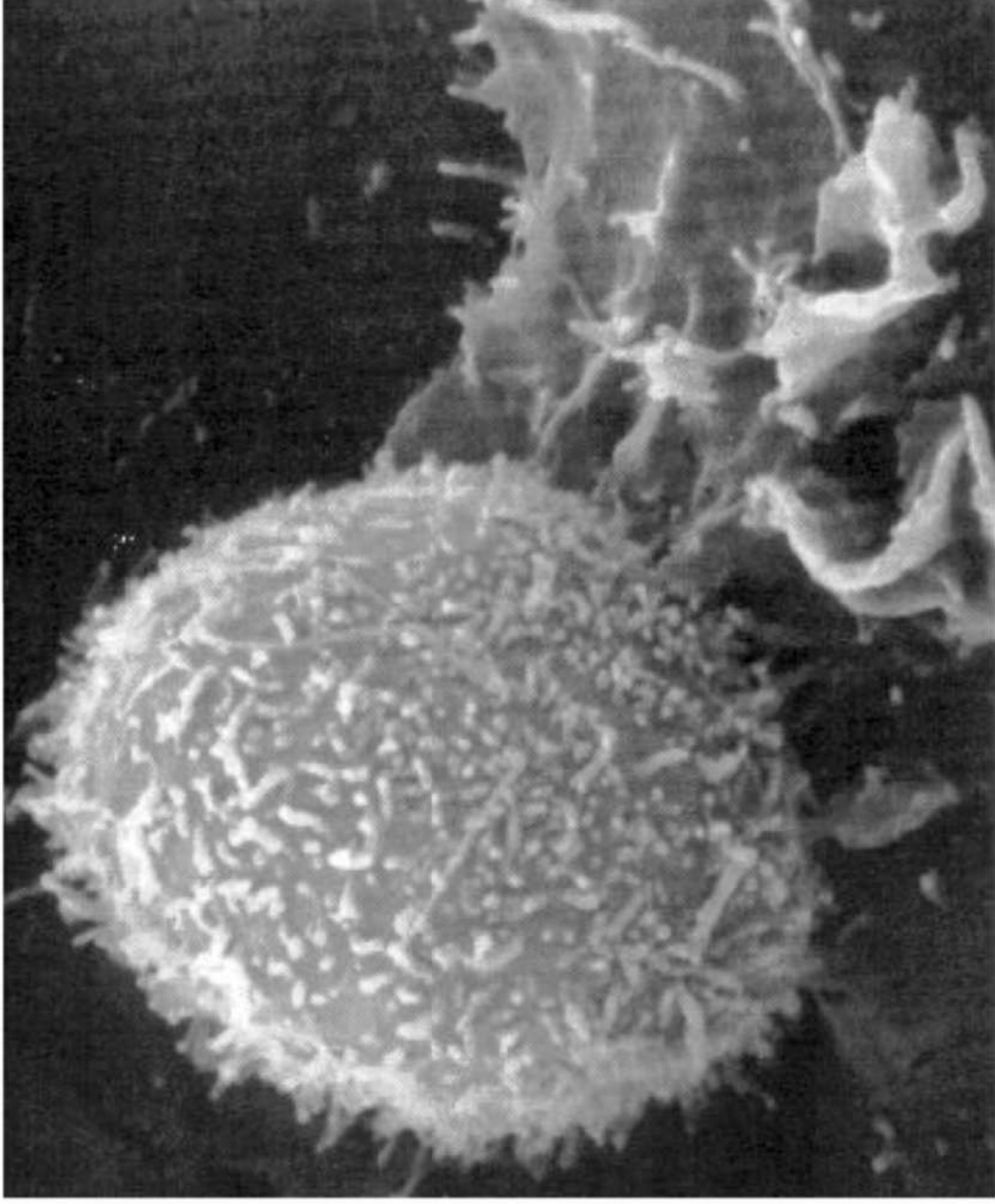
活化的CTL表达FasL

Fas-FasL相互作用

CTL杀伤靶细胞的机制

诱导靶细胞凋亡

CD8 T killer cell (CTL)



“Dead”
target cell





CTL杀伤靶细胞的特点:

- CTL杀伤靶细胞具有抗原特异性，且受MHC-I类分子限制;
- CTL能够连续杀伤表达相同抗原肽/MHC-I复合物的靶细胞，杀伤效率高。



表型：CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺

分类：

- 1、自然调节性T细胞（nTreg）**
- 2、诱导性调节性T细胞（iTreg）**
- 3、其他调节性T细胞**



表10-2 两类调节性T细胞的比较

特点	自然调节性T细胞	诱导性调节性T细胞
诱导部位	胸腺	外周
CD25表达	+++	+
转录因子Foxp3	+++	+
抗原特异性	自身Ag (胸腺中)	组织特异性Ag和外来Ag
发挥效应方式	细胞接触, 分泌CKs	主要依赖CKs, 细胞接触
功能	抑制自身反应性T细胞应答	抑制自身损伤性炎症反应和移植排斥反应, 有利于肿瘤生长
举例	CD4 ⁺ CD25 ⁺ 的T细胞	CD4 ⁺ 的Tr1和Th3





抑制性调节CD4⁺/CD8⁺T细胞活化和增殖

→ 免疫负调节

1. nTreg 细胞

(1) 直接与靶细胞接触而发挥抑制作用;

(2)  分泌 **TGF-β**
IL-10, IL-35 → 抑制免疫细胞



2. iTreg 细胞

(1) Th3 细胞



(2) Tr1 细胞





3、其他调节性T细胞

(1) CD8⁺调节性T细胞 (CD8⁺ Treg)

能抑制自身反应性CD4⁺T细胞和移植物排

斥反应

(2) Th1、Th2、NK、NKT和 $\gamma\delta$ T细胞



复习思考题

- 一、概念
TCR, Th细胞, CTL, 初始T细胞
- 二、T细胞表面有哪些重要分子？其功能是什么？
- 三、简述T细胞亚群分类及其功能。
- 四、简述CTL细胞杀伤靶细胞的机制和特点。



聚南國精英
育华夏俊才

贺清华大学五十华诞

陈竺
二〇〇六年八月

馆
书