译者序

《图解免疫学》(Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology)应用300余幅精心设计描绘的插图和表格,生动形象地阐述了免疫学抽象难懂的理论知识,有效地减少并精练了累赘的文字叙述。其突出特点是:知识新颖,内容丰富,图文并茂,简明扼要。适宜于短时间(如学时少)内学习和掌握更多的免疫学知识。配合原版书更适合双语教学使用。除此之外,本书还不时地对不易理解的内容采用了"拟人"的手法,使知识不仅通俗易懂,而且带有趣味性,可唤起学生学习免疫学的极大兴趣。原著中各章后部的习题及其相关答案未编入此译著,特此说明。

本书章节编排层次清晰合理,分为四个单元。前三个单元(第一章至第十二章)重点阐述了基础免疫学的内容:第一单元简要阐述了人类免疫系统必须具备识别"自己"与"非己"的能力,此能力是通过免疫细胞上的受体分子与环境来源的抗原物质结合实现的,清楚地介绍了相关的概念;第二单元主要阐述了固有免疫系统,包括抗感染屏障、细胞和分子以及免疫学功能和特点;第三单元主要介绍了适应性免疫系统,包括免疫器官和参与适应性免疫的细胞及分子、淋巴细胞的发育及其活化与功能、免疫多样性的产生和适应性免疫应答的调节与免疫耐受。后一个单元(第十三章至第二十章)重点阐述了临床免疫学的内容。为使学生能全面地应用免疫学基础知识分析和学习临床免疫学相关疾病,在此单元中,作者首先介绍了固有和适应性免疫应答的协同作用关系及其在维持机体健康中的重要性,而后分述了超敏反应、免疫缺陷、自身免疫、移植免疫、肿瘤免疫、免疫药物治疗和免疫功能检测技术。临床免疫学部分的另一突出特点就是每章都编入了相应的病例,结合病例学习理论内容,既增加学生学习的情趣又能达到事半功倍的效果。

本译著除有9位免疫学教授作为责任译者外,尚有中国医科大学、吉林大学、延边大学、哈尔滨医科大学和大连医科大学多位免疫学专业研究生和青年教师参加翻译工作,在此一并表示衷心感谢。鉴于译者的学术、英语和中文水平有限,翻译中的不当之处敬请专家和读者批评指正。

吕昌龙

于沈阳,中国医科大学免疫学研究所

2011年3月1日

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目　　录

第一单元　感知的存在:自我的概念与自我、非我识别 …… (1)
第一章　自身识别的必要条件 …… (2)
第二章　抗原和受体 …… (7)
第二单元　固有免疫系统 …… (17)
第三章　抗感染屏障 …… (18)
第四章　固有免疫系统的细胞 …… (23)
第五章　固有免疫功能 …… (28)
第三单元　适应性免疫系统 …… (41)
第六章　适应性免疫的分子 …… (42)
第七章　细胞与器官 …… (57)
第八章　免疫多样性的产生:淋巴细胞抗原受体 …… (65)
第九章　淋巴细胞发育 …… (80)
第十章　淋巴细胞活化 …… (88)
第十一章　淋巴细胞效应功能 …… (102)
第十二章　适应性应答的调节 …… (114)
第四单元　免疫系统的临床应用 …… (119)
第十三章　康复的病人——固有和适应性免疫应答如何维持健康 …… (120)
第十四章　超敏反应 …… (141)
第十五章　免疫缺陷 …… (153)
第十六章　自身免疫 …… (171)
第十七章　移植 …… (182)
第十八章　免疫药物治疗 …… (199)
第十九章　肿瘤免疫 …… (210)
第二十章　免疫功能测定 …… (220)
鸣谢 …… (233)

第一单元

感知的存在：自我的概念与自我、非我识别

“感知你自己”

——希腊古都 Delphi 阿波罗神庙

格言——形式简单但意味深远——囊括了所有生命形式的基本需求。

从某种意义上说，地球上的大多数生物是单独生存的。它们是由单细胞或单体等组成，就其准确意义而言，相互间区分它们的需求似乎很简单。单个细胞或单体是“我”，所有其他的是“非我”。它们需要感知哪个“非我”适合与之配对或聚集，否则它们自身会受到其自身膜的限制。

随着自身的进化，多细胞生物面临新问题。它们丢弃其一些独立特性，以便获得成为一个较大整体中一部分的优势——由多个半独立性单元组成的生物体。起初，任何单元在大多数结构上都与其他单元非常相似，以致将自我的概念延伸至其他本质相同的单元，这或许是一个相对较小的跳跃。“我”变成“我们”但仅是多个“我”。随着生物体变得越来越复杂以及单一生物体的不同细胞参与劳动分工，它们就产生了一系列具有不同形式和功能的细胞。从“非我”中辨别“我”或“我们”变得越来越复杂了：那似乎与“我”如此不同的毗邻细胞是否是“我们”的一员，或者是不同与“非我”的闯入者？

生物体间共生关系的形成（例如，藓类植物与真菌结合形成苔藓，人类与肠内及皮肤上的正常菌群）仍存有许多疑问：如果有闯入者，它代表一种威胁还是能被安全忽略？如果它代表一种威胁，应该如何将其清除？

这些问题正是免疫系统运行的起始点。人类免疫系统采用多种方式探寻并解答这些疑问。一些方式已被广泛地持久使用，另一些方式则最近通过较为有限的生物组群得到发展。本单元介绍人类免疫系统如何处理这些问题。

（吕昌龙　王美茹）

第一章　自身识别的必要条件

一、概述

各种各样的生物及其相关分子构成对人体的持续威胁。人类免疫系统——识别和清除这些威胁的防御机制——能够区分“**自己**”和“**非己**”的生物及分子(图 1-1)。这些威胁可以从外部进入机体(如感染性生物或毒性因子)或在体内产生潜在的有害变化(如原来的正常细胞恶性转化成癌细胞)。幸运的是,免疫系统由三个层次的防御组成(图 1-2)。保护机体的第一道防线是机械、化学和生物学屏障,如果屏障结构被破坏,就会激活保护系统的第二和第三道防线:先是固有免疫系统,然后是适应性免疫系统。

固有和适应性免疫系统利用细胞表面受体和可溶性受体感受潜在威胁。固有和适应性免疫系统受体以不同的方式产生,以下是两个系统的主要区别(图 1-3)。

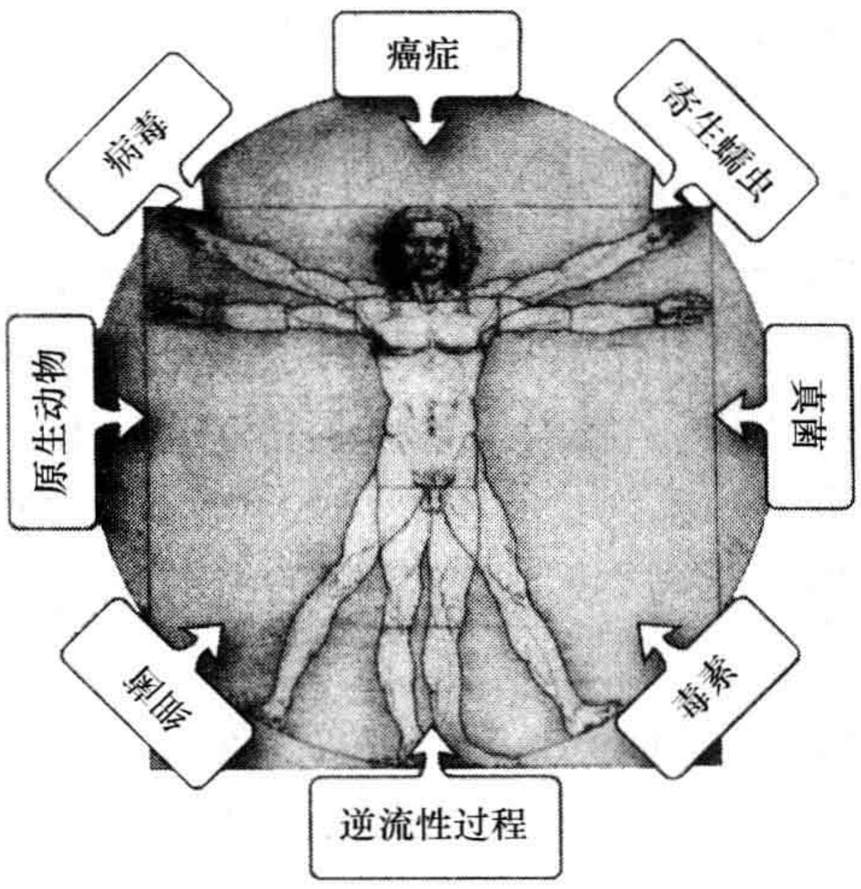


图 1-1　对机体的威胁

机体不断接触到许多传染因子、癌细胞、有毒分子,甚至是治疗药物

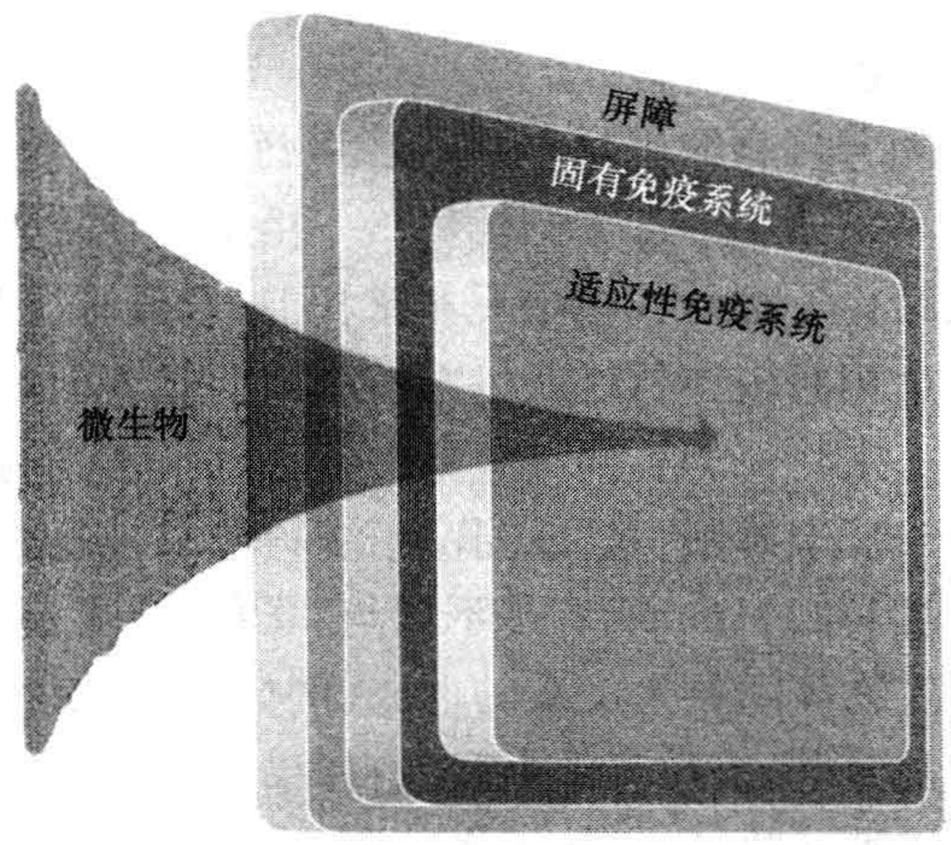


图 1-2　对微生物入侵的保护作用和反应

最初的保护来自屏障功能。一旦进入,入侵微生物激发固有免疫系统,必要的话,还包括适应性免疫系统

一些受体识别并结合自身分子,其他受体识别并结合非己分子。一些识别非己受体数量有限,并“硬件连接”连锁在基因组中,见于所有正常人。它们主要识别由各种其他生物产生的分子(例如,常在细菌细胞发现但人类细胞没有发现的分子)。这些“共同”受体,称为模式识别受体(PRR),数量约为 100 个,是固有免疫系统的一部分,即第二道防线(图 1-4A)。固有免疫系统细胞和分子对微生物入侵反应迅速,常足以抵御外界的感染。

适应性免疫系统(图 1-4B)以其独特的细胞和分子,形成了继屏障和固有免疫系统之后机体防御潜在威胁的第三道防线。骨髓和胸腺来源的淋巴细胞(分别称为 B 细胞和 T 细胞)在发育过程中产生不同的受体。每个淋巴细胞通过对相对数量较少的基因进行重排和再连接,形成编码受体的“组合”基因,随机产生一个独特的受体。这些称为**体细胞产生的受体**,是在接

触自己或非己成分之前随机产生的，其详细过程见第八章。通过多基因重组，每个个体产生大量的B细胞和T细胞，每个细胞具有独特的受体。针对特殊的自己和他(她)的非自身环境，所形成的一套个体化受体。此外，适应性免疫系统细胞对威胁或刺激的初次应答可以影响对相同威胁或刺激的再次应答的强弱。这种对多次遇到的免疫物质加强免疫应答的能力是建立在**免疫记忆**的基础上，是适应性免疫不同于固有免疫的显著特征之一。

固有免疫和适应性免疫系统涉及不同分子和细胞。其中有些是该系统独有的，而有些同时参与固有免疫和适应性免疫。例如，固有系统细胞可独自抵御感染性微生物，一些细胞对适应性免疫系统的激活起重要作用，反之，激活的适应性免疫反应细胞增强固有免疫系统细胞的活性。

免疫系统针对异物实施几种防御机制：杀伤、消化、阻止黏附。这些机制也包括识别后相关的宿主细胞增殖，提供足够细胞用于防御。像许多生物系统，免疫系统采用重叠机制，即功能重叠的多种机制，以确保如果一种机制没有发挥性能，另一种机制补救。

随着进化，宿主和微生物都不断发生变化，有些微生物产生逃逸免疫应答机制，宿主也相应出现更多防御措施，这些措施最终也会使一些微生物逃避防御。这些微生物的出现又可促使宿主产生其他防御机制。因此，宿主和微生物之间的关系，实际上犹如一场不断飙升的军备竞赛。

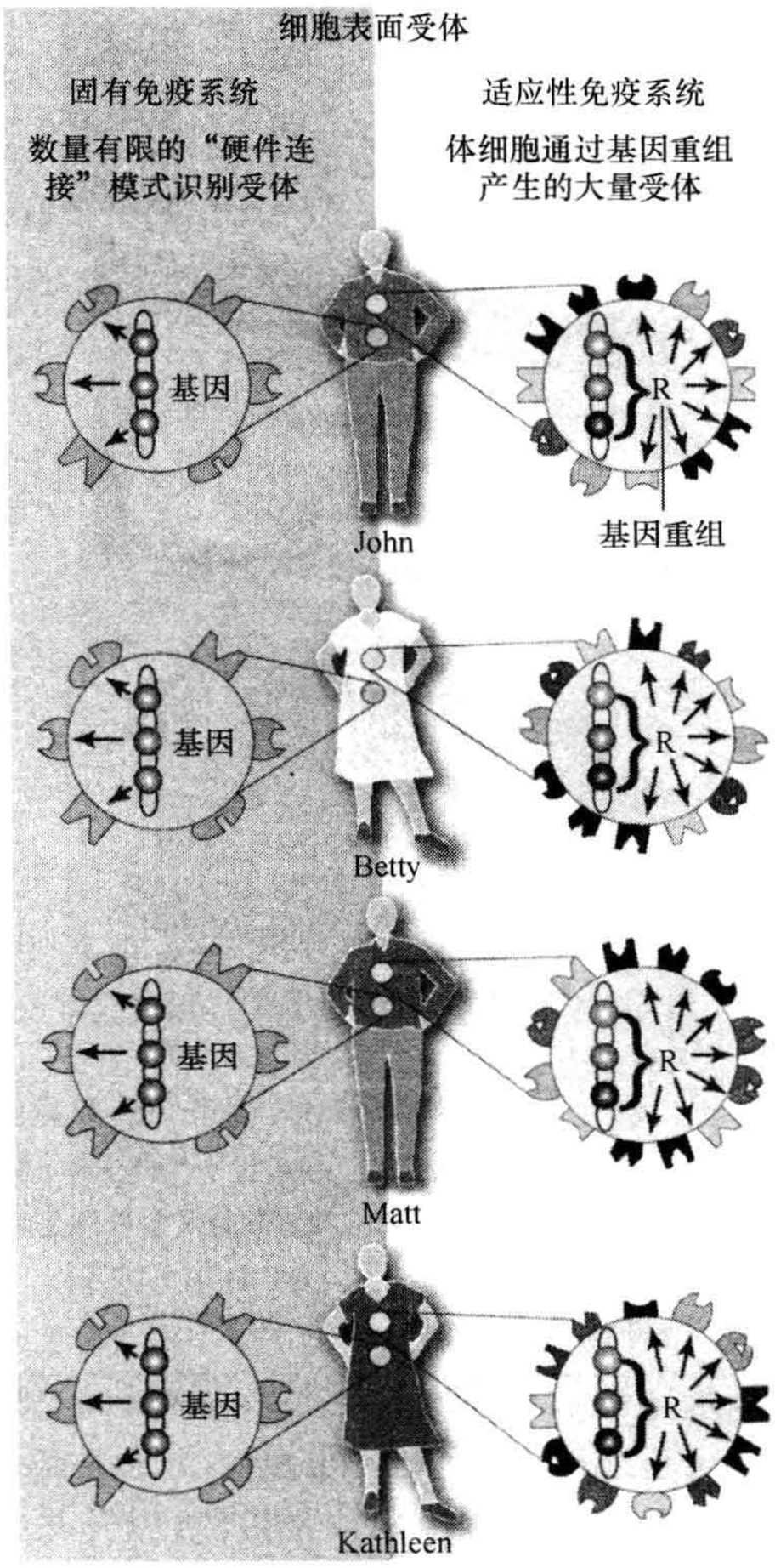


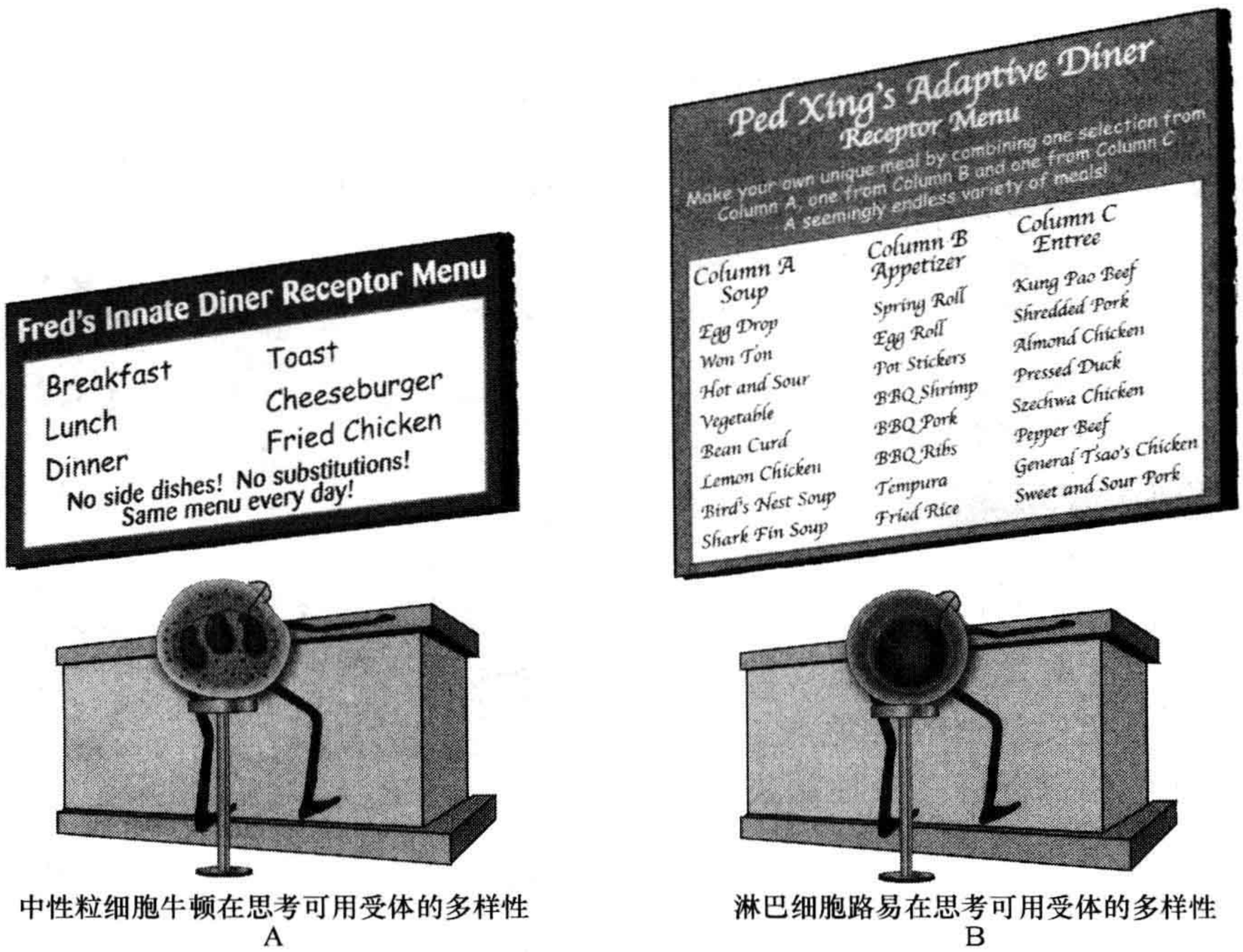
图 1-3　固有模式识别受体和适应性体细胞产生的受体

每个个体表达模式识别受体(固有免疫系统)和体细胞产生的受体(适应性免疫系统)

二、免疫学概念上的自己

如果要求你描述自己的特征，你可能列举你特有的属性(如眼睛、头发、肤色及血型)，也可能列出或暗示你所不具备的属性(如脂多糖、血凝素、羽毛、鳞片、翅膀)。免疫系统也有类似的特征。例如，固有免疫系统的硬性连接受体经过进化选择只识别非己分子，非己分子的出现表明有入侵者，如脂多糖只见于多种细菌表面。另一方面，适应性免疫应答受体变化很大，由机体的某些体细胞重新产生，既识别自己也识别非己。因此，表达这些受体的细胞首先必须经历一个选择或“教育”的过程，对一个特定的个体首先了解什么是自己，然后再考虑(默认)所有其他的非己成分。

需要全本请访问 www.ertongbook.com



中性粒细胞牛顿在思考可用受体的多样性
A

淋巴细胞路易在思考可用受体的多样性
B

图 1-4　固有免疫和适应性免疫系统受体的多样性

A. 固有免疫系统的受体(模式识别受体受体)数量和多样性是有限的,正常人彼此一致。B. 适应性免疫的淋巴细胞的体细胞产生受体是基因随机重排而组合的数目巨大的不同受体

(一) 自我识别

自我识别是利用人体细胞来确定所接触的分子或细胞是否有适当结构以证明其为自体一部分,这在许多方面是非常重要。认识自我能力,使多细胞生物体的细胞了解与之接触的其他细胞是否确实属于同一个机体,以及与它们相互作用是否安全。细胞间这种自我结构的识别对于许多免疫功能成功的相互作用以实施某些功能是至关重要的。这些自身结构不存在于外来微生物细胞、机体异常细胞(如肿瘤细胞)和同一种属其他个体(如移植物)。

(二) 识别自我缺失

除了进行富有成效的相互作用外,缺乏自身标志可以导致机体针对缺乏这些标志的细胞进行攻击。例如,某些固有免疫系统的细胞(自然杀伤细胞)具有或表达识别感染的或癌细胞表达的应激信号的受体。然后,利用第二套受体,自然杀伤细胞检测应激细胞以确定它们是否表达足够水平的特定细胞表面分子,即存在于所有有核细胞称为 MHC Ⅰ类的分子。由于肿瘤或某些病毒感染发生改变的细胞,这些分子表达大大减少(或完全消失),自然杀伤细胞可检测并杀伤 MHC Ⅰ表达降低的细胞。

(三) 识别非己

能够识别从没遇到非己成分的能力是一种重要的生物学挑战。免疫系统通过两种方式迎接这一挑战,即前面所述的模式识别受体和体细胞受体(图 1-3)。模式识别受体是一组遗传稳定受体,通过识别并结合亲缘关系较远生物(如微生物)或由于宿主细胞应对应激(如感染或损伤)做出反应而产生的成分。大量不同的体细胞产生淋巴细胞受体是基于数目较少但代代相传的基因重组形成每个个体细胞独特的受体,随机构成一个巨大受体库,其中一

些将识别和结合非己结构。

1. 经模式识别的受体　模式识别受体旨在识别并结合正常体内不存在、而只存在于微生物的非己结构。这些受体结构直接由基因组编码(硬性连接)。因此,这些受体代代相传,在同一种属不同个体以基本相同方式表达。这种识别方式是固有免疫系统的特点。模式识别受体(PRR)识别微生物相关结构,而不识别宿主细胞结构。一些 PRR(如 Toll 样受体)见于不同类型细胞膜,而另一些分子(如补体分子)则以分泌型方式存在。有关 PRR 在固有免疫应答中的作用详见第二章和第五章。

2. 经体细胞产生的受体　白细胞亚群,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,是唯一能表达适应性免疫系统的体细胞受体的细胞。每个 T 细胞或 B 细胞通过 DNA 的重排(在某些情况下,体细胞突变)产生数量巨大的不同受体。虽然每个细胞只产生能识别单一结构的单一类型的受体,但在这个过程中产生的这种细胞总数形成的受体库能够识别大于 10^{10} 个不同结构。由于每个这样的细胞以一种随机的方式生成受体,一些细胞的受体识别自身结构,其他细胞生成的受体识别非己结构。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在成熟过程中,表达可能对自身结构识别和攻击受体的细胞被清除。此外,一些表达不能与机体其他细胞相互作用受体的淋巴细胞也被淘汰。存留的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞一旦激活,可以启动旨在消除非己细胞和分子的强大和致死性的免疫应答。

三、免疫记忆

固有免疫系统的细胞和分子对每一次进入机体特定微生物的反应都与初次反应相同。而适应性免疫系统有能力对相同的特定刺激(例如,一个特定的微生物)再次接触时的应答进行改变或调整(图 1-5)。对于多次遇到的细胞或分子,**免疫记忆**使得适应性免疫系统对其作出的应答进行适当调整。在某些情况下,如常见的微生物,后续的应答可能会更快、更强,常常在用其他方法能检出其存在之前就会迅速将微生物清除。在其他情况下,免疫应答对常见非己物质,例如存在于我们皮肤表面、呼吸的空气中,或在我们摄入的食物和水中无害细胞和分子的应答都是很低的。免疫记忆为我们机体提供了用不同的方法对付有害或无害非己物质的能力。

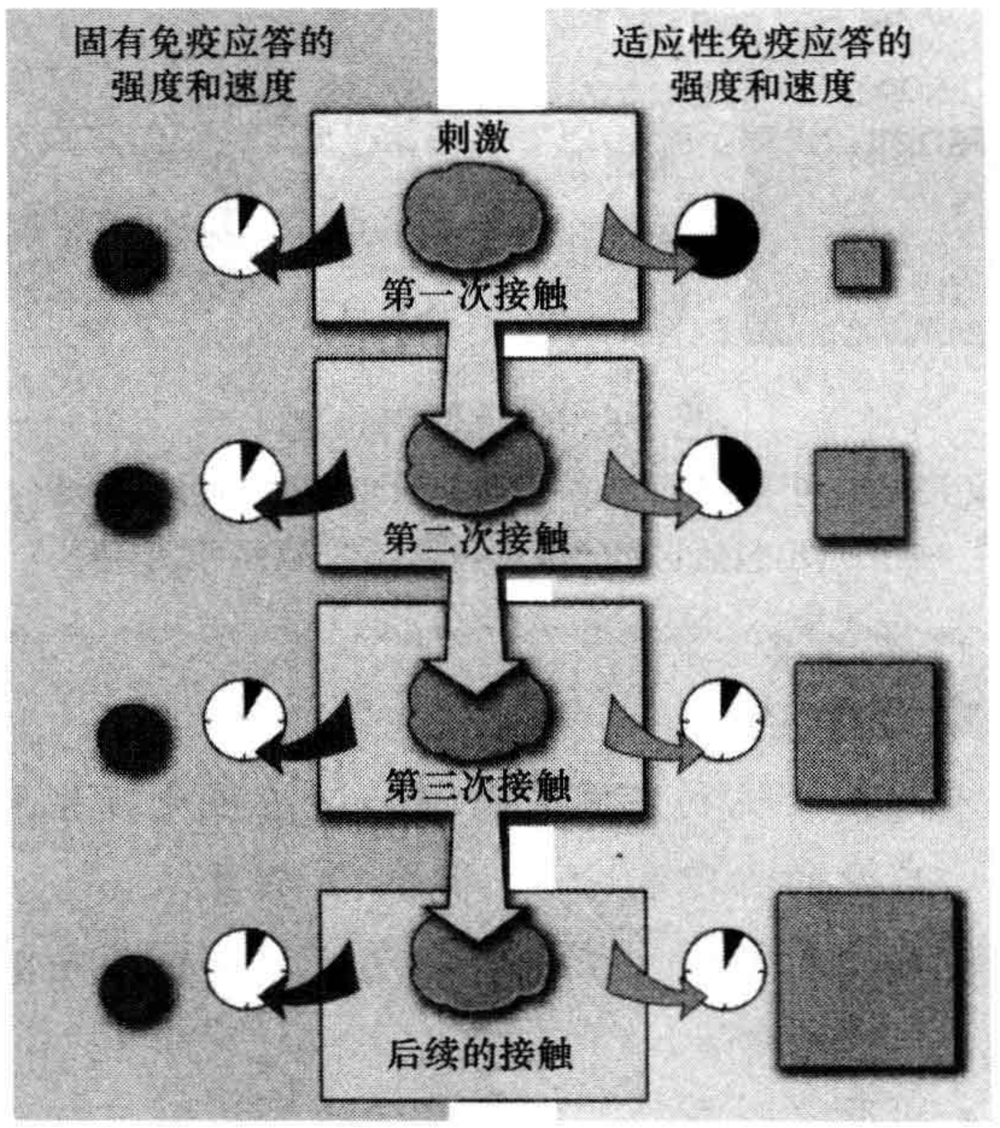


图 1-5　免疫记忆

固有免疫系统对一个给定的刺激,无论多少次,发生反应的强度一致。而适应性免疫系统对一个给定的刺激,对以后再刺激的应答能适应和调整

四、防御机制

免疫系统,和神经、内分泌系统一样,是身体的通信系统之一。大多数的免疫应答需要多细胞和分子间成功的相互作用。



图 1-6 免疫防御机制

免疫系统利用大量的保护机制抑制或消除入侵的微生物。插图给出包括它们的组成，但反应的顺序可以不同

一旦免疫系统决定消除特定威胁，它依赖于 3 种常见的方式。威胁可被隔离，可被裂解，或被摄入和消化，或这几种作用的某些组合可被利用。一般情况下，可利用多种机制（图 1-6）来抑制微生物扩散或生长，或将其杀伤。机械屏障（如皮肤和黏膜）、化学屏障（如杀菌分子），以及生物学屏障（如共生微生物的存在）抵御微生物进入体内。入侵微生物可被包裹起来（如肉芽肿），限制它们扩散到机体其他部位。对非己细胞的裂解可以通过物理损伤破坏其细胞膜，或诱导它们进入主动的程序性死亡（**细胞凋亡**）过程。**吞噬细胞**捕获和消化微生物和细胞碎片。消化及降解微生物或细胞碎片还引发一些吞噬细胞释放选择性激活免疫系统其他要素的分子。自然杀伤细胞可识别并杀伤表达某些异常特征（如源于病毒感染的）的宿主细胞。抗体（由 B 淋巴细胞产生）和补体分子可以结合并裂解微生物，而 T 淋巴细胞可直接或间接攻击微生物和感染细胞。免疫系统的许多细胞一旦感知威胁存在会迅速增殖，以确保足够数量的细胞对付这种威胁。

本章小结

- 免疫系统利用**固有**免疫和**适应性**免疫系统将自身细胞和分子（**自己**）与其他不属于自身的细胞和分子（**非己**）区别开来。
- 无论是固有免疫系统还是适应性免疫系统都表达细胞表面和可溶性受体来感知潜在的威胁。
- 固有免疫系统的细胞和分子可对微生物入侵快速做出响应，常足以达到防御作用。
- 自我识别用于细胞确定所识别的分子或细胞是否具有适当的结构以表明它是身体的一部分。
- 识别非己和从没遇见的成分是通过模式识别受体和体细胞产生的受体。
- **免疫记忆**使得适应性免疫系统可对多次进入的同一物质的反应做出调整。
- 免疫系统通过**阻断**、**裂解**或**消化**（消耗）等途径来消除威胁。

（李 芳 彭 静）

第二章　抗原和受体

一、概述

应答是由**受体**和**配体**(一种与受体相互作用的分子)之间的相互作用启动的。这种相互作用引起白细胞的活化。配体及其受体的形状是很重要的。相互作用的效果通常随着配体和受体间的**亲和力**或强度而增加(图 2-1)。受体可能呈现于细胞表面(如细胞表面受体)或为可溶性分子(如白细胞的分泌产物)。配体可作为细胞表面分子(如在微生物表面)或作为可溶性分子(如细胞的分泌产物)被细胞表达。

许多因素影响配体同细胞表面受体的结合:形状和电荷影响结合的**亲和力**、可能涉及多个受体的集合亲和力(**亲合力**)、被触发的细胞内信号和也可能影响所提及作用的其他受体的存在。

细胞接收信号的情形可能影响细胞是否对那些信号发生应答(图 2-2)。细胞必须经常使来自多数活化受体的信息相互联系,一些提供正信号而另一些提供负信号,决定细胞最终将发挥何种作用。一组可被固有和适应性免疫系统细胞识别的配体统称为**抗原**。受体所结合的抗原的最小可识别部分称为**表位**。

固有免疫系统利用有限的受体识别微生物广泛表达的表位。另一方面,适应性免疫系统产生大量的表位特异性淋巴细胞受体,这些受体仅表达于**骨髓来源的淋巴细胞**(**B 淋巴细胞或 B 细胞**)和**胸腺来源的淋巴细胞**(**T 淋巴细胞或 T 细胞**)。B 细胞和 T 细胞上的不同受体准确识别表位的分子特征作为产生免疫应答的重要起始步骤。一般来说同受体作用时,抗原的分子性质和抗原如何与白细胞受体相互作用都会显著影响免疫应答,这是通过抗原结合于高度特异性受体产生的。

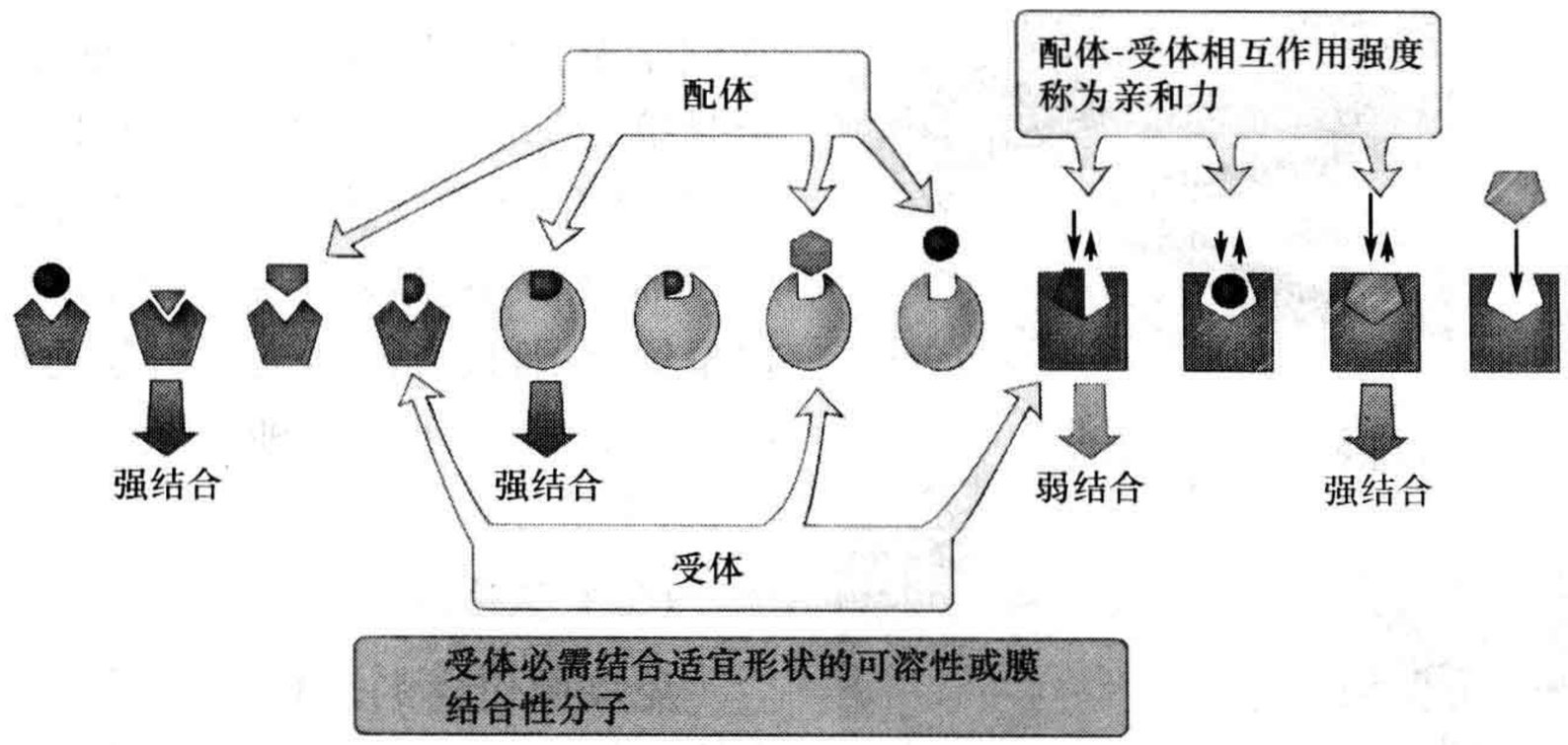


图 2-1　受体-配体相互作用

受体与可溶性的或者膜结合的分子/配体结合。如果这种结合是充分的,受体就能为细胞提供信号

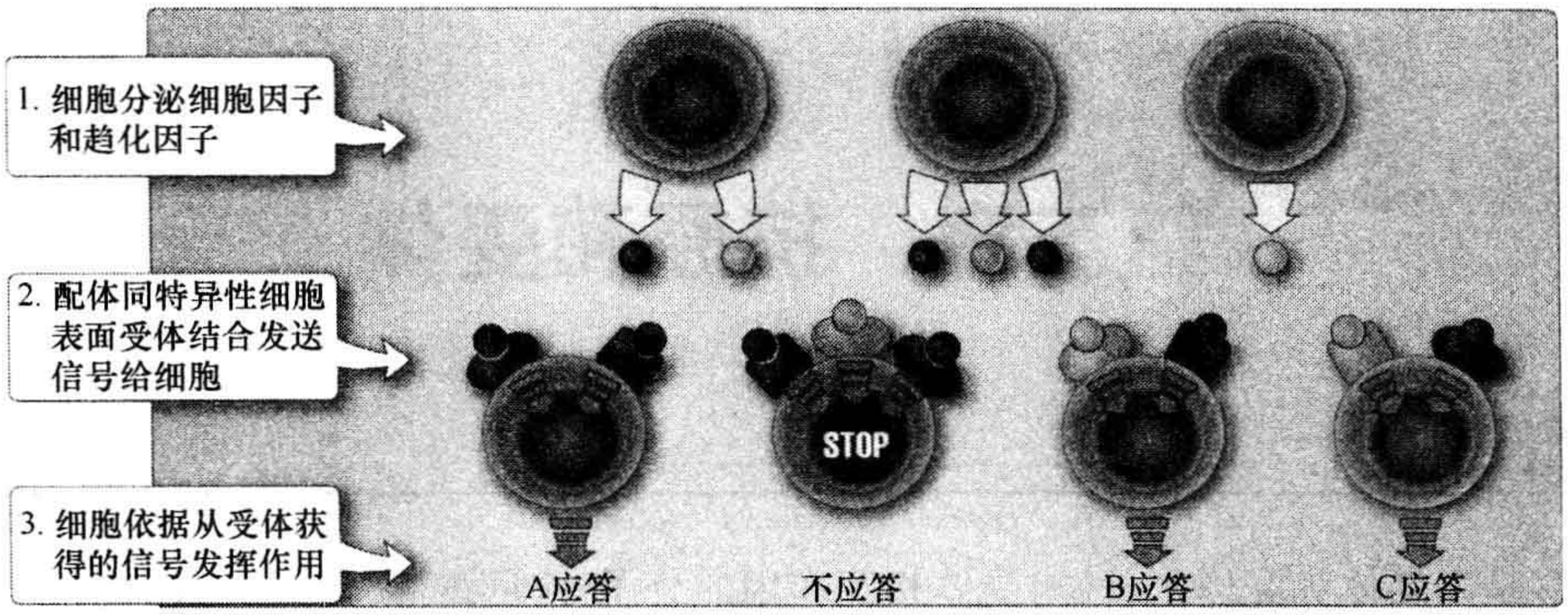


图 2-2 受体与配体结合影响结局

一个细胞将来自于多个受体的信号整合，决定它们最后所发挥的作用

二、抗原

传统上，抗原定义为被免疫系统识别的有机物、分子或分子的一部分。抗原可以是单体或复合物，蛋白质、糖类或合成物来源。通常，该术语主要是与被发现于 T 和 B 淋巴细胞上的极其多样性受体识别的分子有关。我们将沿用和保留术语“抗原”和“表位” 表示被这些机体产生的 B 和 T 细胞受体识别和结合的物质。然而必须指出，此处提到的被称为抗原的分子也可以被其他细胞上的另一些类型的受体结合。

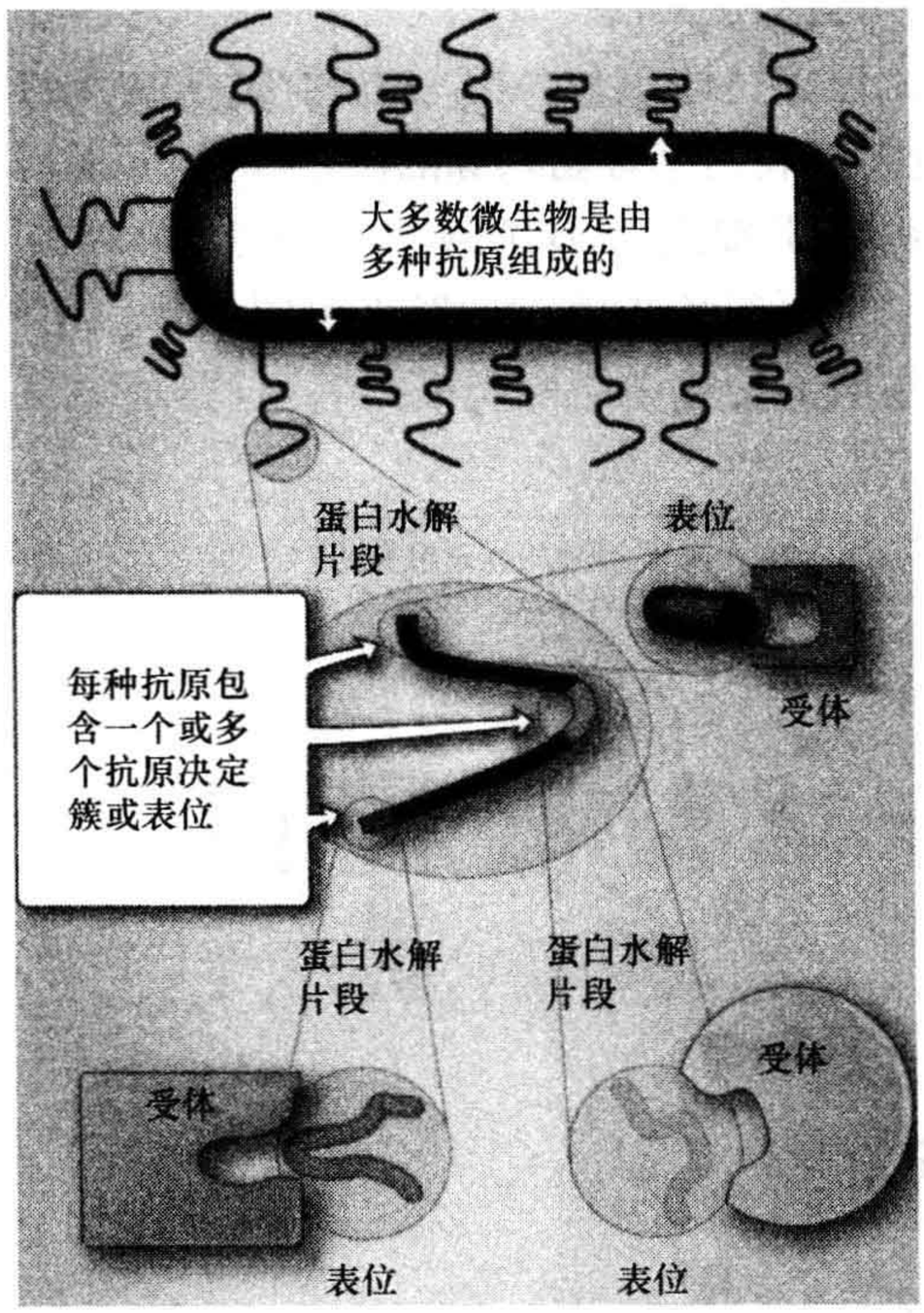


图 2-3 表位和抗原：复杂性性程度

复杂的抗原可能包含许多不同的表位

（一）表位：基本的识别单位

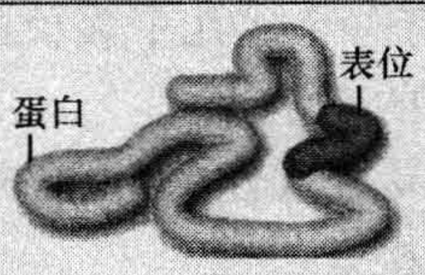
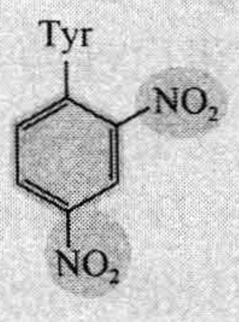
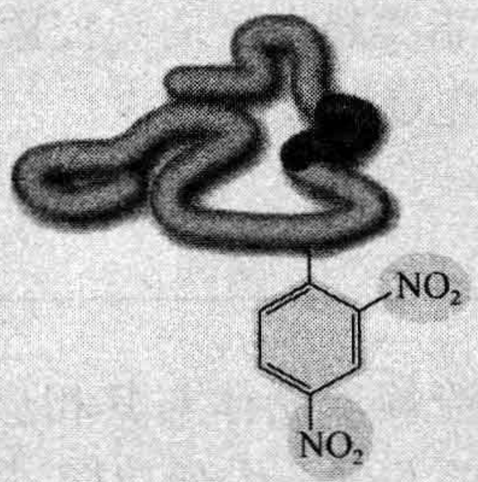
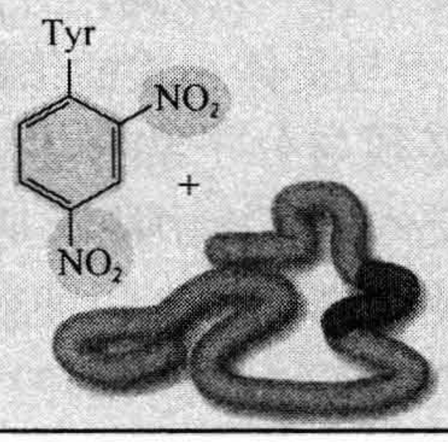
抗原受体识别分子的特定区域称为**抗原决定簇**或表位，即被机体产生的 B 和 T 细胞受体“看见”的抗原最小组分（图 2-3）。不同的淋巴细胞自己拥有一套独特的受体，可以识别同一抗原上不同的表位。一些受体（如 B 细胞的受体）能够识别抗原特异的表位，无论它们是游离的可溶性分子，表面结合分子，甚至是抗原降解（蛋白水解）的片段部分。其他受体（如 T 细胞受体）只与附着于特殊宿主细胞表面分子小片段结合，表面分子将小片段提呈给 T 细胞。依据抗原引起免疫应答的性质，抗原/表位分为三种广泛的功能类型：免疫原、半抗原和耐受原。

（二）免疫原

免疫原包含的表位既诱导免疫应答又是应答的靶点（表 2-1）。即使多次遇到相同的免疫原，固有免疫系统免疫应答的强度都是相同的。相反，适应性免疫系统再次遇到相

同的免疫原时，通常可增强表位特异性免疫应答的强度。虽然抗原上的表位可结合可溶性或细胞表面受体，但并非所有的抗原都是免疫原。不幸的是，“抗原”和“免疫原”两个词经常被交替使用。本文中我们使用“免疫原”表示引起特异性、正向免疫应答的一类物质或抗原，而“抗原”表示被免疫系统识别的一类分子或细胞。一些非免疫原性分子（如半抗原）能够与免疫原结合，此处的免疫原指的是**载体**。

表 2-1　免疫原、半抗原和耐受原

注射物	结构	对蛋白表位的应答	对半抗原的应答	解　释
免疫原或载体		能	不适用	注入的蛋白（有时称为载体）能引起免疫应答被称为免疫原
合成表位或半抗原		不适用	不能	注入合成物质，图示为2,4-二硝基苯酪氨酸本身不能引起免疫应答被称为半抗原
半抗原载体偶联物		能	能	注入半抗原载体的偶联物可同时引起针对载体表位和半抗原的应答
半抗原未与载体偶联		能	不能	注入未偶联的半抗原和载体不能引起一个应答

（三）半抗原

半抗原是小的、正常无免疫原性的分子，通常是非生物来源的，其行为类似于合成的表位。半抗原是抗原并且能够结合到免疫受体，但本身不能诱导特异性免疫应答，因此不具有免疫原性。然而，当半抗原经化学方法与免疫原（又称为**载体**）结合后，能够同时引起针对半抗原和免疫原上表位的免疫应答（表 2-1）。

（四）耐受原

在**免疫库**（针对一个个体产生的免疫受体的所有表位总和）发展过程中，首先形成对自身分子和细胞的**耐受**。因此，对自身抗原免疫应答的缺失存在于正常健康状态。非自身抗原则被识别为异物。耐受也能在出生后形成，例如口服抗原产生的耐受。**耐受原**诱导适应性免疫无应答。然而，不同于免疫原，接触耐受原可导致应答的减弱而不是增强应答（表 2-1）。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

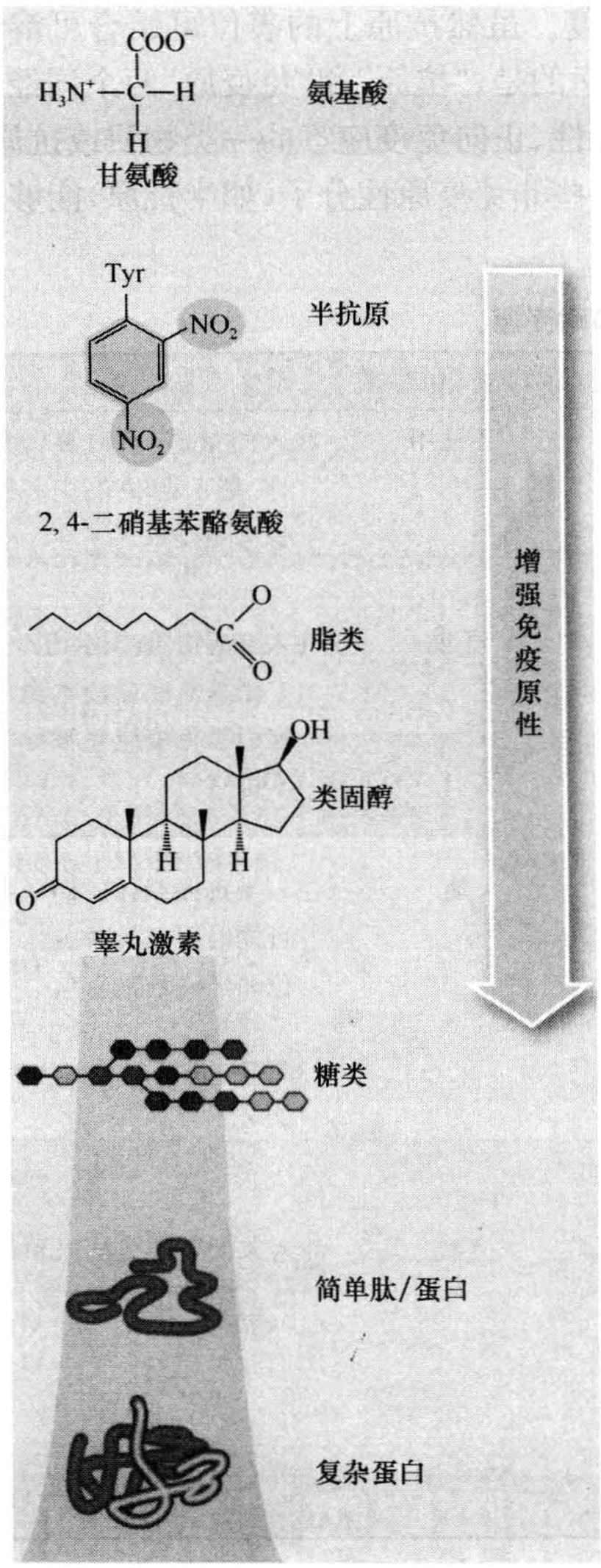


图 2-4 免疫原性的影响因素

通常，抗原越大越复杂，可能的表位越多，其免疫原性越强

（五）免疫原性

虽然还没有固定的原则预测一物质在接触免疫系统之前是否为免疫原，但一些准则可作为参考：

（1）**大小**：大于 10kDa 的蛋白往往更具有免疫原性。

（2）**复杂性**：带有大量的多种表位的复杂蛋白质，比那些只具有一个或几个表位的简单的肽更可能诱导免疫应答的产生。

（3）**构象和易接近性**：表位必须能被免疫系统“看见”并且容易接近。

（4）**化学性质**：蛋白性的免疫原必须能够被吞噬细胞酶解。例如，含有 *L*-氨基酸的多肽通常是很好的免疫原，而含有 *D*-氨基酸的多肽则是弱免疫原，因为蛋白水解酶只能够分解 *L*-型氨基酸。许多糖类、类固醇、脂类趋向于弱免疫原，氨基酸和半抗原本身不具有免疫原性（图 2-4）。

三、受体

免疫系统依赖于受体与其相应配体的结合发挥功能。受体要发挥一系列功能，依赖于特定受体与配体，还依赖于与受体相关的细胞或是分子的类型。许多受体必须与分子结合才能在细胞之间产生信号。有些受体到环境中检测是否有入侵者，还有一些受体检测与其相邻者以便确定它是否属于自身并且不会产生威胁。

（一）预先形成的受体

对感染病原体的初始应答来自于固有免疫系统的成分，包括预先形成的受体，从而产生快速的应答。这种应答能提供一些保护，同时获得性免疫系统为应答做准备。

1. 模式识别受体　固有免疫系统的受体能够识别通常在微生物而非宿主表达的广泛的结构**基序**（其构造上相似）。这些受体，**模式识别受体**（PRR），以可溶性形式存在（如在后面章节中提到的补体蛋白，它构成了一类特定的免疫防御系统）或存在于宿主细胞表面。它们识别**病原相关分子模式**（PAMP），包括广泛表达在微生物上的糖类、蛋白、脂类和核酸（图 2-5）。PRR 与 PAMP 结合引起各种形式炎症，从而清除病原体。

2. Toll 样受体　在人类，PRR 还包括存在于多种宿主细胞上的**toll 样受体**（TLR）（表 2-2）。与感染性病原体上的 PAMP 结合可激活 TLR，进而介导产生防御性应答，包括转录

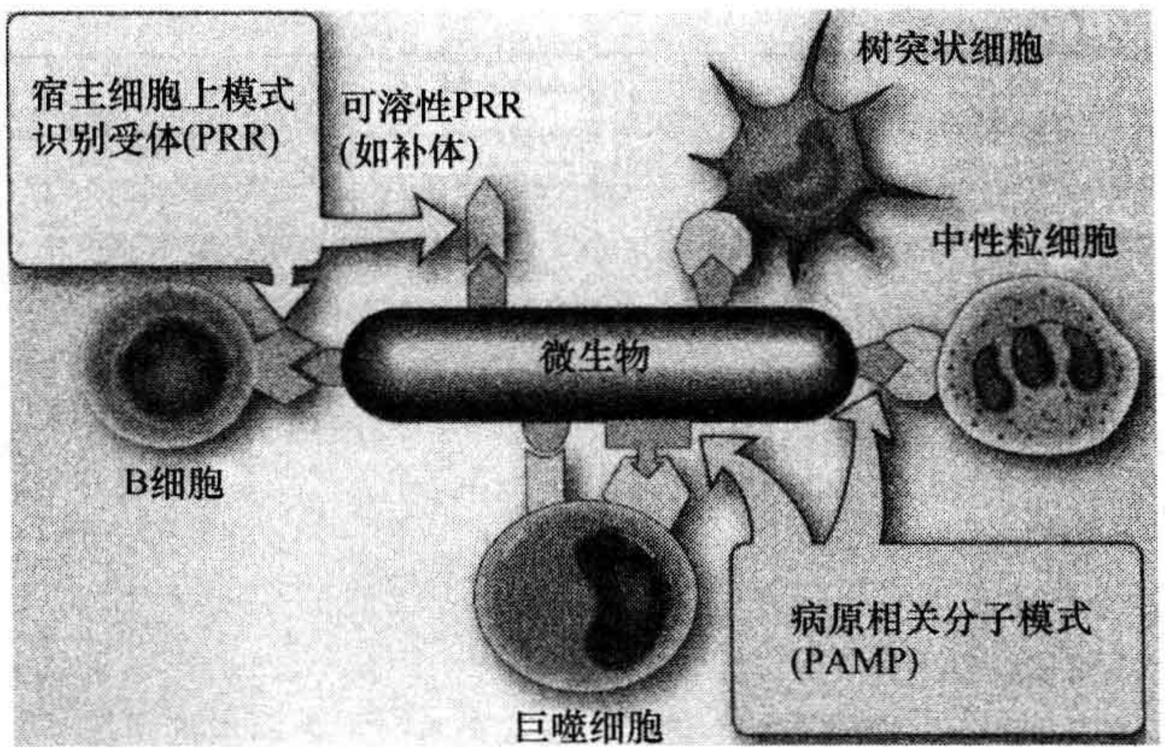


图 2-5　模式识别受体(PRR)

模式识别受体识别并结合病原相关分子模式(PAMP)

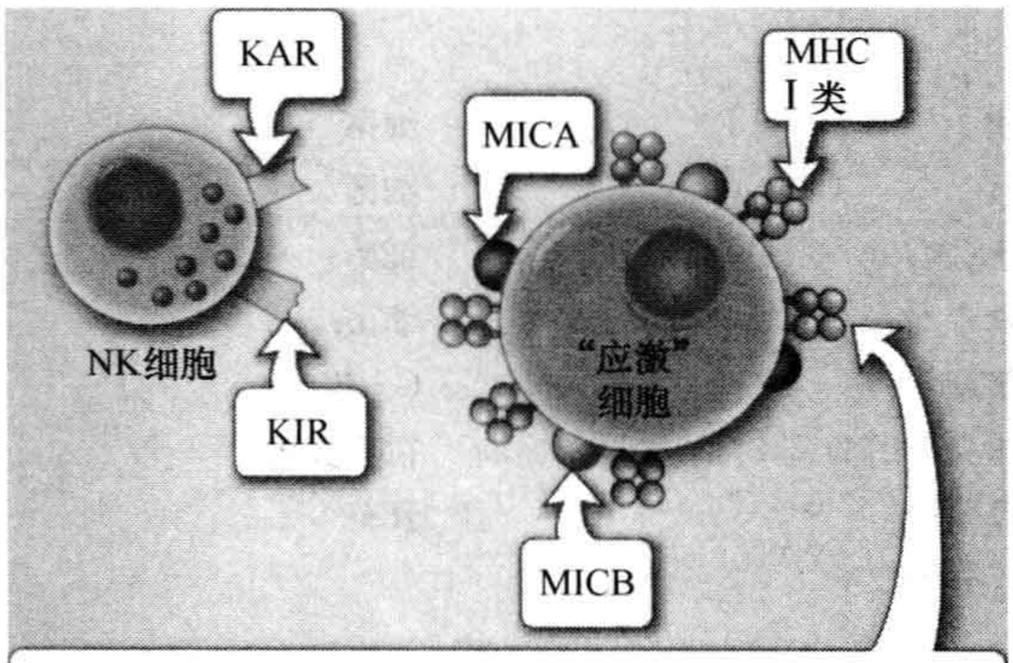
激活，**细胞因子**(由免疫细胞分泌的免疫活性的化学物质)的合成和分泌并促进炎症，以及吸引巨噬细胞、中性粒细胞、**自然杀伤**(NK)细胞和树突状细胞到感染部位。

表 2-2　Toll 样受体(TLR)

TLR	表达	识别和结合	位于
TLR1	单核/巨噬细胞	三酰基脂肽	细菌
	树突状细胞亚群		
	B淋巴细胞		
TLR2	单核/巨噬细胞	糖脂	细菌
	树突状细胞亚群	脂肽	细菌
	肥大细胞	脂蛋白	细菌
		脂磷壁酸	细菌
		肽聚糖	G^+ 菌
		热休克蛋白 70	宿主细胞
		酵母聚糖	真菌
		其他分子	
TLR3	树突状细胞	病毒 DNA(双链)	病毒
	B淋巴细胞		
TLR4	单核/巨噬细胞	脂多糖	G^- 菌
	树突状细胞亚群	一些热休克蛋白	细菌和宿主细胞
	肥大细胞	纤维蛋白原(宿主细胞产物)	宿主细胞
	肠上皮细胞	硫酸乙酰肝素片段	宿主细胞
		透明质酸片段	宿主细胞
		其他分子	
TLR5	单核/巨噬细胞	鞭毛蛋白	细菌
	树突状细胞亚群		
	肠上皮细胞		

续表

TLR	表达	识别和结合	位于
TLR6	单核/巨噬细胞 肥大细胞 B淋巴细胞	脂肽(二酰基)	支原体
TLR7	单核/巨噬细胞 树突状细胞亚群 B淋巴细胞	咪喹莫特 洛索立滨 溴匹立明	合成化合物 合成化合物 合成化合物
TLR8	单核/巨噬细胞 树突状细胞亚群 肥大细胞	未知	未知
TLR9	单核/巨噬细胞 树突状细胞亚群 B淋巴细胞	细菌 DNA 的 CpG 基序	细菌
TLR10	单核/巨噬细胞 B淋巴细胞	未知	未知
TLR11	巨噬细胞和肝 肾 膀胱上皮细胞	未知	致肾盂肾炎性细菌



自然杀伤细胞承载的杀伤细胞激活受体(KAR)检测应激相关分子，MICA和MICB，而杀伤细胞抑制受体(KIR)检测机体有核细胞上的MHC Ⅰ类分子

图 2-6 杀伤细胞激活受体(KAR)和杀伤细胞抑制受体(KIR)

3. 杀伤激活受体(KAR) 自然杀伤细胞(NK 细胞)是淋巴细胞谱系的一部分，它不表达发现于 B 细胞和 T 细胞上的各种各样的抗原特异性受体，但是它们确实也表达受体，能够检测到已受病原体尤其是病毒感染的宿主细胞所发生的改变。在 NK 细胞上的**杀伤激活受体**(KAR)能够识别由于各种原因导致不健康或是异常的分子，包括被感染的宿主细胞上表达的应激相关分子(在人类称为 **MICA** 和 **MICB**)。NK 细胞的 KAR 通过与 MICA 或 MICB 结合诱导 NK 细胞接触和破坏靶(如感染的)宿主细胞(图 2-6)。其具体过程及在固有免疫中的重要作用将在第四章进行详细介绍。

4. 杀伤抑制受体(KIR) NK 细胞通过另一类受体——**杀伤抑制受体**(KIR)识别正常表达在机体所有有核细胞表面的**主要组织相容性复合体**(MHC)Ⅰ类分子(图 2-6)。NK 细胞还可通过检测 MHC Ⅰ类分子判断宿主细胞是否正常。许多过程，包括某些癌症和病毒感染时呈现在受影响细胞表面的 MHC Ⅰ类分子数量降低。一旦 NK 细胞通过 KAR 结合到靶细胞上，NK 细胞就利用其 KIR 来评估靶细胞上的 MHC Ⅰ类分子的表达情况，如果判

定 MHC Ⅰ类分子表达水平低于正常，就会杀伤靶细胞；如果判定其水平是正常的，就终止杀伤程序，靶细胞就被安全释放了。

5. 补体受体　**补体系统**是一组复杂的可溶性分子，它能够产生多种反应来吸引免疫细胞到达感染部位并且杀伤微生物。这些反应中有一些是通过补体的某些成分或是补体的某个片段结合到微生物的表面并对其进行标记，然后通过免疫系统的其他成分来杀伤微生物。吞噬细胞和 B 细胞表面的**补体受体**通过识别这些结合的补体片段，易于对标记了的微生物结合、摄取和细胞内降解（图 2-7）。

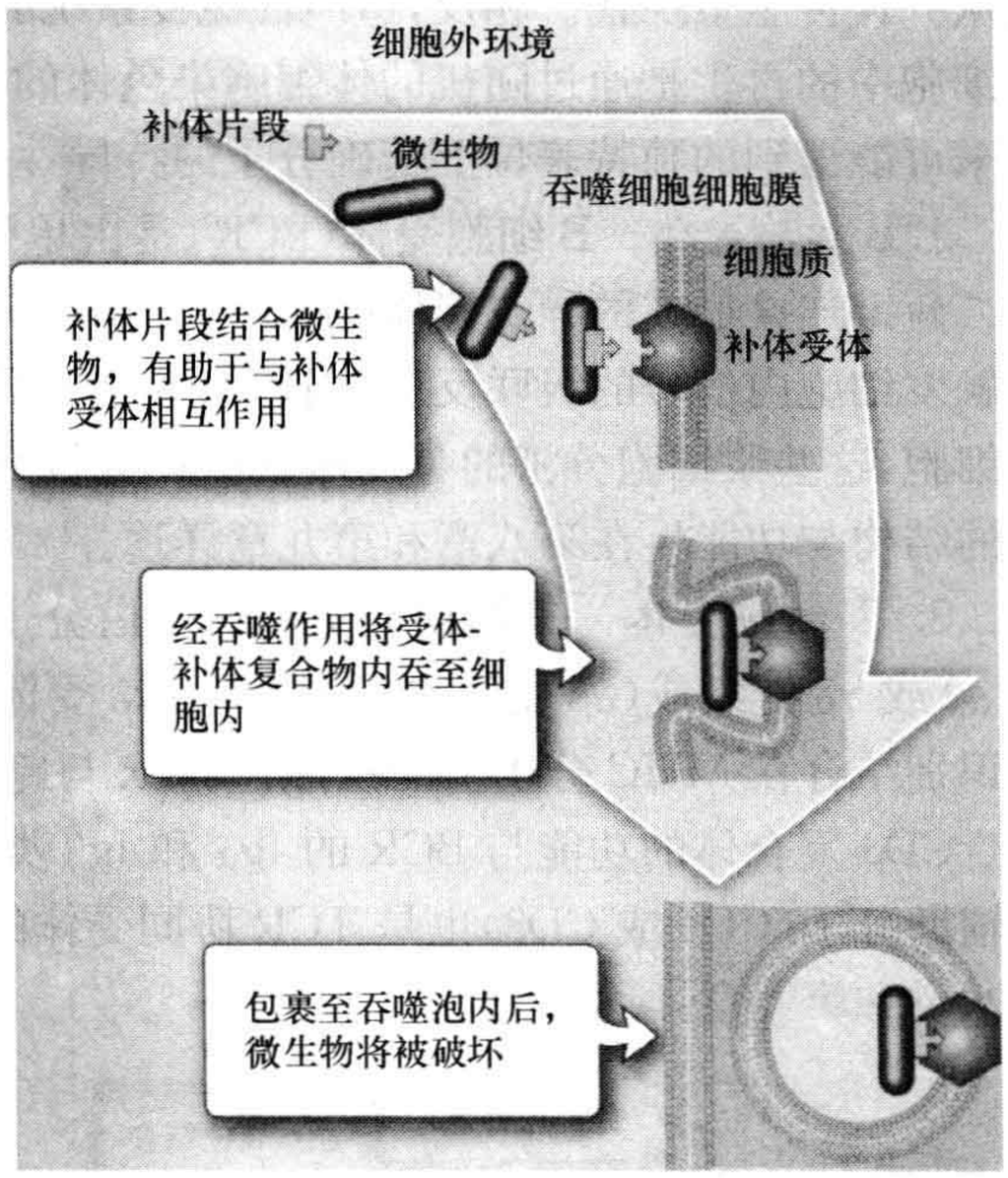


图 2-7　补体受体

通过与吞噬细胞上的补体受体结合，有利于结合、摄取和破坏微生物

6. Fc 受体　免疫球蛋白（包括那些称为抗体的表位结合免疫球蛋白）依据于它们的结构分为 IgA（免疫球蛋白 A）、IgD、IgE、IgG 和 IgM。关于免疫球蛋白的结构和功能将在第八章和第九章详细介绍，这里我们最重要的目的是要清楚，当 IgA、IgG 或 IgM 抗体结合表位后可引起抗体的“尾区”或**Fc 段**的构象发生改变。**Fc 受体**（FcR）表达于吞噬细胞表面（图 2-8），吞噬细胞识别并结合表位占据了的抗体（通过改变 Fc 区的构象使其能够被识别），进而导致表位-抗体-FcR 复合物介导的吞噬作用。没有结合到一个或是更多表位的抗体不能与 FcR 结合，所以没有结合表位的抗体仍然处于循环中。但是结合 IgE 的 Fc 受体除外，它能够结合还未遇到表位的 IgE 分子；直到 IgE 抗体结合到相应的抗原后，才会产生细胞内信号。

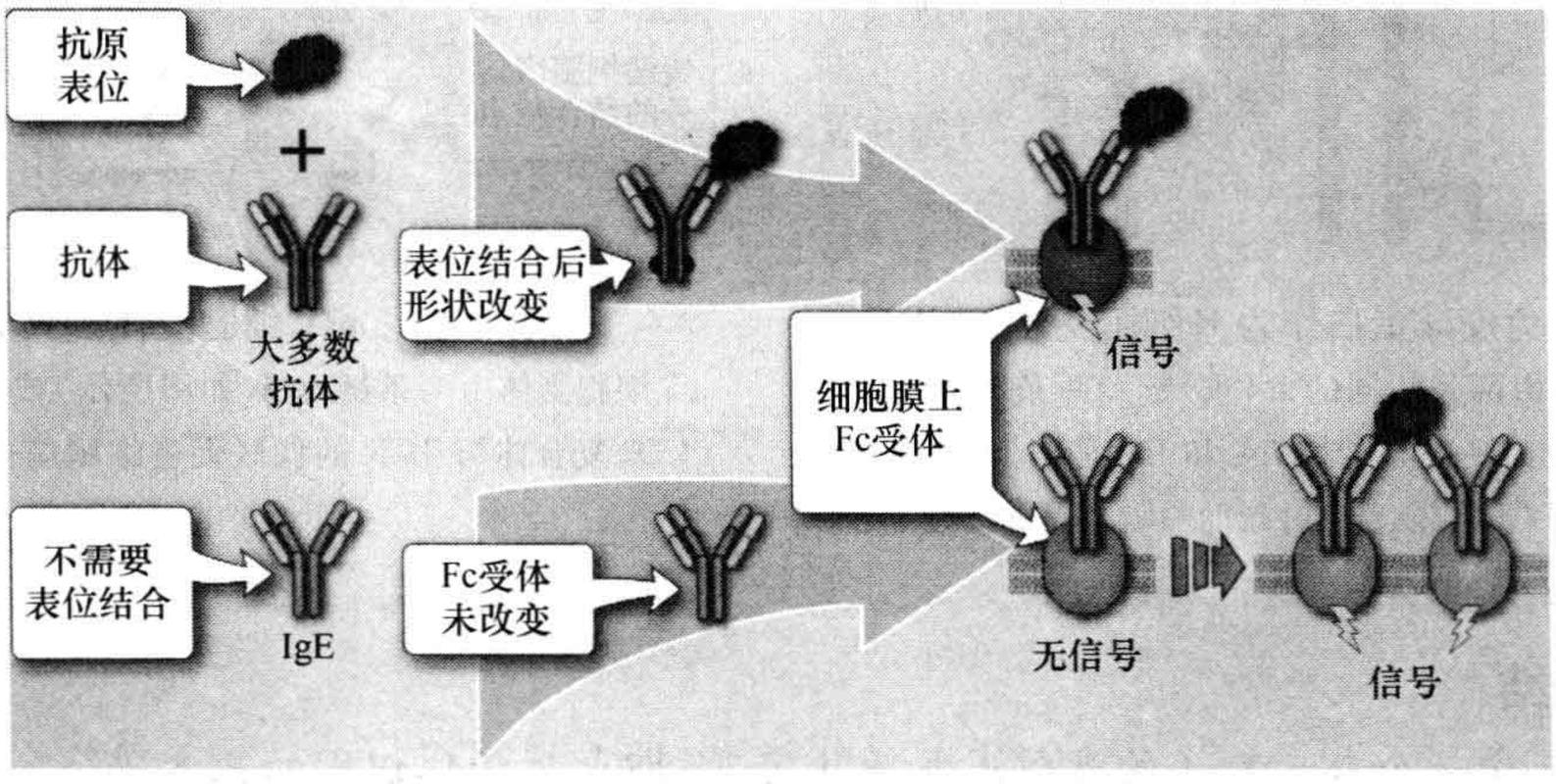


图 2-8　Fc 受体

类似于补体受体，Fc 受体使吞噬细胞识别和摄取事先被抗体“标记”的微生物和分子，并进行破坏。然而 IgE 的受体除外，它结合游离的 IgE，在 IgE 结合抗原之前无细胞信号产生

（二）体细胞产生的受体

固有免疫系统的预先形成的受体（如 PRR、TLR 和补体）是由胚系基因编码的，并完整地从一代传至下一代。相反，适应性免疫系统的 B 细胞和 T 细胞特异性受体在每个个体淋巴细胞中的再生是通过随机的体细胞染色体的重排和突变来完成的。结果是产生大量的，将来可能遇到的独特表位上精确分子的特异性受体。

1. B 细胞受体　**B 细胞受体**（BCR）是由单体的免疫球蛋白（参见第八章）Igα 和 Igβ 通过二硫键连接形成的异二聚体（图 2-9）。当 BCR 与表位结合后，Igα 和 Igβ 特有的细胞浆尾部触发细胞内信号的级联反应，引起 B 细胞的活化。另外，一些活化的 B 细胞最终分化为**浆细胞**，这些浆细胞分泌的免疫球蛋白具有与 BCR 相同的表位结合特异性。关于免疫球蛋白的结构与功能将在第八章和第九章详述。

2. T 细胞受体　其结构与免疫球蛋白分子相似，**T 细胞受体**（TCR）为异二聚体，由一对 αβ 或 γδ 链组成（αβ 受体参见图 2-10；γδ 受体与其结构相似）。TCR 为膜结合型受体，能够识别结合在 MHC 分子上的抗原。TCR 与跨膜表面分子中的**分化簇 3** 或**CD3 复合体**偶联。CD3 复合体的功能与 BCR 的 Igα 和 Igβ 类似，可将 TCR 与细胞内信号分子相连。另一辅助分子（CD4 或 CD8）也是 TCR 协同受体的一种。关于 T 细胞受体的结构与功能将在第八章和第九章详述。

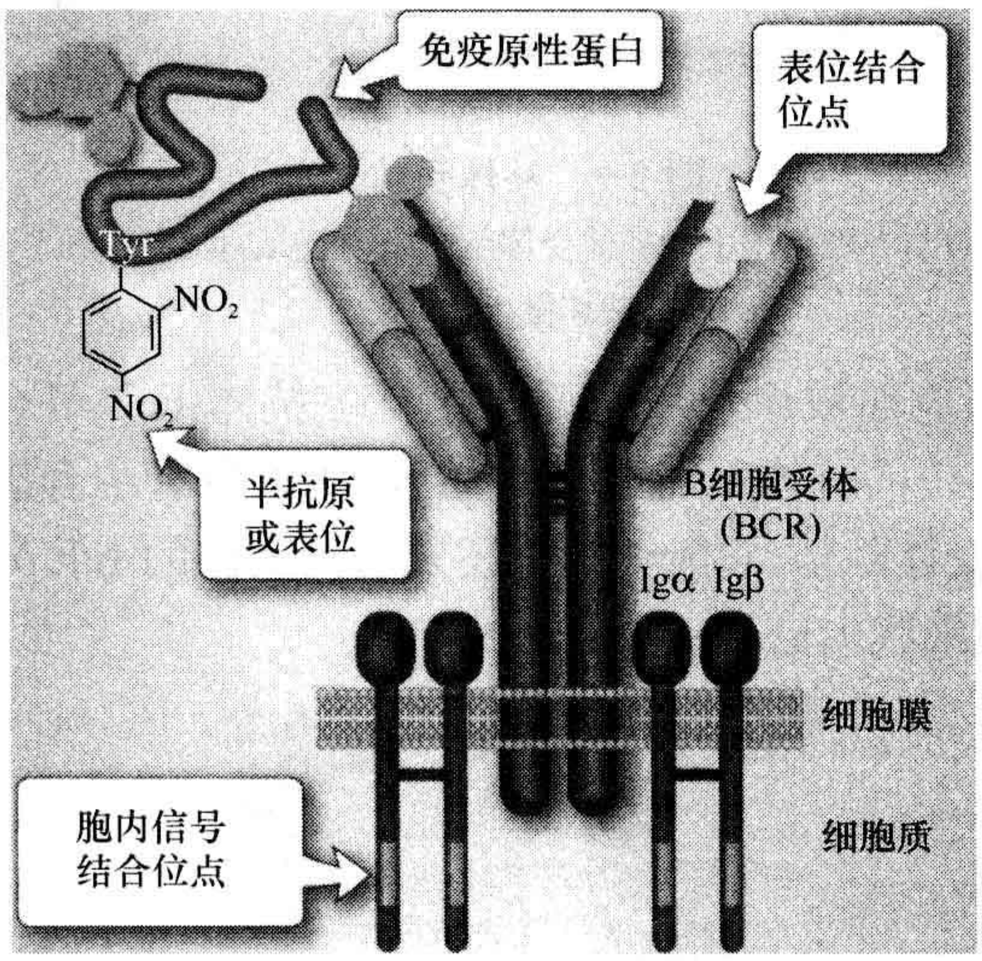


图 2-9　免疫球蛋白作为 B 细胞受体（BCR）

B 细胞受体由两条相同的大（重）链和两条相同的小（轻）链组成。一些分子如 Igα 和 Igβ 是与 BCR 偶联的，当 BCR 结合表位时帮助向胞内提供信号

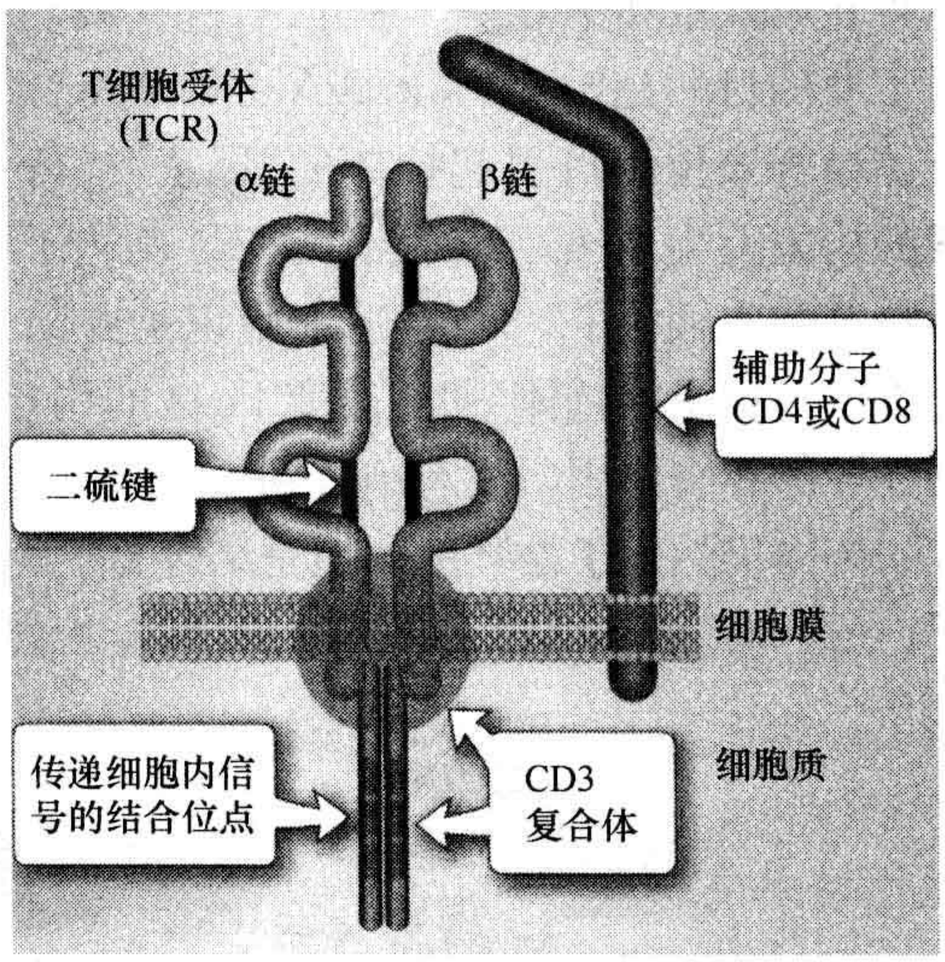


图 2-10　αβT 细胞受体（TCR）

T 细胞受体由两条链，α-β（如图所示）或 γ-δ 组成。CD3 复合体与 TCR 的偶联促进细胞信号传递（第十章）

本章小结

- 抗原包含一个或者更多的**表位**或抗原决定簇，即免疫受体识别的基本单位。
- 如果抗原激发了免疫应答，就被归类为**免疫原**；如果抗原只有与具有免疫原性的载体分子偶联后才能诱导免疫应答，被归类为**半抗原**；如果抗原引起免疫系统中的细

胞对再次暴露的相同分子选择性不应答，则被归类为**耐受原**。

- **固有免疫系统**细胞上的预先形成的受体使机体对病原体产生迅速应答。**适应性免疫系统**运用体细胞产生的受体发挥作用。
- **模式识别受体**(PRR)结合**病原相关分子模式**(PAMP)，PAMP 是由病原体上糖类、蛋白、脂类及核苷酸组成的，导致以消灭病原体为目的的炎症反应。
- **Toll 样受体**(TLR)介导细胞因子的产生以促进炎症反应和趋化免疫细胞到达炎症区域。
- **自然杀伤**(NK)细胞应用**杀伤激活受体**(KAR)识别异常的宿主细胞，应用**杀伤抑制受体**(KIR)在不恰当的时候抑制杀伤作用。
- **补体受体**(CR)呈现在吞噬细胞和 B 细胞表面，有助于识别微生物和免疫复合物。
- **Fc 受体**(FcR)结合表位-抗体复合物并促进吞噬作用。
- 单体的免疫球蛋白为表位特异性**B 细胞受体**(BCR)；B 细胞成熟后分化为**浆细胞**，并分泌与膜结合型 BCR 相同特异性的免疫球蛋白。
- **T 细胞受体**(TCR)只以膜结合形式存在，并识别与**主要组织相容性复合体**(MHC)结合的表位。

（李　一　杨　巍）

需要全本请访问 www.ertongbook.com