

免疫学基础与临床应用

MIANYIXUE JICHU YU LINCHUANG YINGYONG

杜英 王辉 李付广 主编

21世纪研究生创新教育规划教材

 郑州大学出版社

免疫学基础与临床应用

MIANYIXUE JICHU YU LINCHUANG YINGYONG

杜英 王辉 李付广 主编

— 免疫学：基础与临床 — 李… 王… 杜… 王… 李…

— 免疫学：基础与临床 — 李… 王… 杜… 王… 李…

号 88841 第 (2007) 年 第 14983 号

21世纪研究生创新教育规划教材

郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

免疫学基础与临床应用/杜英,王辉,李付广主编. —郑州:
郑州大学出版社,2007.9
21 世纪研究生创新教育规划教材
ISBN 978-7-81106-728-6

I. 免… II. ①杜…②王…③李… III. 医药学:免疫学 -
研究生 - 教材 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 146983 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:邓世平

全国新华书店经销

开封市精彩印务有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm

印张:20.25

字数:484 千字

版次:2007 年 9 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

1/16

彩页:1

印次:2007 年 9 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-81106-728-6

定价:29.00 元

本书如有印装质量问题,请向本社调换

作者名单

主 编 杜 英 王 辉 李付广

编 委 (以姓氏笔画为序)

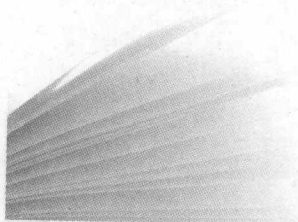
王 辉 石 瑛 刘占举 关方霞

杜 英 李 敏 李万里 李付广

李倩如 杨 波 杨 璇 杨小昂

宋向凤 张清勇 张智峰 赵国强

高 峰 潘卫东



内容提要

本书主要综述了近几年来免疫学相关研究领域的进展情况。全书分为 13 章,每一章论述一个主题,基本涵盖当今免疫学研究的几个热点问题。适用于已完成本科学习、具备免疫学基础理论的人员,尤其适用于免疫学和各相关学科的中青年教师、医生、科研工作者和研究生参考。

前言

近几十年来,免疫学以前所未有的速度迅速发展着。免疫学不仅是医学领域、生物科学领域的重要支柱学科,而且已成为现代生命科学领域的前沿学科之一。免疫学的发展已对其他医学分支乃至整个生命科学的发展产生了重要影响。

就医学领域而言,作为能识别自己与非己、对自己成分形成免疫耐受而对非己成分产生免疫应答的免疫系统,在排除抗原性异物、维持自身生理平衡等方面发挥重要作用。免疫系统的分布和功能决定了免疫系统与生物体呼吸系统、消化系统、循环系统、神经内分泌系统、生殖系统等方面有密切联系,免疫系统的正常与否会直接、间接地影响上述各系统,反之亦然。这种免疫系统与其他各系统的普遍关联,充分表现在学科间的相互渗透和交叉学科的产生。随着人们对免疫学研究和认识的深入,已逐步形成了基础免疫学、分子免疫学、细胞免疫学、生殖免疫学、神经免疫学、黏膜免疫学、肿瘤免疫学、移植免疫学、营养免疫学等分支学科。免疫学理论与技术的进步极大地推动了相关学科的进步,促进了临床医学诊断、治疗、预防和生物技术的应用,也将为目前一些难治性

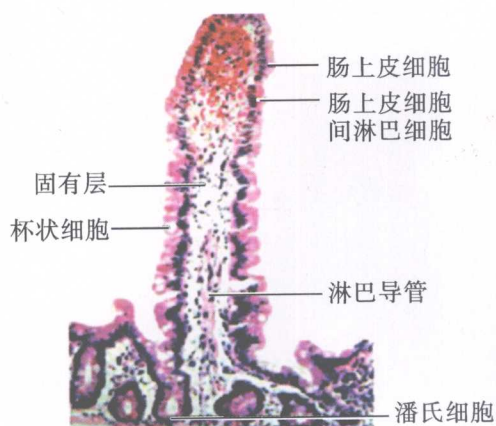
疾病(如恶性肿瘤、自身免疫病、免疫缺陷和超敏反应等)的诊断、治疗和预防带来曙光。

免疫学的发展如此迅速,以致任何一本书都不可能涵盖免疫学的全部。本书是编者根据免疫学发展现状、现有免疫学教科书内容和学术专著出版情况,结合自己的研究方向,组织近二十名中青年免疫学和相关学科学者编撰而成。参加本教材编写的人员分别来自郑州大学基础医学院、第一临床医学院、第二临床医学院、生物工程学院,新乡医学院和河南省医学科学研究院。90%以上参编人员具有博士学位,承担有国家自然科学基金、科技部和省级重大科技攻关等基金资助项目。编者们查阅了近五年来大量的国内外文献,主要以研究进展为基础,精心写作,每一章节都有当今研究的热点内容。希望本书能为我国免疫学和各相关学科的中青年教师、医生、科研工作者和研究生提供参考,对读者的学习和工作有所帮助。

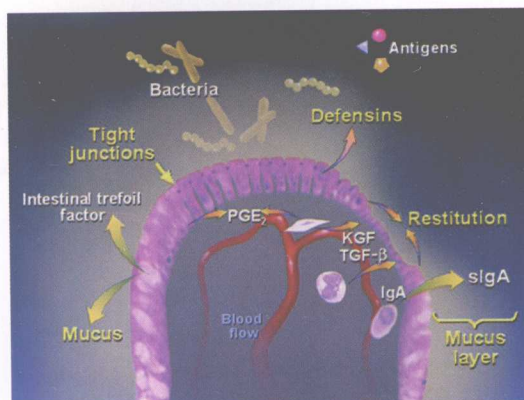
由于免疫学的博大精深和迅速发展,本书内容犹如免疫学沧海之一粟,呈献给各位读者。同时由于参编人员水平所限,书中难免会有一些错误和不足,希望广大读者不吝赐教,对本书提出宝贵的批评意见,给我们以鞭策、支持和帮助,以便在以后的工作中进一步完善和提高。

编者

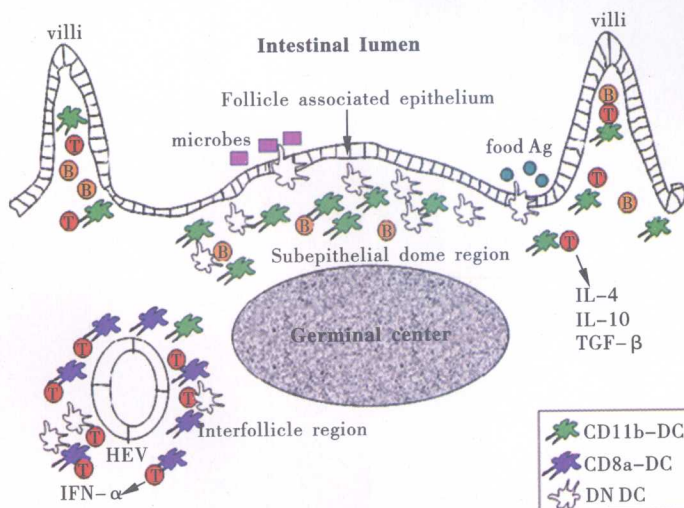
2007年5月于郑州



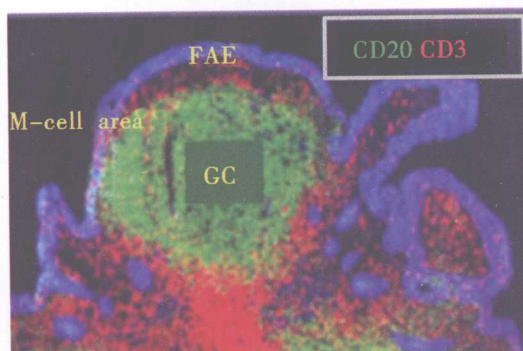
彩图 1 小肠黏膜绒毛结构



彩图 2 生理状况下肠道黏膜生物屏障结构

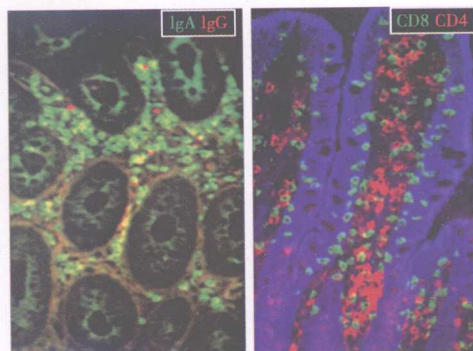


彩图 3 PP 组织学示意图



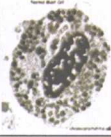
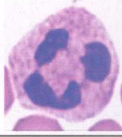
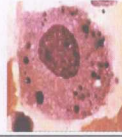
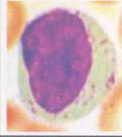
彩图 4 免疫荧光分析 PP 细胞组成

GC 为生发中心。绿色荧光代表 CD20, 识别 B 细胞;
红色荧光代表 CD3, 识别 T 细胞; 蓝色荧光识别肠上皮细胞

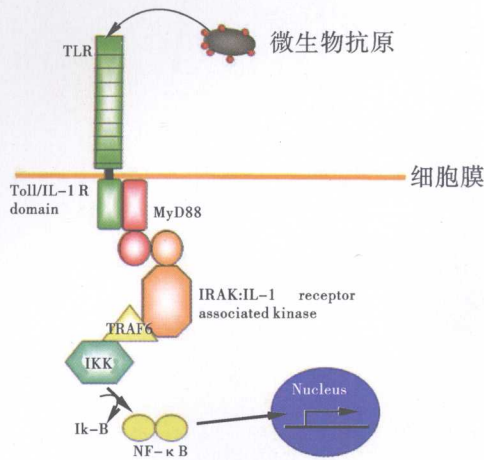


彩图 5 免疫荧光技术分析肠黏膜

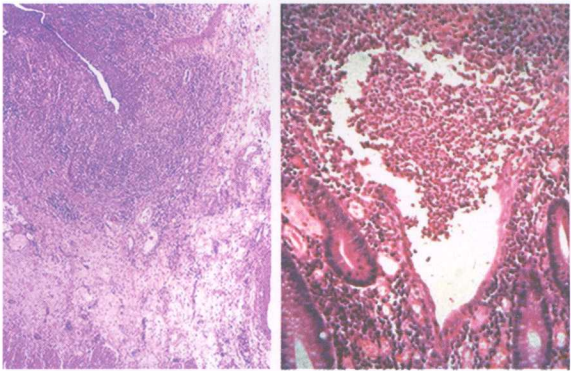
绒毛组织内 B 细胞分泌 Ig (左) 和 CD4/CD8 细胞 (右)

Cells	Mast cells	Neutrophils	Monocytes/ Macrophages	Dendritic cells	NK cells
					
Functions	Promote inflammation by releasing Histamine; Leukotrienes; Prostaglandin	Killing by Phagocytosis; Reactive oxygen species; Antimicrobial peptides; Extracellular traps	Killing by Phagocytosis; Reactive oxygen species; Inflammation mediators; Complement proteins; Ag presentation	Ag presentation; Costimulatory signals; Cytokines	Lysis of viral infected cells; Activation of macrophages

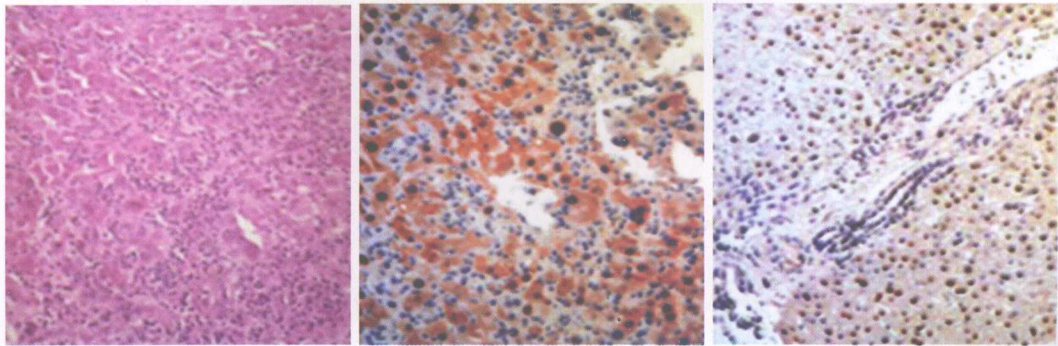
彩图 6 先天性免疫应答细胞组成及功能特征



彩图 7 TLR 信号传导路径



彩图 8 克罗恩病(左)和溃疡性结肠炎(右)患者肠黏膜组织病理学特征



彩图 9 免疫组织化学染色分析慢性乙型肝炎患者肝组织(左)内 HBsAg(中)和 HBcAg(右)在肝组织内表达(100 ×)

目 录

第一章 B 细胞与抗原提呈	1
第一节 概述	1
第二节 B 细胞参与的抗原提呈与 B 细胞活化	4
第三节 B 细胞抗原提呈与自身免疫病	9
第二章 树突状细胞的生物学特性与应用	11
第一节 树突状细胞的生物学特性	11
第二节 树突状细胞的免疫激活作用与抗肿瘤免疫	21
第三节 树突状细胞的免疫耐受作用与自身免疫	31
第四节 树突状细胞与移植免疫耐受	36
第三章 Toll 样受体	42
第一节 概述	42
第二节 TLR 家族	43
第三节 信号转导	46
第四节 DC 的调节	52
第五节 TLR 与临床	56
第四章 肠道黏膜免疫应答	65
第一节 肠道黏膜免疫系统	65
第二节 肠道黏膜免疫应答机制	72
第五章 V(D)J 基因重组的机制与疾病	84
第一节 Ig 可变区基因座的结构及多样性	84
第二节 IgH 的 V(D)J 基因重组过程	86
第三节 IgH 基因重组的调节	94

第四节	V(D)J 基因重组与疾病	96
第六章	干细胞与免疫	101
第一节	概述	101
第二节	间质干细胞与免疫调节	102
第三节	造血干细胞移植在自身免疫病中的应用及机制研究	110
第四节	脐血造血干细胞移植的免疫学分析	115
第五节	胰岛 B 细胞的再生和适应性免疫的重建	119
第七章	胶原样凝集素	130
第一节	凝集素简介和分群	130
第二节	胶原样凝集素的结构和产生部位	131
第三节	胶原样凝集素在宿主防御中的功能	137
第四节	胶原样凝集素与微生物表面糖表位相互作用	140
第五节	胶原样凝集素与宿主细胞相互作用	144
第八章	肿瘤抗原与肿瘤免疫	158
第一节	肿瘤抗原	158
第二节	机体对肿瘤抗原的免疫应答	167
第三节	影响肿瘤免疫的因素	171
第四节	肿瘤的免疫治疗	173
第五节	肿瘤抗原研究的展望	181
第九章	性激素与免疫	184
第一节	概述	184
第二节	性激素与免疫生理	185
第三节	妊娠与免疫	191
第四节	性激素与自身免疫病	192
第五节	自身免疫病的性激素调节治疗	193
第十章	重症肌无力的发生机制与免疫学治疗	197
第一节	概述	197
第二节	重症肌无力的致病因素及其机制	201
第三节	重症肌无力的免疫损伤机制	216
第四节	重症肌无力的免疫学治疗	219
第五节	重症肌无力的免疫学研究展望	222

第十一章 慢性乙型肝炎患者 T 细胞免疫耐受	225
第一节 乙型肝炎病毒感染时机体免疫应答	225
第二节 慢性 HBV 感染与 T 细胞免疫耐受	229
第三节 打破抗原特异性 T 细胞免疫耐受治疗慢性乙型肝炎	234
第十二章 HIV 与获得性免疫缺陷	236
第一节 HIV 的分子生物学特征	236
第二节 HIV 感染与免疫反应	242
第三节 HIV 侵染靶细胞的机制	246
第四节 HIV 致病的免疫学机制	253
第五节 HIV/AIDS 的免疫学防治	265
第十三章 抗体库技术	277
第一节 概述	277
第二节 噬菌体抗体库技术	279
第三节 选择性感染噬菌体展示抗体库技术	294
第四节 核糖体展示抗体库技术	298
第五节 抗体库技术的应用	306



第一章 B 细胞与抗原提呈

提到抗原提呈,树突状细胞首当其冲。树突状细胞不仅在初次免疫应答中具有重要作用,而且在维持外周耐受中也发挥重要作用。与树突状细胞相比较,B 细胞的抗原提呈功能往往受到忽视。近年来,随着生命科学研究的深入,现代免疫学发展极为迅速,尤其是在抗原加工处理的分子机制上不断有新的发现和新的理论,引起了人们的注意。经典的抗原提呈细胞包括树突状细胞、巨噬细胞和 B 细胞,目前对于 B 细胞的抗原提呈能力的认识正在逐渐变得清晰起来。

第一节 概 述

抗原提呈是指抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)摄取抗原并将其处理成免疫原性多肽,以抗原肽-MHC 分子复合物的形式表达于 APC 表面,供 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)识别,同时,APC 表达的共刺激分子与 T 细胞表面相应配体结合,进而激活抗原特异性 T 细胞,产生免疫应答。在胸腺依赖性抗原(TD)诱导的特异性免疫应答中,抗原提呈是关键的一环。

抗原提呈根据提呈的抗原来源不同分为提呈外源性抗原的溶酶体途径和提呈内源性抗原的胞质溶胶途径。外源性抗原和内源性抗原专指的是蛋白质抗原,不包括脂类抗原。值得注意的是,内源性抗原并非自身抗原的同义词,外源性抗原也不等于非己抗原。内源性抗原和外源性抗原的区分是根据它们在进入加工途径前所处的位置,即位于细胞内还是细胞外来界定的。任何蛋白质类抗原,无论是自身的还是非己的,只要在胞质内加工都称为内源性抗原,而进入内体加工的抗原都称为外源性抗原。因此自身蛋白质,如可溶性 MHC 分子或者细胞膜结合的蛋白质分子,如果被 APC 摄入后进入内体加工,则虽为自身蛋白,也称为外源性抗原。反之,在宿主细胞中复制的病毒在宿主细胞质中产生的病毒蛋

白和胞内感染的病原体等,虽然不属于自身蛋白,但是由于存在于胞质内,也被称为内源性抗原。

一、抗原提呈细胞

抗原提呈细胞(APC)是指能捕捉、加工、处理抗原,并将抗原提呈给抗原特异性淋巴细胞的一类免疫细胞。根据细胞表面是否组成性表达 MHC - II 类抗原和其他参与 T 细胞激活的共刺激分子,可以将 APC 分为专职(professional)和非专职(non-professional)两类,前者包括单核-巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞,后者包括内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、间皮细胞以及激活的 T 细胞等。非专职 APC 在正常情况下是不表达 MHC - II 类抗原的,但是当受到炎症因子如 IFN - γ 等刺激后,可以表达 MHC - II 类抗原,并获得处理和提呈抗原的能力。

(一) 树突状细胞

树突状细胞(DC)是到目前为止被认为最强的具有抗原提呈能力的专职 APC,在体内数量较少,具有特殊的迁移能力,提呈抗原的能力强于单核-巨噬细胞和 B 细胞。DC 广泛分布于机体所有组织和器官。DC 作为专职 APC 具有如下特点:①能有效活化未致敏(naive)T 细胞;②能高水平表达 MHC - II 类抗原;③可表达参与抗原摄取和转运的特殊膜受体;④能有效摄取和处理抗原,然后迁移到 T 细胞区;⑤抗原提呈效率高,少量抗原和少量 DC 即可以激活 T 细胞。因此,可以认为 DC 在机体免疫应答中占主导地位,发挥关键作用。

(二) 单核-巨噬细胞

单核-巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)包括骨髓前单核细胞(premonocyte)、外周血单核细胞(monocyte, Mon)和组织中的巨噬细胞(macrophage, M ϕ)。Mon 和 M ϕ 并非单纯的吞噬细胞,它们具有广泛的生物学功能,如抗感染、抗肿瘤、参与免疫应答和免疫调节等。吞噬细胞在执行抗原处理提呈功能时通过吞噬(phagocytosis)、胞饮(pinocytosis)、受体介导的胞吞作用(receptor-mediated endocytosis)三种方式摄取抗原,进入细胞内的抗原被加工、处理,以抗原肽-MHC - II 类抗原复合物的形式表达于巨噬细胞表面,提呈给 CD4⁺ T 细胞。

(三) B 细胞

B 细胞能够持续表达 MHC - II 类抗原分子,因此能有效提呈抗原给 CD4⁺ T 细胞而成为 APC,同时 B 细胞表面表达共刺激分子 B7 - 1,对活化 Th 细胞发挥共刺激效应。

B 细胞主要是通过其表面的 B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)摄取抗原,其机制为(图 1-1):BCR 与抗原分子表面的特异性表位结合,启动受体介导的内吞作用,被吞入的抗原分子经水解成为免疫原性多肽,与 MHC - II 类抗原结合后表达于细胞表面,并递呈给 CD4⁺ T 细胞。这种摄取和提呈的方式不仅可以激活 Th 细胞,同时可以诱导 B 细胞分泌可促使 B 细胞增殖分化的细胞因子,激活 B 细胞使之转化为浆细胞,合成和分泌免疫球蛋白。

B 细胞通过 BCR 特异性结合抗原而将其摄入胞内,在再次免疫应答中,尤其是抗原

浓度较低(0.001 mg/L)的情况下,B 细胞高效摄取并提呈抗原的作用具有重要生物学意义。B 细胞能够提呈多种类型抗原,包括半抗原、大分子蛋白质、微生物抗原及自身抗原等。

此外,B 细胞也可以通过胞饮作用将异物性抗原如蛋白质分子吞入细胞内。此种非特异性作用并不涉及 BCR,可能发生在局部抗原浓度很高的情况下。

二、抗原提呈途径

抗原提呈根据提呈的抗原来源不同分为提呈外源性抗原的溶酶体途径和提呈内源性抗原的胞质溶胶途径。外源性抗原和内源性抗原专指的是蛋白质抗原,不包括脂类抗原。值得注意的是,内源性抗原并非自身抗原的同义词,外源性抗原也不等于非己抗原。内源性抗原和外源性抗原的区分是根据它们在进入加工途径前所处的位置,即位于细胞内还是细胞外来界定的。任何蛋白质类抗原,无论是自身的还是非己的,只要在胞质内加工都称为内源性抗原,而进入内体加工的抗原都称为外源性抗原。因此自身蛋白质,如可溶性 MHC 分子或者细胞膜结合的蛋白质分子,如果被 APC 摄入后进入内体加工,则虽为自身蛋白,也称为外源性抗原。反之,在宿主细胞中复制的病毒在宿主细胞质中产生的病毒蛋白和胞内感染的病原体等,虽然不属于自身蛋白,但是由于存在于胞质内,也被称为内源性抗原。

(一) 溶酶体提呈途径(MHC - II 类分子途径)

外源性抗原是通过溶酶体途径进行处理和提呈的,该过程受到 MHC - II 类分子的限制。

1. 抗原的摄取 外源性抗原进入机体后,数分钟内即在淋巴结中两个主要区域被捕获:①初次应答中,抗原在深皮质区(即胸腺依赖区)和淋巴窦壁被巨噬细胞或 DC 捕获;②再次应答中,抗原与初次应答中产生的抗体形成抗原-抗体复合物,在浅皮质区淋巴滤泡内被 FDC 捕获。

2. 抗原的处理和加工 T 细胞不能识别天然蛋白质的抗原表位。外源性抗原要经过吞噬、吞饮或者受体介导的内吞作用进入 APC,在胞内被质膜包裹,内化(internalized)形成内体(endosome),次级内体与溶酶体(lysosome)融合成吞噬溶酶体(phagolysosome)。蛋白质在酸性内体和吞噬溶酶体中逐步降解,形成免疫原性多肽与 MHC - II 类分子结合,被转运至 APC 表面供 TCR 识别。上述复杂的过程,即天然抗原在胞内通过代谢而被修饰成能与 MHC - II 类分子结合、具有强免疫原性的肽段,被称为抗原处理(antigen processing)。

(二) 胞质溶胶提呈途径(MHC - I 类分子途径)

MHC - I 类分子参与提呈的抗原多为在 APC 胞核及胞质中内源性合成的蛋白质分子,包括病毒包膜蛋白、肿瘤抗原、同种异型抗原、MHC 分子、TCR 分子等。

MHC - I 类分子限制的胞质溶胶(cytosol)途径的基本过程是:内源性抗原在胞质中被蛋白酶降解,在热休克蛋白 HSP70 和 HSP90 参与下,水解形成的肽段借助抗原处理相关转运体蛋白(TAP)转运至内质网腔内,由热休克蛋白 gp96 直接提交或修剪后提呈给新

合成的 I 类分子,形成抗原肽 - MHC - I 类分子复合物,再转运至细胞表面,供 $CD8^+$ T 细胞的 TCR 识别。

在 MHC - I 类分子参与的提呈过程中,通过两种机制加工抗原:①胞核、胞质中合成的抗原通过 TAP 依赖机制被加工;②某些胞膜抗原通过 TAP 非依赖机制被加工。

两种提呈途径并不是完全分割开来的。某些情况下,胞质内蛋白抗原可以进入自吞小泡 (autophagosome),后者与内体/溶酶体融合,使内源性抗原按外源性抗原提呈途径进行加工、处理;某些被内吞的外源性抗原也可由 MHC - I 类分子加工、提呈,此类抗原通常是胞内寄生的细菌或原虫产生的蛋白质,它们可从吞噬溶酶体中逃逸,而通过内源性蛋白抗原途径被处理,此种情况也被称为交叉提呈。

交叉提呈是指 DC 可以将某些外源性抗原肽循 MHC - I 类分子途径进行提呈。这种非经典的抗原提呈机制在机体抗病毒感染、肿瘤免疫及自身耐受的维持中发挥重要作用。

1. 参与交叉提呈的 APC 在体外特定条件下,DC、巨噬细胞和 B 细胞均可以进行交叉提呈。由于 DC 具有独特的迁移方式和激活 T 细胞的能力,成为进行交叉提呈的主要 APC,其交叉提呈的抗原主要是病毒介导凋亡的细胞相关抗原。据推测,不同 DC 亚群可能在不同情况下发挥交叉提呈抗原的功能。例如,已在脾脏发现能进行交叉提呈的 $CD8^+$ DC 亚群;在脂多糖 (LPS) 诱导下,双阴性 DC ($CD8^- CD4^-$) 可进行交叉提呈。

2. 被交叉提呈的抗原及其机制 下列情况下,外源性抗原可通过 MHC - I 类分子途径被提呈:①病原微生物抗原直接进入宿主 APC 胞质中,如病毒和李斯特单胞杆菌通过正常的胞质溶胶途径被提呈;②在内体中,抗原肽直接与预先形成的 MHC - I 类分子或与细胞表面内吞的 MHC - I 类分子结合;③外源性抗原从内体转向胞质溶胶中,或直接从胞外流向胞质,然后循经典的 MHC - I 类分子途径被提呈。抗原的交叉提呈机制涉及 HSP、抗原 - 抗体复合物、凋亡及坏死细胞等抗原被摄入后的再次提呈。

第二节 B 细胞参与的抗原提呈与 B 细胞活化

在外周组织中,一种物质是“自我”还是“非我”,是由 B 细胞来决定的。具有传染性的媒介物由于在它们表面上呈现很多重复的限制抗原表位,在二级淋巴器官中,B 细胞就可以识别和捕捉这些抗原,而这些抗原已经吸附到了 DC 表面。一个细胞表面的这种抗原的限制性确保了即便是可溶的单价抗原或者小分子的寡聚抗原,也可以特异地出现在 B 细胞表面的多价矩阵上。研究表明,在体内单价抗原是不能够使 B 细胞发生应答产生抗体的,只有多价的抗原性物质才能够有效地被提呈并使相应的 T 细胞活化。本节将阐述由 BCR 交联提高捕捉、处理和提呈抗原给 T 淋巴细胞的最新进展。

成熟的初始 B 细胞离开骨髓即进入外周免疫器官。这些成熟的 B 细胞大多数是处于静止期的未接触过抗原刺激的未致敏的细胞 (naive cells),这些未遭遇相应抗原刺激的细胞可以在数周内自然死亡;若进入外周的成熟的 B 淋巴细胞遇到特异性抗原刺激,则会发生活化、增殖,并分化成浆细胞,通过产生抗体、分泌抗体而清除病原体等异物。在 B 细胞应答

中,浆细胞产生的抗体是主要的效应分子,存在于体液中,因此被称为体液免疫(humoral immunity)。活化的 B 细胞除分化为浆细胞产生抗体外,还可能成为不产生抗体的无能状态或者过度活化而发生细胞凋亡。本节着重介绍 B 细胞在抗原提呈中的作用。

B 细胞应答过程因刺激机体的抗原种类不同而各异:T 细胞依赖抗原(TD)抗原刺激下,B 细胞应答需要对抗原进行提呈,需要依赖 Th 细胞辅助;在非胸腺依赖性抗原(TI 抗原)刺激下,B 细胞直接产生应答。

一、B 细胞对于抗原的获取

作为专职 APC 必须具备以下条件:细胞表面表达 MHC - II 类分子、协同刺激信号分子和各种黏附分子。B 细胞高表达 MHC - II 类分子,B7 分子可以诱导性表达,如 LPS 可诱导 B 细胞表达 B7 分子,同时 B 细胞也可以诱导性表达许多黏附分子。这些满足成为 APC 的必备条件,因此 B 细胞可以是 APC。作为 APC,B 细胞又具有其自身的优越性,这些优越性的体现是与 B 细胞的结构相关联的。

成熟的 B 细胞表面具有能够识别抗原的 B 细胞抗原受体(BCR)和相关分子 Ig α 和 Ig β 组成的复合物。BCR 即膜表面球蛋白(mIg),未经刺激的 B 细胞表面通常表达 mIgM 和 mIgD,不同的 B 细胞克隆其表面表达的 mIgM 可变区不同,因此可以识别各种各样的抗原性物质。一个 B 细胞表面可以表达 $10^4 \sim 10^5$ 个 mIg 分子,所以 B 细胞还具有浓缩抗原和识别微量抗原的性质,有利于 B 细胞对少量抗原的识别和机体清除这些有害的外源性物质。

B 细胞借助其 mIg 特异性结合天然抗原性物质,然后胞膜将抗原和受体卷入细胞内,通过溶酶体提呈途径,将外源性的抗原肽段提呈给 Th 细胞。由于 BCR 与抗原具有高亲和力,故可以在 B 细胞表面富集抗原,这对摄取和提呈低浓度可溶性抗原(如破伤风类毒素)有重要意义。

B 细胞也可以非特异性胞饮方式吞噬未经处理的抗原。

二、快速的有选择的靶向到抗原处理区室

BCR 的交联可以大大提高其内化(图 1-1)。最近已经证实 BCR 的交联可以诱导 Src 激酶依赖的脂筏相关网格蛋白的磷酸化,这是与受体内化相关联的。在 DT40 细胞中,Src 激酶 Lyn 的删除可以封闭 BCR 的内化。因此,尽管目前缺少直接的证据,但是似乎网格蛋白参与了交联的 BCR 的内化过程。由此可以推测,脂筏对于 BCR 的内化具有重要作用。尽管有一些实例表明,BCR 的内化不依赖于脂筏,包括它们不绝对的需要脂筏的存在。

伴随着内化,抗原受体被运送到早期内体中,这是胞吞过程中的第一个关键点。没有连接抗原的 BCR 通过再循环迅速返回到细胞表面再利用;相反,已经连接配体的 BCR 则选择性地通过早期内体而进入晚期内体中。对于早期内体转移到晚期内体的一些必要条件人们已经知道,可能的分选需要色氨酸激酶 Syk 的参与。分选也依赖于 Ig β ,因为缺乏 Ig β 的受体滞留于早期内体中。如果仅含有 Ig β 的受体复合物可以快速通过早期内体到达终末溶酶体中,在终末溶酶体中,它们被降解,但是降解产物中没有可以向 MHC - II 提