



国外优秀生命科学教材译丛

Roitt 免疫学基础

第10版 中文版

Roitt's Essential Immunology
Tenth Edition

- [英] Ivan M. Roitt Peter J. Delves
- 丁桂凤 主译



高等教育出版社
Higher Education Press



国外优秀生命科学教材译丛

Roitt 免疫学基础

(第10版) 中文版

Roitt's Essential Immunology
Tenth Edition

● [英] Ivan M. Roitt Peter J. Delves

● 丁桂凤 主译

参译人员 (北京大学医学部): (按姓氏拼音为序)

丁桂凤 韩淑红 韩文玲 邱晓彦
薛殷彤 王 路 王 应 王 歆



高等教育出版社
Higher Education Press

图字:01-2002-1798 号

本书译自

Roitt's Essential Immunology, 10th ed.

Ivan M. Roitt, Peter J. Delves

Copyright © 2001 Blackwell Publishing Ltd.

The right of the Authors to be identified as the Authors of this Work has been asserted in accordance with the Copyright, Designs and Patents Act 1988.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, except as permitted by the UK Copyright, Designs and Patent Act 1988, without the prior permission of the copyright owner.

This edition is published by arrangement with Blackwell Publishing, Oxford.

图书在版编目(CIP)数据

Roitt 免疫学基础(第10版)(中文版)/(英)罗伊泰
(Roitt, I. M.), (英)德尔弗斯(Delves, P. J.)著;丁桂
凤主译. —北京:高等教育出版社, 2005.7

书名原文:Roitt's Essential Immunology: Tenth
Edition

ISBN 7-04-015274-6

I. R... II. ①罗...②德...③丁... III. 免疫学—
高等学校—教材 IV. Q939.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 029566 号

策划编辑 王莉 吕庆娟

责任编辑 吕庆娟

封面设计 张楠

版式设计 王莹

责任校对 金辉

责任印制 宋克学

出版发行 高等教育出版社

社址 北京市西城区德外大街4号

邮政编码 100011

总机 010-58581000

经销 北京蓝色畅想图书发行有限公司

印刷 北京凌奇印刷有限责任公司

开本 889×1194 1/16

印张 28

字数 850 000

购书热线 010-58581118

免费咨询 800-810-0598

网址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

网上订购 <http://www.landaco.com>

<http://www.landaco.com.cn>

版次 2005年7月第1版

印次 2005年7月第1次印刷

定价 120.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 15274-00

中文版前言

Roitt 教授的有关免疫学方面的专著长期以来深受广大免疫学工作者及广大医学院师生的欢迎和喜爱,“Roitt's Essential Immunology (tenth edition)” (2001) 就是 Roitt 教授主编的系列免疫学教科书的最新版本之一,是各类免疫学著作中备受瞩目和推崇的参考书。

机体免疫系统的活动特点是执行免疫性防卫和保护功能,但在某些情况下也可造成病理损伤使人产生免疫性疾病。免疫学这门学科的涉及面之广,内容之复杂在生命科学各类学科中尤为突出。要全面正确理解免疫在生理和病理过程中的作用,就必须掌握基本的免疫学知识。在当前生命科学飞速发展的今天,免疫学的进展和成就日新月异,已经成为不能为人忽视的重要学科。因此一本图文并茂,深入系统,既有基本理论又介绍新进展、新知识的免疫学基础教材,尤为广大临床工作者及医学教师和学生迫切需要。我们翻译并推荐这本书就是为了帮助广大读者在理解复杂的免疫系统活动规律的同时,对生命科学研究及临床工作中难题的破解有所帮助。

全书涉及不少免疫生理和免疫疾病当前研究的热点问题。其中包括免疫细胞中的树突样细胞、上皮间淋巴细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NK 细胞。T 细胞、B 细胞活化方面,有 T 细胞在胸腺中发育的分子基础,非经典 MHC 和非肽抗原的处理和提呈,伴侣分子在抗原处理中的

作用,T 细胞和 B 细胞活化中信号传导的途径,以及接头蛋白的作用。另外关于免疫系统的神经内分泌调节也有许多新内容的描述。

全书共分 20 章,包括基础免疫学、免疫学技术和临床免疫学几大部分,读者可以从浅入深,由感性到理性认知免疫学的全貌。各章中有关免疫学研究的新进展和新发现的介绍也有助于读者更新知识和了解免疫学发展趋势。另外,本书对于天然免疫和特异免疫的相互关系新观点,T 细胞、B 细胞的功能,应答的机制,以及调控过程均有精辟的讲解和阐述。图文并茂是本书的另一大特点,本书共附图 500 余幅,可以帮助读者理解文字内容,增加阅读兴趣。

本书主要由北大医学部免疫学教研室青年教师翻译,主要分工为:薛殷彤负责 1、2、3 章,邱晓彦负责 4、5 章,韩淑红负责 6、7、8、9 章和 10 章,王路负责 13、14 章,王应负责 15、16 章,王歆负责 17、18 章,韩文玲负责 19、20 章,其余部分及 11、12 章由我本人完成。

因编者水平和知识有限,文中错误、缺点之处在所难免,敬请读者批评指正。

丁桂凤
2005 年 5 月

序 言

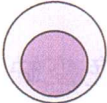
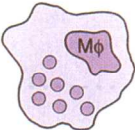
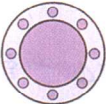
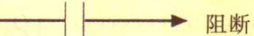
从第1版问世至今,第10版已经出版在即,30年过去了,在此期间,大量研究成果及理论有了新的积累,因此新版的问世是符合时宜的。合作者 Peter Delves 是 Roitt 教授的亲密合作伙伴,是一位有丰富教学经验的教授。

大量新的课题图文并茂地在书中展现。这些都是当今研究的热点问题,也是目前颇有成就,且是极有待进一步深入探讨的问题,包括:

- 树突样细胞
 - 上皮间淋巴细胞
 - NK T 和 $\gamma\delta$ T 细胞
 - NK 受体
 - 与受体多样性有关的受体基因重排
 - 非经典 MHC 和非肽抗原的提呈
 - 伴侣蛋白分子在抗原处理过程中的作用
 - T 细胞识别 MHC-抗原肽的最新晶体衍射研究
 - 基因表达的序列研究
 - 抗原特异 T 细胞的四聚体评估
 - 应用 Lox/Cre 系统,经遗传学操作“敲除”和“插入”基因来替代原有的内源性基因
 - B 细胞和 T 细胞的信号转导途径及接头蛋白的作用
 - 细胞因子生理学
 - 趋化因子及其受体
 - 记忆细胞
 - 先天和特异免疫性的结合
 - 补体在调节特异免疫中的作用
 - 调节 T 细胞
 - 活化诱导细胞死亡
 - 免疫系统的神经内分泌调节
 - T 细胞在胸腺内发育的分子基础
 - B 细胞分化中 Pax5 的重要作用
 - 识别系统的信号传递模式
 - 蛋白侵袭子、朊病毒
 - 病毒感染是抢占宿主的胞内合成机制的过程
 - DNA 疫苗
 - 黏膜佐剂
 - 对疫苗的“shot gun”法的鉴定
 - 原发免疫缺损包括 IL-7 受体突变,重症联合免疫缺损中 VDJ 不能重排
 - HIV 感染细胞时,CCR5 的共受体作用
 - 高效抗逆转录酶药物治疗的重要作用,在控制 HIV 感染中,正常的 CD8 应答取决于强有力的 CD4 Th1 效应细胞的作用
 - IgE 抗体在哮喘和过敏性皮炎发病机制中的重要作用,单克隆抗 IgE 抗体有显著治疗作用
 - 关于过敏反应发生有过高度发达的卫生系统的假说
 - 在 II 型和 III 型超敏反应发生中有 Fc γ 受体的作用
 - 对移植排斥的抑制可有多种办法,同基因个体之间,真菌代谢产物或其他药物,用高剂量骨髓移植结合抗 CD40L 和 CTLA-4-Ig 封闭共刺激分子,诱导抗原特异耐受
 - 取自受体细胞的抑制工程
 - hsp 70 和 hsp 90 在天然的和诱导的肿瘤免疫中的作用
 - 多肽刺激树突样细胞增强抗肿瘤免疫
 - 在同种异基因骨髓移植中避免发生移植物抗宿主反应
 - 用放射性标记的单克隆抗体抑制 B 细胞淋巴瘤和肿瘤血管再生。
 - 某些器官特异抗原在胸腺表达
 - 对 hsp 65 的自身免疫在动脉粥样硬化中的作用
 - 细胞毒清除治疗后,自身干细胞移植治疗某些系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病和青少年类风湿关节炎。
- 上述问题多为破解免疫生理和免疫病理关键问题的要点。

读者指南

全书插图通用的细胞或作用途径使用统一标准形式,如下:

		
小淋巴细胞	肥大细胞	巨噬细胞
		
浆细胞	肥大细胞	多形核白细胞
 升高到		 刺激
 抑制/杀伤		 阻断

目 录

第 1 章 先天性免疫	1	第 13 章 感染的治疗策略	232
第 2 章 特异性获得性免疫	19	第 14 章 预防	261
第 3 章 抗体	34	第 15 章 免疫缺陷	283
第 4 章 抗原的膜受体	54	第 16 章 超敏反应	298
第 5 章 主要与抗原相互作用	74	第 17 章 移植	323
第 6 章 免疫化学技术	100	第 18 章 肿瘤免疫	345
第 7 章 细胞学技术	120	第 19 章 自身免疫病1——范畴 和病因学	364
第 8 章 免疫应答的解剖学	137	第 20 章 自身免疫病2——发病 机制、诊断和治疗	388
第 9 章 淋巴细胞活化	154	附录 CD 标志分子	415
第 10 章 效应细胞和效应分子 的产生	167	名词解释	425
第 11 章 免疫调控机制	189	专业名词缩写	432
第 12 章 个体发生与种系发生 ..	207	索引	439

第1章 先天性免疫

引言 1

抗感染的外部屏障 1

吞噬细胞杀死微生物 2

中性粒细胞和巨噬细胞是“专业的”吞噬细胞 2

吞噬细胞表面的特征识别受体(PRRs)识别病原

体相关分子特征(PAMPs)并且被激活 4

被激活的吞噬细胞吞噬微生物 7

多种杀菌机制 7

补体促进吞噬作用 9

补体和它的激活 9

补体有一系列生物防御功能 11

补体可以引发急性炎症反应 12

肥大细胞扮演主角 12

巨噬细胞也可以当主角 12

体液机制提供第二防御体系 13

分泌物里的杀菌因子 13

对感染的应答使急性期蛋白增多 15

干扰素抑制病毒复制 16

细胞外杀伤 16

自然杀伤(NK)细胞 16

靶细胞被勒令自杀 17

嗜酸性粒细胞 17

小结 18

引言

我们生活在一个有着潜在敌意的世界,充满了令人眼花缭乱的一系列感染因子(图 1.1),它们有着不同的形状、大小、成分和损伤特点。假如我们自身没有形成一系列至少是同等灵活有效的防御机制(不包括很多寄生虫感染的情况,那些情形只能看作是一种不稳定而且通常令人无法满意的休战状态),它们将会把我们的身体用做避难所来传播它们自己。正是这种防御机制建立起一种免疫(immunity)状态来对抗感染(拉丁语 *immunitas*,意指解放出来),并且这种机制的运作提出了一个愉快的课题“免疫学”。

有一些尚未明了的体质因素造成一类物种天生易被感染,而另一类则生来对某些特定的感染有抵抗力,除此之外,还有一些已知的非特异性抗微生物系统(例如有吞噬作用的),它们是与生俱来的,即它们的存在与是否预先接触过感染因子无关。我们将研究这些系统,看它们的效用如何在特异获得性免疫(specific acquired immunity)的状态下得到极大提升。

抗感染的外部屏障

抗感染最简单的方法是阻止那些微生物接近身体(图 1.2)。主要的防御线当然是皮肤,对于接触到的大部分感染因子来说,皮肤都是非通透性的;当皮肤有缺陷,例如出生的时候,感染就是一个大问题。另外,因为皮肤分泌的汗液和油脂中含有乳酸和脂肪酸,这两种酸以及它们所导致的低 pH 都使大多数细菌无法在皮肤上长久存活。有一个例外是金黄色葡萄球菌,经常感染相对脆弱的毛囊和腺体。

身体内体腔表面的膜分泌的黏液,也是一种防御屏障,可阻止细菌附着在上皮细胞上。微生物和其他外来的微粒先是被黏液沾住,然后通过机械运动,例如纤毛的运动、咳嗽、打喷嚏等排出。其他机械性保护上皮细胞的因素还应该包括眼泪、唾液和尿液的冲洗作用。我们分泌的很多种体液都包含杀菌成分,比如胃酸,精液中的精胺和锌,乳汁中的乳酸过氧化物酶以及泪液、鼻涕、唾液中的溶菌酶。

另一种完全不同的机制是与体内正常菌群有关的微生物对抗机制。这种对抗机制通过在浅表部位争

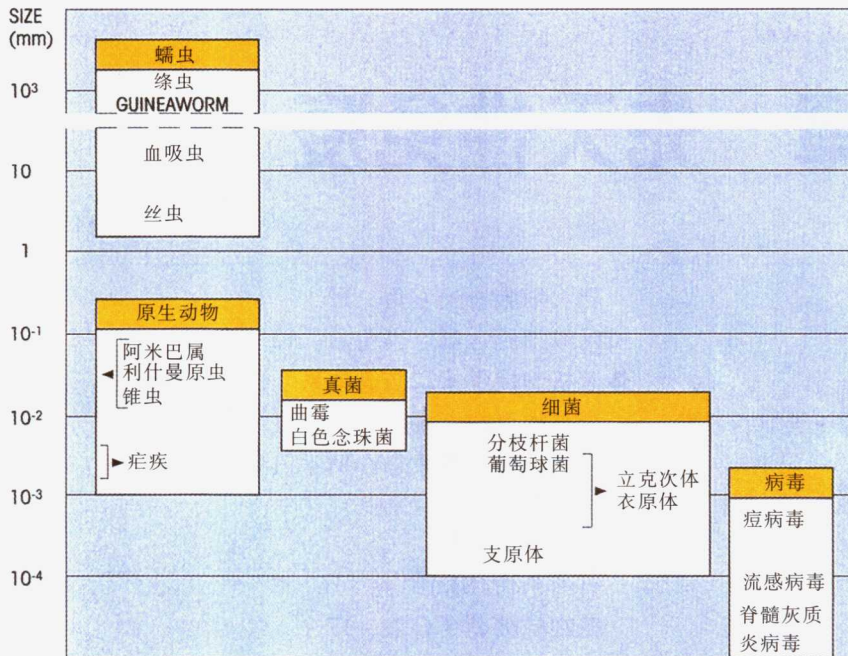


图 1.1 免疫系统面对的一系列感染因子。

虽然这不是正常的分类方法，但是为方便起见，缺少细胞壁的支原体仍然被算作细菌类。真菌有多种形状，这里给出最小型真菌的近似值。]►，所见生物的大小范围由箭头标出。◀[，列出的生物的大小由箭头标出。

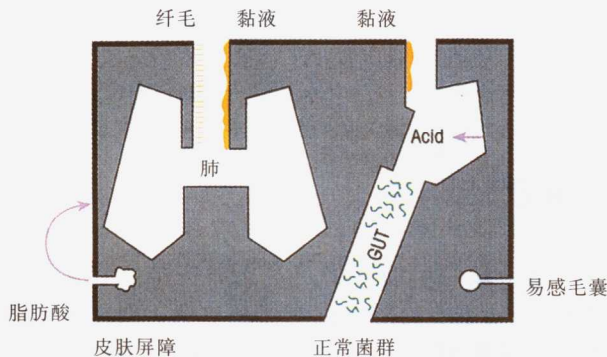


图 1.2 抵抗感染的第一道防御线：体表的保护。

夺必需的营养或产生抑制物，制约了很多种可能致病的细菌和真菌的生长。例如，阴道上皮分泌的糖原经一些特定的共生细菌代谢而产生的乳酸可限制病原体的入侵。当这些保护性的共生菌群被抗生素干扰，对于念珠菌和 *difficile* 梭状芽孢杆菌导致的机会性感染的易感性就会增加。肠道的共生菌群也能制造大肠杆菌素，属于杀菌素的一种，与那些敏感细菌带负电荷的外表面结合并且插入一个疏水性的螺旋弯曲，其分子随后经过“Jekell”变形而成为完全疏水性，并且在细菌的细胞膜上形成一个电压依赖性通道，从而破坏细胞势能并杀死细菌。即使在这种水平，生存也是一种残酷的游戏。

如果微生物真的侵入身体，有两种主要的防御措施就会启动，一种是可溶性化学因子如杀菌酶将其销毁，另一种是吞噬作用 (phagocytosis)——字面解释就是被细胞“吃掉”(要事 1.1)。

吞噬细胞杀死微生物

中性粒细胞和巨噬细胞是“专业的”吞噬细胞

在 20 世纪，Metchnikoff 发现微生物的吞噬和消化主要由两种细胞完成，小吞噬细胞和巨噬细胞。

多形核的中性粒细胞

中性粒细胞是以上两种细胞里较小的一种，与血液的其他组成成分共同来源于造血干细胞，占血流中白细胞的大多数。中性粒细胞生命周期短，无分裂，胞核呈多叶状，胞质内分布着不能被苏木紫、伊红等染色的颗粒，在结构上与相关的嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞不同 (图 1.3、图 1.4)。中性粒细胞的颗粒分为两种类型：①嗜天青颗粒 (azurophil granule)，在细胞成长早期出现 (图 1.4e)，具有典型的溶酶体形态，含有髓过氧化物酶以及大多数非氧化性抗微生物因子，包括防御素、灭菌剂通透性增强蛋白、组织蛋

要事 1.1—吞噬作用

俄国生物学家 Elie Metchnikoff (1845—1916) 发现某些特殊的细胞能对抗微生物感染, 因此创建了细胞免疫的完整概念。他被这些显示活力的透明的海星幼虫细胞吸引并且有一个重要的发现, 把玫瑰刺放入这些幼虫之后几小时就被这些活性细胞包围。一年后, 1883 年, 他观察到真菌孢子受到水蚤血细胞攻击, 水蚤是一种小而透明的多细胞动物, 能在显微镜下观察。他把研究扩展到哺乳动物白细胞, 显示它们吞噬微生物的功能, 其过程被他称之为吞噬作用 (phagocytosis)。

因为他发现这个过程在动物的感染恢复中更为有效, 他有点走极端地认为, 如果它不是惟一的防御感染机制, 吞噬作用也是主要的。他进而说明两种循环的吞噬细胞的存在, 一种他称之为“小噬细胞”, 另一种较大的为“巨噬”细胞。

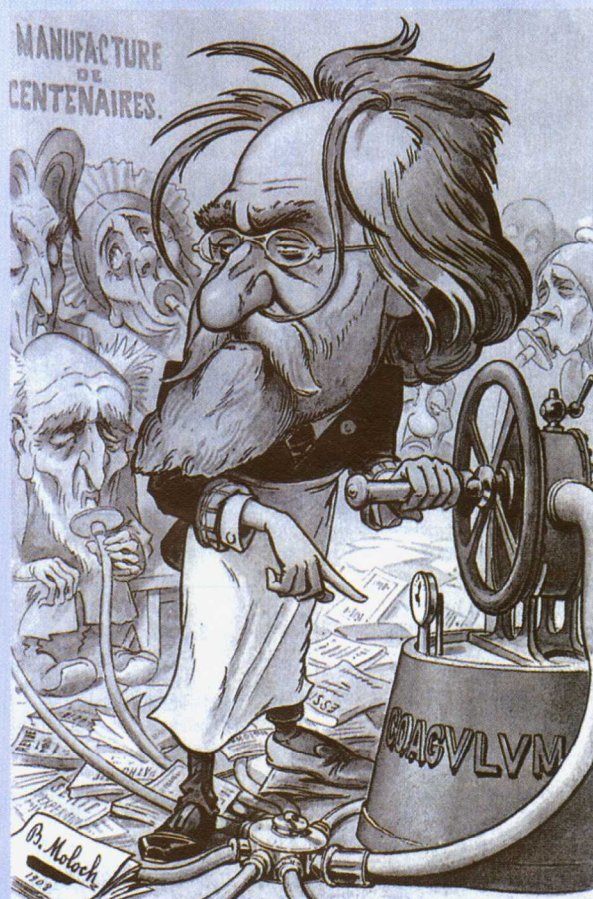


图 M1.1.1 Metchnikoff 教授的漫画像 (由伦敦 The Wellcome Institute Library 提供)。

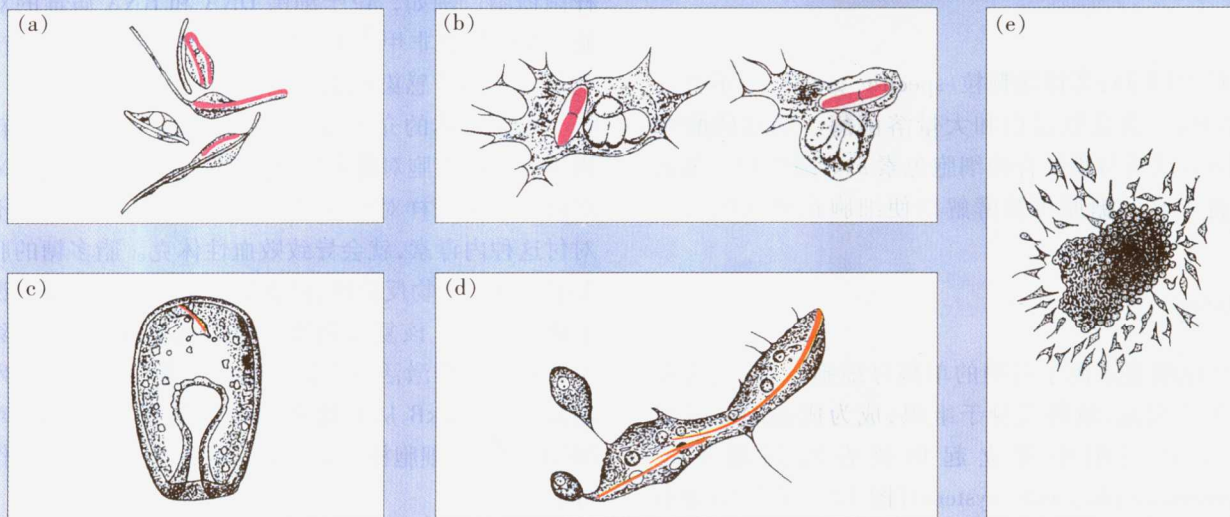


图 M1.1.2 Metchnikoff 的著作 *Comparative Pathology of Inflammation* (1893) 中一些图画的重版。(a) 4 个青蛙白细胞, 包裹炭疽杆菌, 活着的炭疽菌不能着色, 其他死掉的被苯胺棕染色; (b) 一个青蛙白细胞内死亡的炭疽杆菌的画像, 位于吞噬小泡内, 被苯胺棕染色。两个画像演示同一个白细胞的移动; (c 和 d) 海星幼虫内一个异物 (涂色), 吞噬细胞融合形成一个多核的变形体包围异物, 如 (d) 所显示; (e) 对于进入海星幼虫的异物, 移动的多核吞噬细胞具有一种吸引动力。

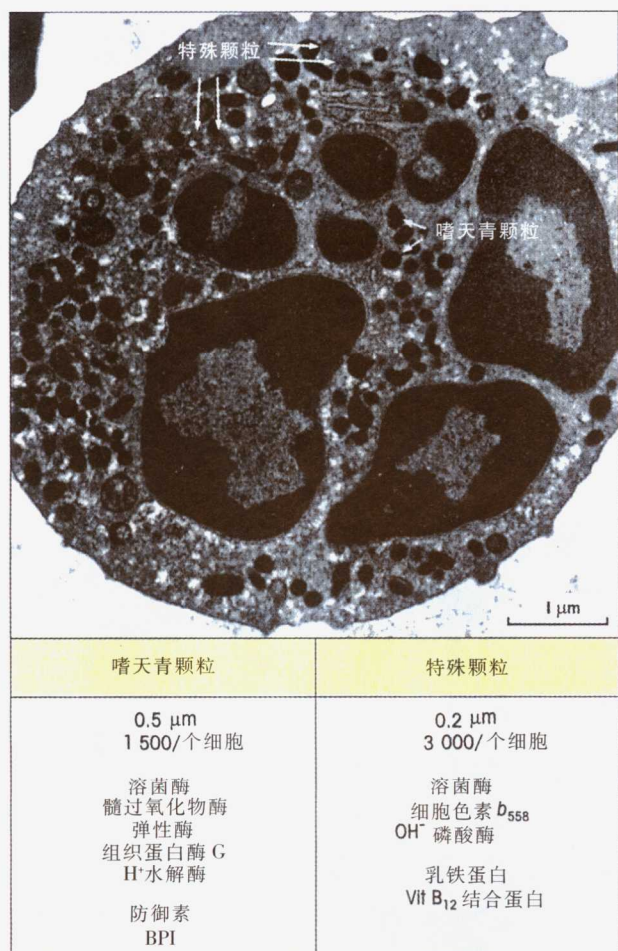


图 1.3 嗜中性粒细胞的超微结构。多叶核和两种胞质颗粒清楚显示(收录此图得到 Dr.D.Mclaren 的许可)。

白酶 G(图 1.3);②特殊颗粒(specific granule),不含过氧化物酶,含乳铁蛋白和大量溶菌酶、碱性磷酸酶(图 1.4d)以及与膜结合的细胞色素 b_{558} (图 1.3)。细胞内储备丰富的糖原可被酵解以使细胞在厌氧状态下工作。

巨噬细胞

巨噬细胞来源于骨髓的单核母细胞,经分化为血液的单核细胞,最终置身于组织,成为成熟的巨噬细胞,并在组织中建立起单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system)(图 1.5)它们围绕小血管的基底膜以及相连的组织分布,尤其集中在肺(图 1.4h,肺泡的巨噬细胞)、肝[肝巨噬(库普弗)细胞]、脾窦状隙和淋巴结髓窦,这种分布就是为过滤外来物质。再比如肾小球间质细胞、脑小胶质细胞和骨

髓的成骨细胞。与多形核细胞不同,巨噬细胞生命周期长,有明显的粗面内质网和线粒体(图 1.8b)。笼统地说,多形核细胞主要对抗化脓菌,而巨噬细胞对抗那些生活在宿主细胞内的细菌(图 1.4g)、病毒和原生物。

吞噬细胞表面的特征识别受体 (PRRs) 识别病原体相关分子特征 (PAMPs) 并且被激活

我们的身体提供了一个非常复杂的内环境,其中吞噬细胞不断遭遇各种各样的细胞和可溶性分子。它们必然有某些机制来区分友善的内部成分和有潜在危险的微生物——就像 Charlie Janeway 恰如其分的说法,它们应该能够分辨“非感染性的自身和感染性的非自身”。感染不仅要被识别,而且还要产生一个显示“危险”的信号(PollyMatzinger)。

为了生存,吞噬细胞演化出一个识别病原体表面分子特征的受体系统。这些分子特征在许多感染因子所共有的(因此不需要太多受体),较少发生变异,而且跟自体特征有明显区别。大体上说,吞噬细胞表面这些凝集素样的识别受体跟微生物表面暴露的具有严格三维结构的糖类进行极特殊的多化合价结合,与乳糖和唾液酸组合毫无结合倾向,而后者通常构成哺乳动物细胞表面多糖的最末和次末的单糖。与细胞外感染相关的病原体分子特征包括革兰阴性细菌脂多糖、革兰阳性脂磷壁酸、酵母细胞壁甘露聚糖和分枝杆菌糖脂。例如,位于细菌 DNA 和 RNA 病毒的双螺旋 RNA 上的非甲基化 CpG (鸟嘌呤核苷-胞嘧啶) 就是与细胞外感染相关的病原体分子特征。

识别受体的介入可产生一个信号,经 NFκB 转录因子途径使细胞对危险警醒并启动吞噬过程。我们来详细研究一下怎样对付革兰阴性脂多糖(LPS),如果不能对付这种内毒素,就会导致败血性休克。脂多糖的脂质 A 半体具有生物反应性,被血浆的脂多糖结合蛋白识别形成复合物,该复合物被吞噬细胞上的 CD14 清除分子捕捉,随即激活一个钟形受体,然后经过一系列活动最终使 NFκB 从其抑制因子中解放出来,游离的 NFκB 转移到细胞核引发伴有释放促炎介质的吞噬作用(图 1.6)。

细胞程序性死亡(凋亡,见后)是胚胎发育和正常生理状态维持的必要因素。死亡的细胞必须经过吞噬作用清除,但它们不带有“危险”信号,因此清除过程是在不发出警报的情况下悄悄进行。同样,识别凋

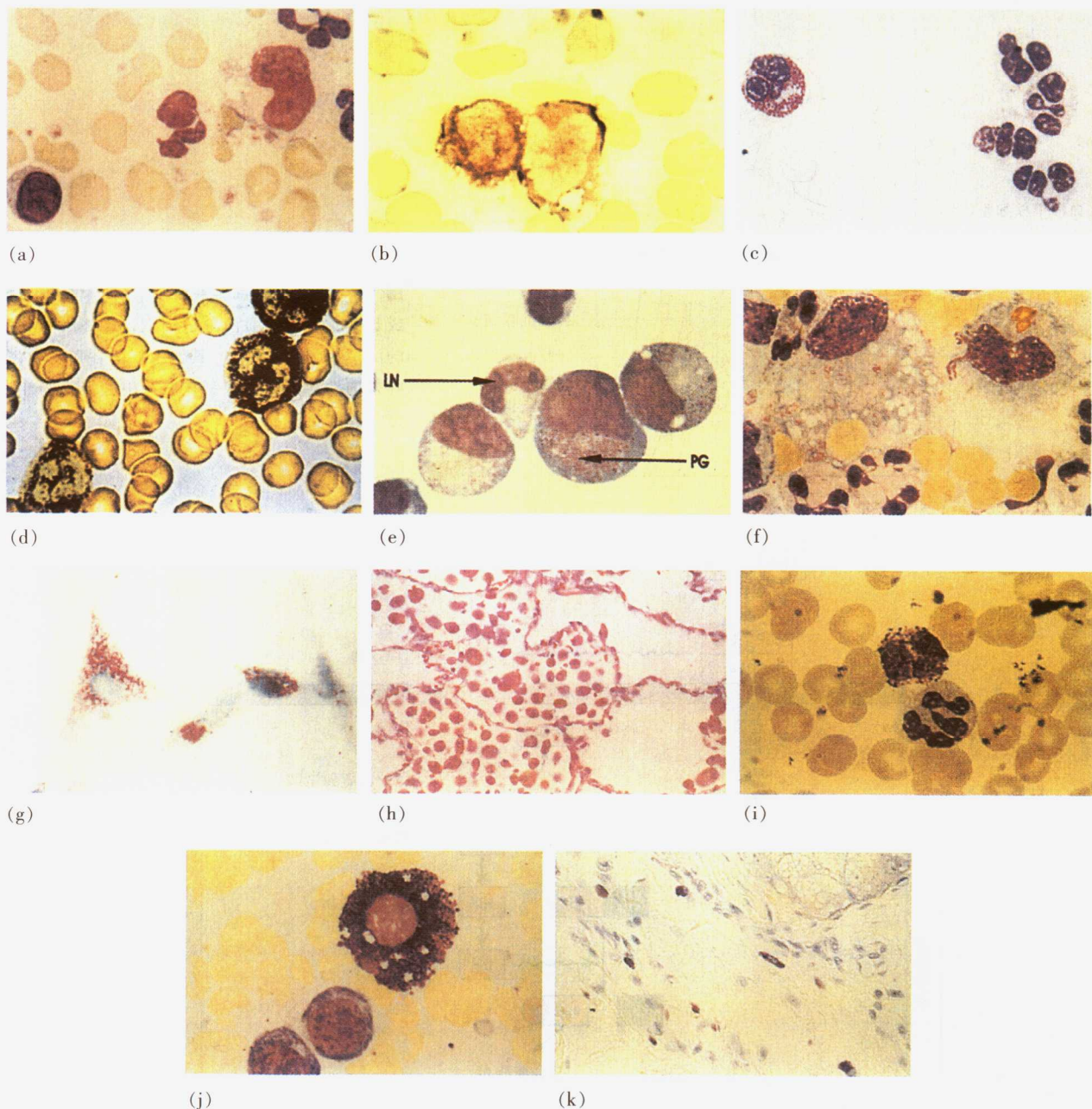


图 1.4 先天免疫涉及的细胞。(a)单核细胞,显示“马蹄铁”形细胞核和适度充裕的胞质。注意 3 个有多叶核的中性粒细胞和左下的小淋巴细胞。(b)用 α -萘基醋酸酯酶染色酯酶的两个单核细胞。注意空的胞质。上部有着色点的是 T 淋巴细胞。(c)4 个多叶核的中性粒细胞和一个嗜酸性粒细胞,中性粒细胞的颗粒被重度染色。(d)多叶核的中性粒细胞的颗粒被碱性磷酸酶染色。(e)骨髓的中性粒细胞,嗜天青颗粒最初聚集在核周围,随着细胞成熟向周边移动,周边有高尔基体产生的特殊颗粒。核逐渐变为多叶形。(f)脑出血部位炎症细胞,中心有大的活跃的巨噬细胞,内有被吞噬的红细胞和明显的空泡。右边可见一个“马蹄铁”形核的单核细胞和胞质胆红素晶体。图中还可见几个多叶核的中性粒细胞。Giemsa 染色。(g)单层培养物中的巨噬细胞,吞噬了染红色的分枝杆菌。用 Malachite Green 做石炭酸品红液 (Carbol-Fuchsin) 对比染色。(h)肺部空间内无数膨胀的肺泡巨噬细胞。(i)着色的嗜碱性粒细胞,对比下面的中性粒细胞。(j)骨髓肥大细胞,圆形核被大的染黑的颗粒包围。底部两个原红细胞。罗曼诺夫斯基染剂法 (Romanowsky's stain)。(k)皮肤的组织肥大细胞,甲苯胺蓝 (Toluidine Blue) 染色。细胞内颗粒为异染粒,呈紫红色。注意肥大细胞的聚集与真皮毛细血管有关(a), (b), (d), (e), (f), (i) 和 (j) 由 Mr. M. Watts of the Department of Haematology, Middlesex Hospital Medical School 提供; (c) 由 Professor J. J. Owen 提供; (g) 由 Professor P. Lyduard 和 G. Rook 提供; (h) 由 Dr Meryl Griffiths 提供; (k) 由 Professor N. Woolf 提供。

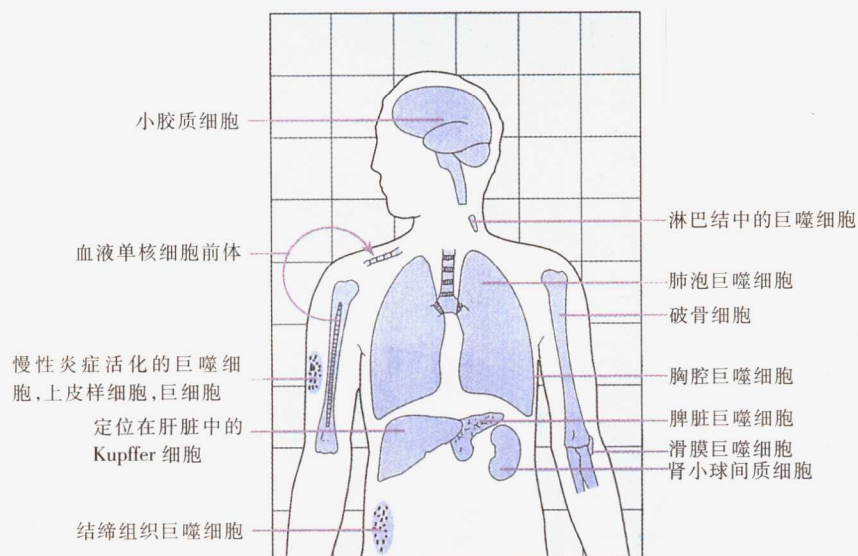


图 1.5 单核吞噬细胞系统。骨髓单核母细胞成长为循环中的血液单核细胞，最终成为成熟的巨噬细胞遍布体内。其他主要的吞噬细胞，多叶核中性粒细胞被限制在血流中，惟一例外是进入急性炎症部位。

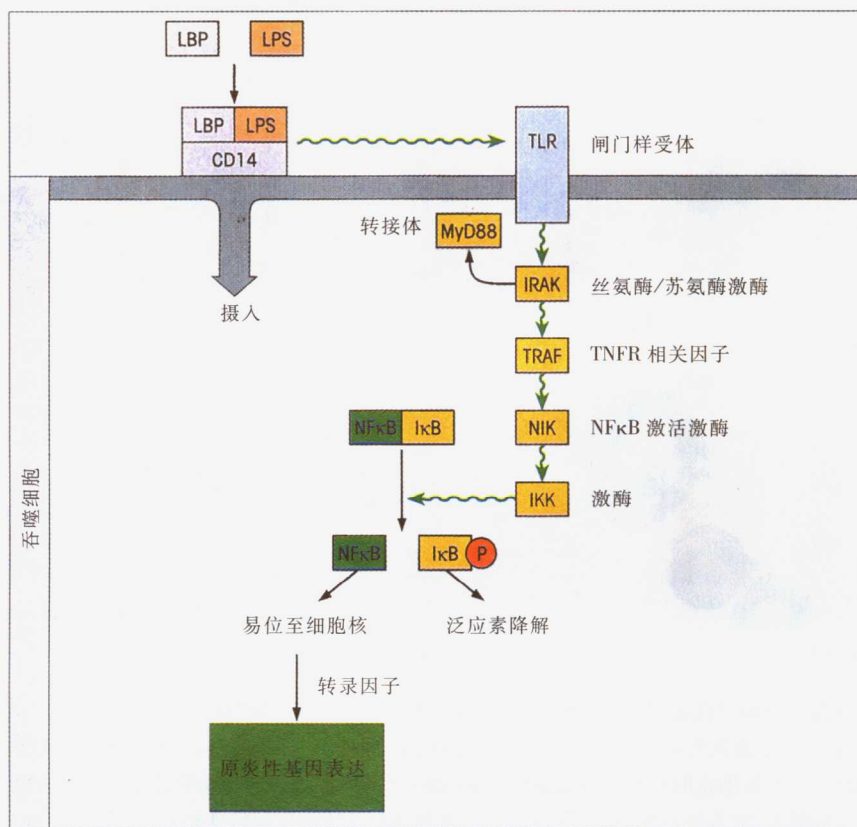


图 1.6 革兰阴性细菌脂多糖(LPS)是激活吞噬细胞的危险信号。循环的 LPS 与 LPS 结合蛋白形成复合物被 CD14 清除受体(CD 的概念以后讨论)捕捉。捕捉放出摄取复合物的信号，并激活一个 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)，然后启动一系列激酶调节的磷酸化反应，最终使 NFκB 从其抑制因子中解放出来。游离的 NFκB 转移到细胞核，提高编码防御因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、抗菌肽和 NADPH 氧化酶的基因。TLR 是一个富含亮氨酸的分子，与标志果蝇早期胚胎分化的钟形成成分同源。Toll 样受体本身并不是一个特征识别受体，也不是摄取的信号，MyD88 接合体的双变异体能够摄取特征识别受体黏附的微生物，却避免引发促炎介质如 TNF 的释放。TLR 似乎能控制对不同微生物的防御应答的类型。因此 TLR4 控制对革兰阴性菌和脂多糖的应答，而 TLR2 在对抗酵母菌和革兰阳性菌感染时有重要作用。

亡的细胞不会引起促炎介质的释放,通过巨噬细胞的CD14受体直接识别或间接通过C1q与表面核小体结合而识别。恰恰相反,如果细胞被感染而坏死,释放的内源性热休克蛋白60(heat-shock protein 60, hsp60)被吞噬细胞认作危险信号并产生保护性的炎症反应。

被激活的吞噬细胞吞噬微生物

通过病原体分子特征被识别,微生物被黏附在中性粒细胞或巨噬细胞表面(图1.7.2),之后产生的信号(图1.7)启动一个摄取过程,即肌动蛋白-肌球蛋白收缩系统被激活,伸出伪足包绕外来微粒(图1.7.4、图1.8),邻近的受体相继结合在微粒表面,胞膜被牵引环绕微粒呈“拉链”状,直到微粒被完全包裹在一个空泡里(成为吞噬体,图1.7.5、图1.9)。接下来的动作干净漂亮,一分钟之内,胞质颗粒与吞噬体融合并清理其内容物(图1.7.7、图1.9),被困的微生物成为一个可怕的细菌杀手的猎物。

多种杀菌机制

具有反应活性的氧中间产物的杀伤作用

吞噬作用一旦开始,外来入侵者就有麻烦了。首先是己糖一磷酸盐的活性显著增强,产生还原的烟碱腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate, NADPH)。电子从NADPH传给胞膜上一个含黄素腺嘌呤二核苷酸(flavine adenine dinucleotide, FAD)的黄素蛋白,然后传给一个独特的血浆胞膜细胞色素(cyt_{b558})。cyt_{b558}具有一个相当低的-245 mv的氧化还原中点电位,可直接把氧分子还原为过氧化物阴离子(图1.10a)。这个由NADPH氧化酶催化而产生具反应活性的氧中间产物的重要反应如下:



这个过氧化物阴离子在过氧化物歧化酶的作用下依次转化为过氧化氢和游离羟基($\cdot\text{OH}$)。这些产物中的每一个都和多种分子有显著的化学反应性,使得它们成为可畏的杀菌因子。其中, $\cdot\text{OH}$ 是已知的活性最强的自由基。另外,过氧化物、髓过氧化物酶和卤化物的结合构成一个有效的卤化系统,能够杀死细菌和病毒(图1.10a)。尽管 H_2O_2 和这些卤化复合物不如

自由基活跃,但它们分布更广泛,是针对微生物的细胞外毒素。

具有反应活性的氮中间产物

氮氧化物通常是一种生理学的介质,一种来自上皮细胞的松弛因子。但这只是氮氧化物的许多种作用(包括调节阴茎勃起)之一。这里我们感兴趣的主要是,在多种细胞里,氮氧化物由一种可诱导的 $\text{NO}\cdot$ 合成酶(inducible $\text{NO}\cdot$ synthase, iNOS)产生,特别是巨噬细胞和人类中性粒细胞,并由此产生一个杀菌系统(图1.10b)。NADPH氧化酶是用来杀死那些尚未侵入身体细胞,后因吞噬作用被困在吞噬小泡内的微生物, $\text{NO}\cdot$ 机制可以对付已侵入细胞液的微生物。可能被病毒和其他寄生虫感染的大部分非吞噬细胞都拥有 $\text{NO}\cdot$ 机制。这种机制的原理可能是通过某些电子转运酶的Fe-S互补组的降解,铁的消耗以及产生有毒的 $\cdot\text{ONOO}$ 自由基。与对抗结核杆菌、沙门菌、利什曼原虫等细胞内生存的微生物相关联的*N-ramp*基因所表达的蛋白能形成一个贯穿溶酶体膜的通道,参与 $\text{NO}\cdot$ 的运输。

已有的杀菌剂

当与吞噬体融合时,中性粒细胞颗粒内含有的一些分子接触被摄取的微生物。过氧化物的歧化作用消耗氢离子,导致吞噬小体内的pH轻微升高,有利于阳离子蛋白和多肽家族发挥作用。这些富含精氨酸,被称为 α -防御素(α -defensins)的多肽[相对分子质量大约 $(3.5\sim4)\times10^3$]在吞噬小体中达到极高的浓度,20~100 mg/mL。就像我们先前提到的大肠杆菌素,它们的两性分子结构使得它们能够插入微生物的膜并形成一些不稳定的电压调节的离子通道。这些抗菌多肽在浓度10~100 Hg/mL时可以对抗广谱的微生物,如革兰阳性菌、革兰阴性菌、多种真菌和一些有包膜的病毒。相对于宿主细胞,它们对于原核和真核微生物有明显的选择性,这种选择部分基于膜脂质的组成。这样简单却有效的选择依据令人惊奇。

以上这些似乎还不够,还有其他两种方法可以损伤细菌的细胞膜,一种是中性蛋白酶(组织蛋白酶G)的作用,一种是直接把灭菌剂通透性增强蛋白转移到微生物的表面。低pH、溶菌酶和乳铁传递蛋白形成杀菌或抑菌因子,它们不需要氧气并且在厌氧的环境下发挥作用。最后,死亡的微生物被水解酶水解,降解的产物被排出(图1.7.8)。

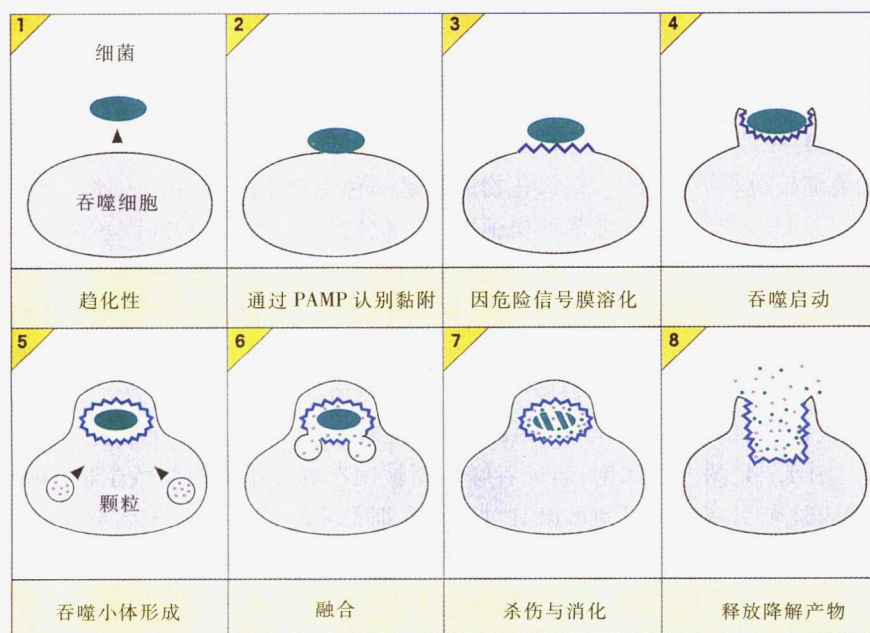


图 1.7 一个细菌被吞噬和消灭阶段 3/4, 突发性呼吸和 NADPH 氧化酶的活化; 阶段 5, 被活性氧损伤; 阶段 6/7, 被过氧化物酶、阳离子蛋白、抗菌肽防御素、溶菌酶和乳铁传递蛋白损伤。

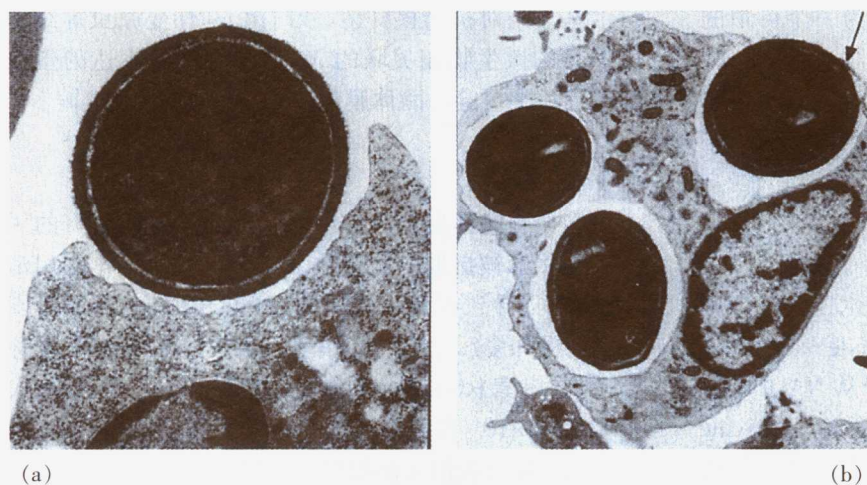


图 1.8 黏附和吞噬作用。(a)白色念珠菌被一个多形核白细胞(中性粒细胞)吞噬。对酵母细胞壁甘露聚糖的黏附引发白细胞包绕真菌。溶酶体的颗粒丰富而线粒体稀少(15 000 倍)。(b)白色念珠菌被一个单核细胞吞噬, 箭头所指可见一个吞噬小体已接近形成, 另外还有两个被完全摄取(5 000 倍)(收录此图得到 Dr H.Valdimarsson 许可)。

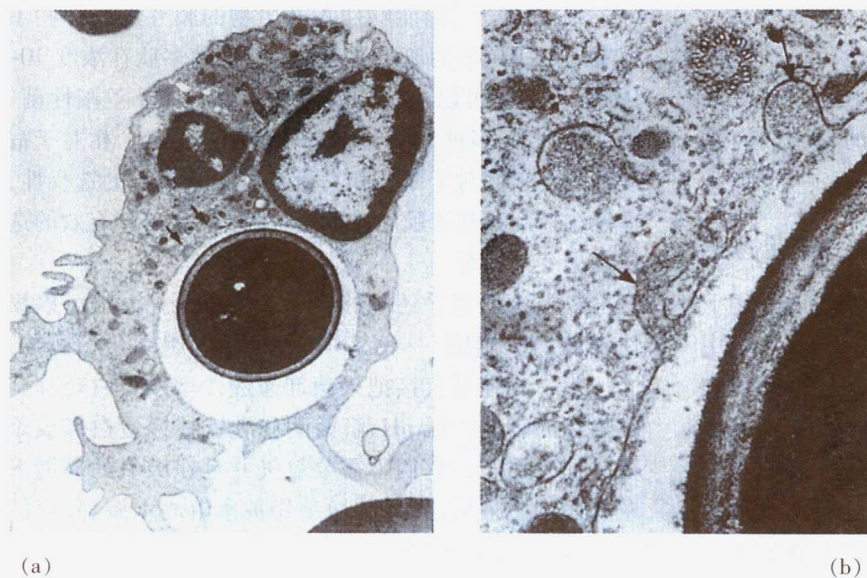


图 1.9 吞噬溶酶体的形成。(a)摄取白色念珠菌 30 min 后的中性粒细胞。细胞质已经部分脱颗粒, 两个溶酶体颗粒(箭头所指)正在与吞噬小体融合。两个细胞核非常明显($\times 5\,000$)。(b)把(a)放大更多倍, 正在融合的颗粒把内容物排入吞噬小泡(箭头所指)($\times 33\,000$)(收录此图得到 Dr H.Valdimarsson 许可)。

吞噬细胞要想发挥作用,必须做到:①找到微生物;②黏附微生物;③做出反应,通过细胞膜的活动吞噬微生物。有些细菌的确产生某些化学物质吸引白细胞,比如多肽甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸,这个过程称为**化学趋化性(chemotaxis)**。许多细菌能被黏附在吞噬细胞表面,还有许多自发地给出膜启动信号。但是,许多的微生物在不停地变异生成新品种,使黏附过程不发生或避免发出启动信号,从而“智胜”我们的防御机制。但我们在几百万年的演化过程中很轻易地解决了这个问题,方法就是发展补体系统(图 1.10c)。

补体促进吞噬作用

补体和它的激活

补体这名字是指 20 个蛋白的复合物,它们随着血液凝集、纤维溶解和激肽产生而形成血浆中那些诱发的酶系统的其中之一。这个系统对于受级联现象调节的刺激能够迅速产生反应,并且反应的强度一级一级扩增,上一个反应的产物催化下一个反应。

补体的一些组成成分用字母“C”后缀一个数字来表示。相对于在系列反应中的排位,这个数字更多的与补体成分的发现年代有关。数量最多并且最重要的补体是 C3,相对分子质量 195×10^3 ,血浆中浓度大约为 1.2 mg/mL。

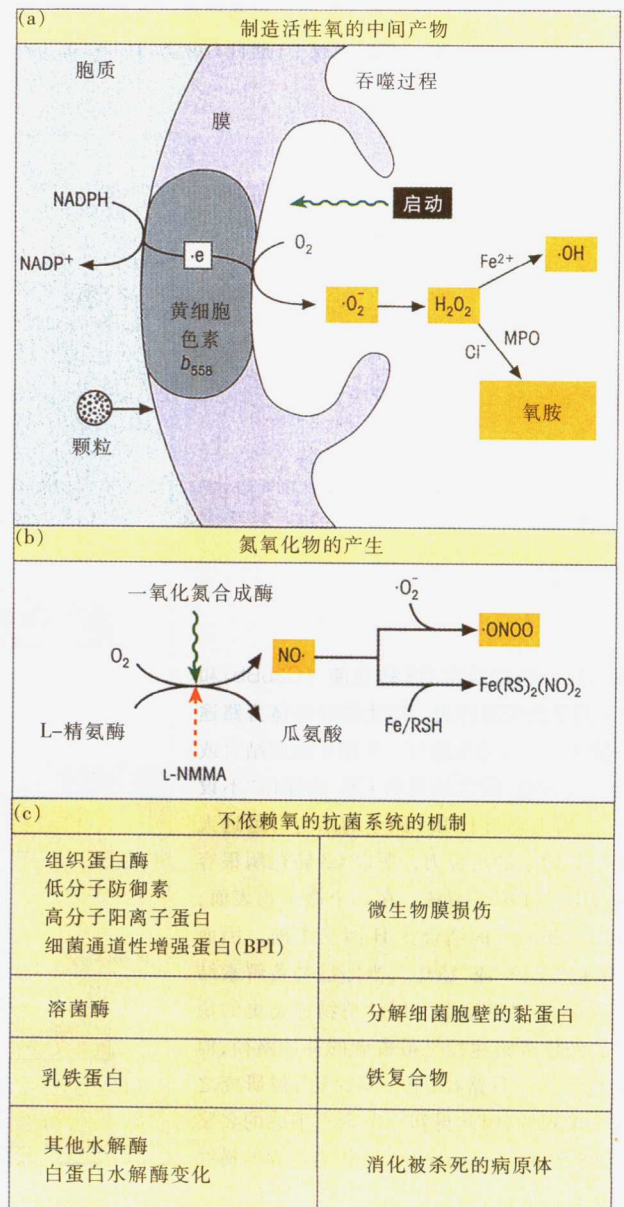
C3 进行缓慢、自发的裂解

正常情况下,C3 内的一个硫酯键通过与水的反应

或与一种痕量级的血浆蛋白水解酶反应而被缓慢、自发地激活(图 1.11),形成一个裂解出去的产物 C3b 或一个作用类似的分子 C3i 或 C3 (H₂O)。如果有 Mg²⁺,C3b 与另一个补体成分 B 因子形成复合物,随后被一个正常血浆酶裂解产生 C3bBb。注意,按传统说法,一个横线表示具有酶活性,而一个补体成分被裂解后,大的产物标为“b”而小的为“a”。

C3bBb 具有一个新的非常重要的酶活性:C3 转化酶(C3convertase),可以把 C3 裂解为 C3a 和 C3b。我们将简短地讨论一下与防御微生物有关的 C3 裂解的后果。但是正常情况下,一定要有某些机制把这个

图 1.10 吞噬细胞的杀菌机制。(a)制造活性氧的中间产物。电子从 NADPH 被细胞色素氧化酶转移到氧分子,形成图中所示的杀菌分子(深层了解——吞噬作用启动因子结合一个 G 蛋白连接的有 7 个跨膜区域的受体,激活一个细胞内的三磷酸腺苷结合蛋白。随后有一系列的酶被激活:磷酸肌醇-3 激酶,与进行趋化应答时细胞构架的重组有关;磷脂酶 C γ 2,通过激活蛋白激酶 C 调节导致溶酶体去颗粒和 p47phox 的磷酸化的反应,以及监察 NADPH 装配的 MEK 和 MAP 激酶系统(参考图 9.6)。三磷酸腺苷结合蛋白是由细胞色素 b₅₅₈ 组成,包括一个 p21 亚铁血红素蛋白连接 gp91 组成,其细胞内部分有 NADPH 和 FAD 的结合部位,靠氧化酶的活化作用而磷酸化的 p47 和 p67 从细胞质转移到这些结合部位)。(b)氮氧化物的产生。在结构上类似 NADPH 的酶能够被与精氨酸类似的 N-单甲基-L-精氨酸(L-NMMA)抑制。NO $\cdot$ 与过氧化物阴离子结合产生高毒性的过氧亚硝酸盐自由基·ONOO,经质子化作用产生·OH 和 NO₂ 分子。NO $\cdot$ 可以形成单核铁二硫醇二亚硝基化合物,导致铁消耗和几个酶的抑制。(c)不依赖氧的抗菌系统的机制。



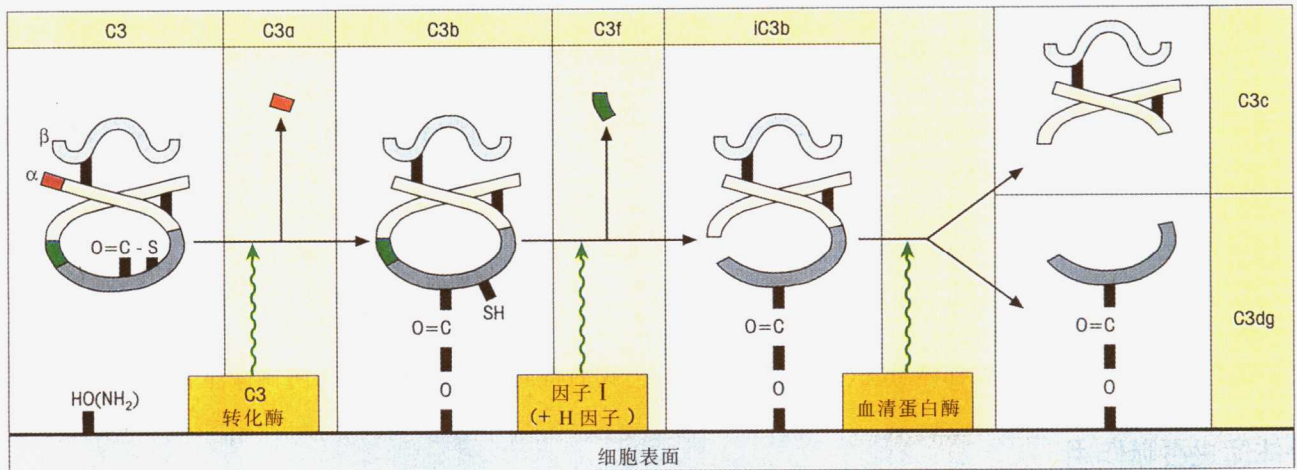


图 1.11 C3 转化酶裂解 C3 的结构基础通过暴露内部硫酯键, C3 在细胞表面与 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{NH}_2$ 结合, 进一步裂解留下更小的片段, C3dg 和 C3c, 附着在细胞膜上(选自 Law S. H. A. & Reid K. B. M. (1988) Complement, figure 2.4. IRL Press, Oxford.).

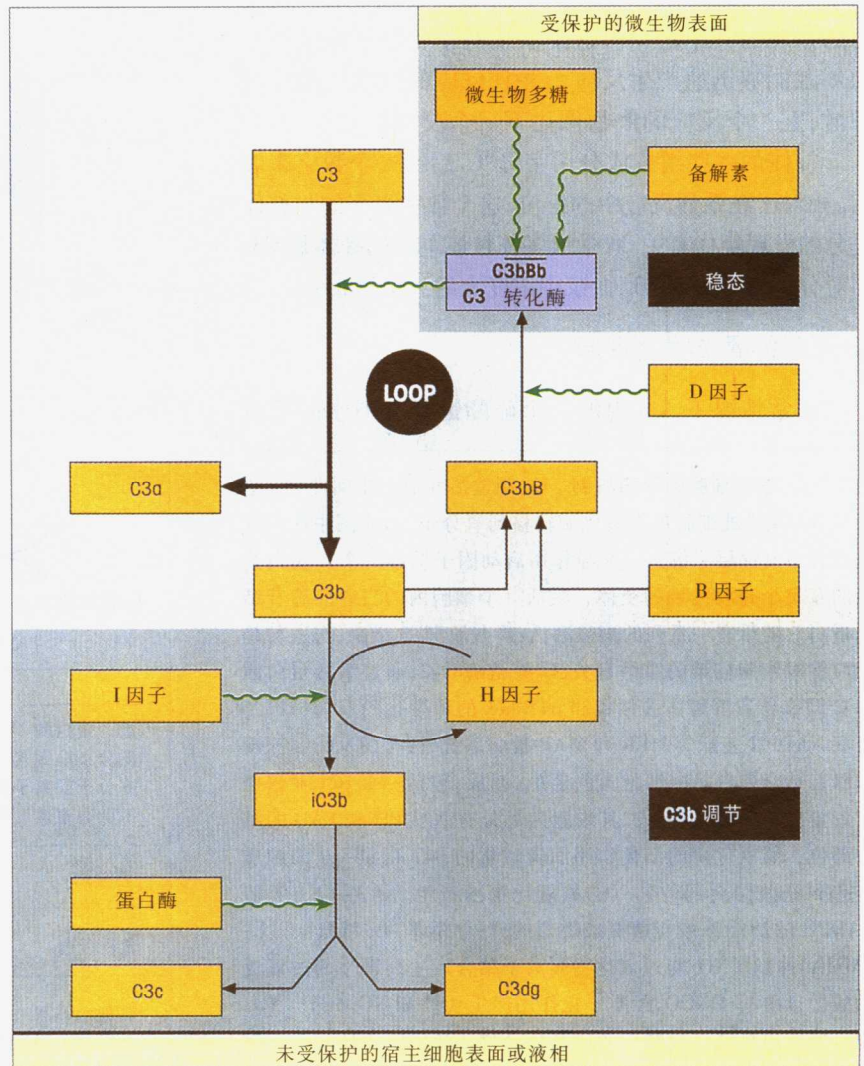


图 1.12 通过稳定 C3 转化酶 (C3bBb) 和 H、I 因子的控制作用, 微生物经补体旁途径被活化。当微生物与一个宿主细胞结合或在流动时期, 转化酶里的 C3b 被称作“不设防”, 因为它与 H 和 I 因子的结合力远远大于与 B 因子的结合力, 所以 C3 转化酶很容易被 H 和 I 因子裂解。在一个微生物表面, C3b 与 B 因子的结合比 H 因子牢固, 因而 C3b 被“保护”或“稳住”, 当随后与备解素结合, C3b 变得更稳定。用动植物种类史的说法, 补体旁途径是最古老的补体路径, 但它是在另一条路径(下一章讨论)被研究之后才发现的, 因此得到一个令人困惑的名字“旁路”(alternative)途径。补体名上面的横线表示它的活化。