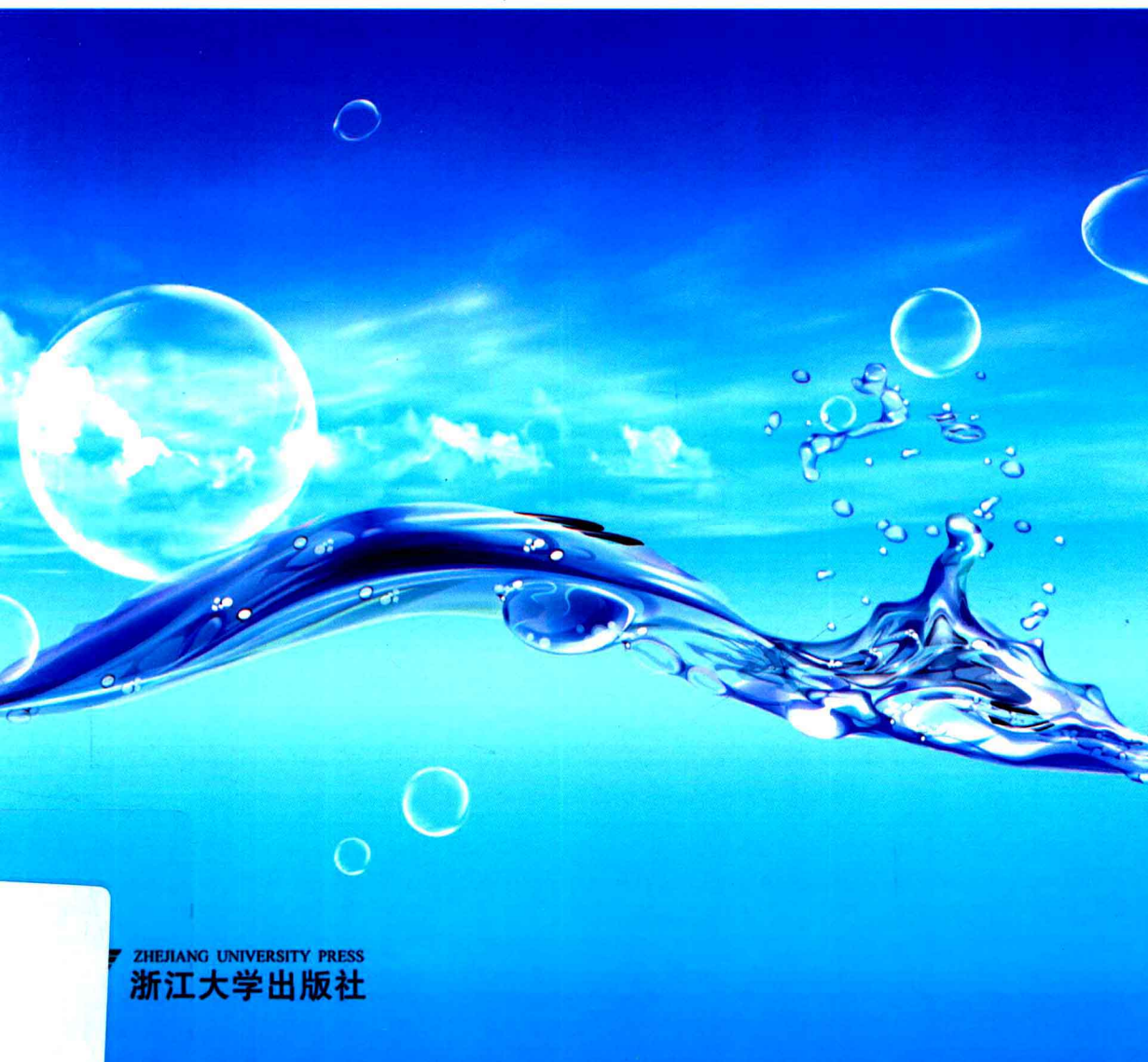


宁波市高校特色教材

M I A N Y I X U E Y U M I A N Y I Z H I J I

免疫学与免疫制剂

■ 主 编 钱国英 陈永富
副主编 汪财生



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

宁波市高校特色教材

免疫学与免疫制剂

主 编 钱国英 陈永富
副主编 汪财生



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

作者简介

钱国英:女,1961年7月出生,博士研究生,教授,浙江万里学院副校长

主讲课程:《营养学》《免疫学》《生物化学》

教育部本科教学评估专家、浙江省重中之重学科负责人、浙江省重大科技项目咨询专家、浙江大学与浙江理工大学硕士生导师,国务院特殊津贴获得者、全国高协教学研究与编写委员会委员、浙江省151人才培养工程第一层次培养对象、浙江省高校中青年学科带头人、浙江省重大科技项目评估专家、浙江省农业先进科技工作者。先后主持国家及省部级科研项目20多项,获浙江省科技进步二等奖2项,发表学术论文50余篇,发明专利6项,授权3项。先后主持教育部教改项目1项、省级教改项目5项、校级课程建设和教改项目5项,获国家教学成果奖1项、省教学成果奖2项、宁波市教学成果奖3项,出版专著和教材7本、教学研究论文6篇。

图书在版编目(CIP)数据

免疫学与免疫制剂 / 钱国英,陈永富主编. —杭州:

浙江大学出版社,2012.11

ISBN 978-7-308-10766-2

I. ①免… II. ①钱…②陈… III. ①免疫学—教材

②免疫佐剂—教材 IV. ①Q939.91

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第255241号

免疫学与免疫制剂

钱国英 陈永富 主编

责任编辑 周卫群

封面设计 刘依群

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路148号 邮政编码310007)

(网址:<http://www.zjupress.com>)

排版 杭州中大图文设计有限公司

印刷 富阳市育才印刷有限公司

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 18.5

字数 450千

版印次 2012年11月第1版 2012年11月第1次印刷

书号 ISBN 978-7-308-10766-2

定价 32.00元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话(0571)88925591

序

免疫学与免疫制剂是一门在生物技术与医学类专业中地位极其重要的专业基础课,与细胞生物学、细胞工程、基因工程、生物制药等课程有密切的关系,是传染病的诊断、防治、生物制品与制药、微生物检测与鉴别、细胞因子产品的研发与制备等重要的手段,具有多学科交叉、理论与技术先进性强、知识更新快、应用广泛的特点。近年来,随着生物技术研究手段更新速度的加快与生命科学研究的突飞猛进,促进了免疫学相关基础理论与临床医学研究的快速发展。

根据创新型国家发展战略的需要,高等院校必须进行全面的教育教学方法的改革,更加注重理论与实践的紧密结合,强调相关理论的应用能力训练,实现理论学习向探索未知知识的转变;实现学科专业素质培养向综合素质教育的转变;实现侧重获取知识的教育向增强创造性教育的转变;实现学生被动接受知识向主动合作性学习知识的观念转变。根据这样的教学目标,免疫学课程更适合于采用项目化形式的研究性教学方法,通过以问题的形式引导学生对理论知识的学习与思考;通过研究,以解决问题的方式拓展学习能力;通过实验训练与研究,引导研究技能的训练,并通过总结提升理论知识与深度。

教学方法表面看是一种程序、技巧,但背后往往是一系列的教育教学理念。教学方法的改革往往会带动了教学目标、课程体系、教学内容、教学评价、教学条件的全方位变革,是与人才培养方案与方式的同步、系统化、连锁式变革,最终会推动了人才培养模式的整体创新。同时,教学方法改革是一个涉及面广、受益面广,又非常艰巨的改革,不仅是教学本身的深入改革与完善,还包括管理机制创新等保障性改革的跟进,因此需长期持续的努力。但我们相信,随着越来越多的高校投入到研究式教学方法的改革与完善中,必然有助于我国人才培养模式的彻底改变。

基于此目标,本书集结了研究性教学与合作式学习的相关理论指导下的免疫学与免疫制剂实战策略,是一本面向普通高校生物类教师进行研究性教学改革的指导书,其理论基础与实践案例相结合的特点,对推动研究性教学改革的理论研究和实践探索的深入会有所帮助。

免疫学与免疫制剂课程以其深奥、抽象、难懂使初学者望而生畏,因而需要通过现实生活中的实例分析等引导性学习任务的设计,帮助学生学习与理解核心知识的内涵与应用方式,并关注本学科前沿的研究方向,需要通过研究性任务的驱动,帮助学生训练知识与技能应用能力,项目设计、实验能力、结果分析与评价能力等。教学目标中既

有理论学习的要求,又有技能训练的要求。课程紧密结合应用型人才培养目标,体现现代教育思想,以提高学生免疫学专业知识和学习应用能力为目标,加强教学内容的整合与优化,融理论教学和应用能力培养于一体,实现知识、能力与素质的全面发展。为此教材在编写时,设置了知识体系、课前思考、本章重点、教学目标、理解与思考、课外拓展、课程实验与研究、课程研讨、课后思考、课外阅读等栏目,为研究性教学方法的实施提供教学支撑。

本教材主要针对地方本科院校、创新性应用型人才培养目标而设计编写,可供其他理工科高等院校的生命科学、生物技术、生物工程等专业及农林院校的学生及相关领域的科技人员使用。

本书作为研究性教学方法改革的尝试性教材,我们力求使之具备学术性、实用性与可操作性。但是,由于主客观条件所限,限于我们的学识和水平,以及研究性教学方法改革的不断完善,肯定有不少需要缺点和错误,敬请各位同仁与同学提出宝贵意见,谢谢!

编者

2012年7月

前 言

欢迎大家进入免疫学与免疫制剂的学习!

当今世界,科学技术发展突飞猛进,新兴学科、交叉学科不断涌现,科技进步对经济社会的影响作用日益广泛和深刻。伴随着信息科技革命方兴未艾的浪潮,生命科学的发展正在展现出未可限量的前景。越来越多的人已经感到,一个生命科学的新纪元已经来临,基因工程、细胞工程、酶与发酵工程、组织工程、蛋白质工程、抗体工程、干细胞研究、克隆技术、转基因技术、纳米生物技术、高通量筛选技术等等,大大加快基因工程药物和疫苗的研制,以及推进对重大疾病新疗法的研究进程。生物技术在食品、环保、化工、能源等行业也有广阔的应用前景。

近年来,全球生物产业增长速度是世界经济平均增长率的近 10 倍。生物技术引领的新科技革命正在加速形成,生物科技的重大突破正在迅速孕育,将催生新的产业革命。据统计,2011 年全球药品市场将增长 5%—7%,达到 8800 亿美元,中国成为全球第三大医药市场,包括多功能干细胞、再生医学等在内的创新疗法和手段的应用等。生物制剂包括单抗、生物疫苗、基因工程蛋白、多肽药物、干细胞等细胞治疗产品等成为生物制剂成药企战略重点,2010 年全球最畅销、销售额达到 50 亿美元以上的 12 种药品中有 6 种是生物制剂,销售额超过 40 亿美元的 20 种药品中,有 8 种生物制剂。2010 年全球药品市场中生物制剂的份额超过 1400 亿美元,预计 2020 年生物制剂有望占全球药品销售收入的三分之一。生物制剂的发展潜力得到了国内外制药企业的一致认可。罗氏公司确定了生物制剂和小分子以及新技术共同发展的药物格局,2010 年,罗氏公司来自生物制剂的收入达到 69%,百时美施贵宝致力于下一代生物制药企业的转型,通过独特的“珍珠链”计划,策略性地收购中小型生物制剂公司,至 2011 年初,已经成功完成 11 项交易,公司在研的三分之一项目是生物制剂。目前中国已经有 200 多家企业开展生物制剂的研发与生产,近 120 种生物技术药物处于不同临床阶段。

历史经验证明,这一时期是发展中国家把握历史契机,发挥后发优势,实现跨越式发展的重要战略机遇期。这也正是我国生物产业发展的重要战略机遇期,为我国发挥后发优势、实现跨越发展提供了历史性机遇。中国政府高度重视生物产业发展。2009 年 6 月,国务院常务会议讨论并原则通过《促进生物产业加快发展的若干政策》。会议认为,必须抓住世界生物科技革命和产业革命的机遇,将生物产业培育成为我国高技术领域的支柱产业。以生物医药、生物农业、生物能源、生物制造和生物环保产业为重点,大力发展现代生物产业。; 2010 年 5 月 24 日,国务院正式批准实施的《长江三角洲地区区域规划》明确了长江三角洲地区发展的战略定位,加快生物医药产业的发展步伐,标志着我国生物产业已步入快速发展

期。2009 年国家发展改革委安排新增中央投资 4.42 亿元,支持生物医药、生物育种、生物医学工程高技术产业化专项以及国家生物产业基地公共服务条件建设专项的建设。此举可直接带动社会投资 40 亿元,对于促进高技术产业化、推动生物等战略性新兴产业的发展具有重要作用。其中的生物、生化制品与免疫学具有密切的关系。

免疫学与免疫制剂是一门内容十分广博、与多学科交叉、在整个生物技术专业课程体系中占有重要地位的专业基础课。生物制药的发展需要免疫学的基础和成果。如 2012 年 4 月,在《细胞》子刊 *Immunity* 期刊上发表来自澳大利亚沃尔特与伊丽莎—霍尔研究所研究成果,首次揭示树突细胞表明被称作 Clec9A (C-type lectin domain family 9A 能识别外源物机制,科学家能够利用 Clec9A 产生一种新类型的更加现代的疫苗,而且这种疫苗更加有效,但副作用更小。Clec9A 蛋白是当前已知的改善免疫应答的最好靶标之一。通过创建能够结合到 Clec9A 的疫苗,人们就能够诱导树突细胞认为它们遭遇到受损的细胞从而有助于对传染原发动免疫应答。2012 年 2 月,来自宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员在《癌症研究》(*Cancer Research*)上发表论文称他们开发了一种基于 T 细胞的个体化癌症治疗万能策略。这是研究人员第一次构建出一种用于生成适应性强的、遗传改造的 T 细胞的系统,根据个体患者肿瘤细胞表达的抗原来攻击特异性的肿瘤类型。这些科学发明与创造都需要免疫学基础。免疫学为传染病的诊断、防治、生物制品与制药、微生物检测与鉴别、细胞因子产品的研发等起到打基础、夯基石的作用。

免疫学与免疫制剂课程以其深奥、抽象、难懂使初学者望而生畏。在学习中,除了教师要运用比喻、拟人等修辞手法,以情景、案例等手段,把深奥的免疫学知识化解为浅显易懂的事例,起到“传道、授业、解惑”作用外,还需要同学们掌握正确的学习方法,培养自主学习能力,注重课外学习。建议(1)掌握免疫学学习的关键点——免疫学结构体系的特点。重点放在免疫学基础部分,着重掌握免疫的功能、免疫器官、免疫细胞、抗原、抗体、补体、细胞因子和粘附分子、主要组织相容性抗原、免疫应答等方面的基本概念、基本知识;再在此基础上深刻理解、融汇贯通。(2)记忆是基础,理解是关键,注意与实际相结合。从学科特点看,免疫学具有形态学和功能学相结合的特点,常以形态学为基础,但落脚在功能学上。在知识体系中既有形象、直观的内容,又有抽象、理念性的概念、特性。而形态结构是为功能服务的,学习中必须抓住功能这个“重中之重”。要注意运用所学的免疫学知识认识、理解实际问题,学以致用,以促进、加深对所学知识的认识和理解。(3)多看多练,深入思考与讨论,加强归纳总结、综合应用的训练,将前后的知识融会贯通。整个免疫学学习中,除了老师在有限的时间讲授基本的教学内容外,要求同学们在每一章节学习后,查阅有关资料,写出小论文,建立合作性学习小组,同学间彼此交流,启迪思维、纠正错误。安排一定的时间课堂讲解,增强同学们的自学能力、语言表达能力,提高 ppt 制作水平。

尽管免疫学与免疫制剂的学习有一定的难度,但这种难度也是一种挑战。只要我们掌握好免疫学结构体系的特点,抓住重点,努力做到理解基础上的记忆,勤学巧学,多思考、多讨论,融会贯通,就一定能掌握免疫学的基本概念、基本知识、基本理论。愿通过师生共同努力,认真学好免疫学,将免疫学知识应用于实践,更好地造福于人类!

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 基本概念	1
第二节 免疫学发展简史	4
第三节 免疫学在生命科学中的重要地位	11
第四节 教材基本轮廓	13
第二章 免疫系统	25
第一节 中枢免疫器官	28
第二节 外周免疫器官	31
第三节 免疫细胞	36
第三章 抗 原	54
第一节 决定免疫原性的条件	55
第二节 抗原特异性	56
第三节 抗原的分类及其医学意义	58
第四节 非特异性免疫刺激剂	61
第四章 免疫球蛋白	70
第一节 免疫球蛋白的结构	71
第二节 免疫球蛋白的生物学活性	74
第三节 各类免疫球蛋白的生物学活性	77
第四节 人工制备抗体	78
第五章 补体系统	90
第一节 概 述	91
第二节 补体系统的激活	92
第三节 补体受体	97
第四节 补体的功能及生物学意义	98

第六章 细胞因子	106
第一节 概 述.....	107
第二节 细胞因子种类.....	109
第三节 细胞因子的生物学活性.....	110
第四节 重组细胞因子类药物.....	112
第七章 主要组织相容性抗原	119
第一节 MHC 的基因组成及定位.....	121
第二节 MHC 的遗传特点.....	122
第三节 MHC 分子结构、分布与功能.....	124
第四节 HLA 与医学实践.....	127
第八章 白细胞分化抗原和黏附分子	133
第一节 白细胞分化抗原.....	134
第二节 黏附分子.....	138
第三节 其他免疫细胞膜分子.....	143
第九章 免疫应答	150
第一节 概 述.....	151
第二节 抗原递呈细胞.....	151
第三节 抗原递呈.....	155
第四节 APC 与 T 细胞的相互作用.....	158
第五节 B 细胞介导的体液免疫应答.....	163
第六节 T 细胞介导的细胞免疫应答.....	169
第十章 免疫学检测	178
第一节 检测抗原和抗体的体外试验.....	179
第二节 抗原-抗体反应的基本类型.....	181
第三节 检测淋巴细胞及其功能的体外试验.....	194
第四节 检测体液和细胞免疫功能的体内试验.....	200
第十一章 免疫防治	204
第一节 免疫预防.....	205
第二节 免疫治疗.....	211
第十二章 免疫制剂	217
第一节 免疫制剂的种类.....	217
第二节 常用的免疫制剂.....	218

附录:《免疫学》合作性学习教学规则	246
附件 1 《免疫学》学习研讨活动材料之一(组长填写)	249
附件 2 《免疫学》学习研讨活动材料之二(个人填写)	252
附件 3 《免疫学》学习研讨活动材料之三(记录员填写)	254
附件 4 《免疫学》学习研讨活动材料之四(小组发言人填写)	256
附件 5 《免疫学》学习研讨活动材料之五(指导老师填写)	257
附件 6 《免疫学》学习研讨活动材料之六(指导老师填写)	258
常用免疫学名词	260

第一章 绪 论

【知识体系】



【课前思考】

我们机体被各种病原体包围,机体中的细胞又不断癌变,每天有成千上万的细胞衰变死亡,但机体一般仍处于健康状态,为何?有外伤时,机体要化脓、发炎,而且仍有可能再次发炎,但得过某种传染病后一般不易再得同种传染病,为何?

【本章重点】

1. 免疫的基本概念、特性、功能;
2. 免疫的类型。

【教学目标】

1. 掌握免疫的基本概念、特性、功能、类型;
2. 熟悉免疫应答的类型;
3. 了解免疫学发展简史,免疫学在生命科学中的地位。

第一节 基本概念

对免疫的认识源于人类对传染性疾病的抵御能力。“免疫(immunity)”一词即源于拉丁文 *immunitas*,其本意是免除税赋和差役,引入医学领域则指免除瘟疫(传染病)。通过人们百余年的科学实践,已极大拓宽了对免疫的认识,现代免疫学将“免疫”的概念定义为:是机体识别“自己”与“非己”抗原、维持机体内外环境平衡的一种生理学反应。换言之,机体识

别非己抗原,对其产生免疫应答并清除之;正常机体对自身组织抗原成分则不产生免疫应答,即维持耐受。

一、免疫的基本特性

1. 识别自身和非自身。
2. 特异性:能识别非自身物质间的微小差异,如同分异构体、旋光性等。
3. 免疫记忆:有初次应答、再次应答。再次应答产生的抗体更多、更快,反应更强烈。如:传染病康复后或疫苗免疫后,能获得长期免疫力。

二、免疫的基本功能

免疫功能如同一把双刃剑,其对机体的影响具有双重性。正常情况下,免疫功能使机体内环境得以维持稳定,具有保护性作用;异常情况下,免疫功能可能导致某些病理过程的发生和发展。机体免疫系统通过对“自己”或“非己”物质的识别及应答(图 1-1),主要发挥如下三种功能:

1. 免疫防御(immune defence) 即抗感染免疫,主要指机体针对外来抗原(如微生物及其毒素)的免疫保护作用。在异常情况下,此类功能也可能对机体产生不利影响,表现为:若应答过强或持续时间过长,则在清除致病微生物的同时,也可能导致组织损伤和功能异常,即发生超敏反应;若应答过低或缺失,可发生免疫缺陷病。

2. 免疫自稳(immune homeostasis) 免疫细胞会把身体内的废物清除出体外,这些废物有敌人的尸体、老化死去的细胞、外来的杂质等,我们流出的汗与吐出的痰即属此类。该机制若发生异常,可能使机体对“自己”或“非己”抗原的应答出现紊乱,从而导致自身免疫病的发生。

3. 免疫监视(immune surveillance) 由于各种体内外因素的影响,正常个体的组织细胞不断发生畸变和突变。机体免疫系统可识别此类异常细胞并将其清除,此为免疫监视。若该功能发生异常,可能导致肿瘤的发生或持续的病毒感染(表 1-1)。

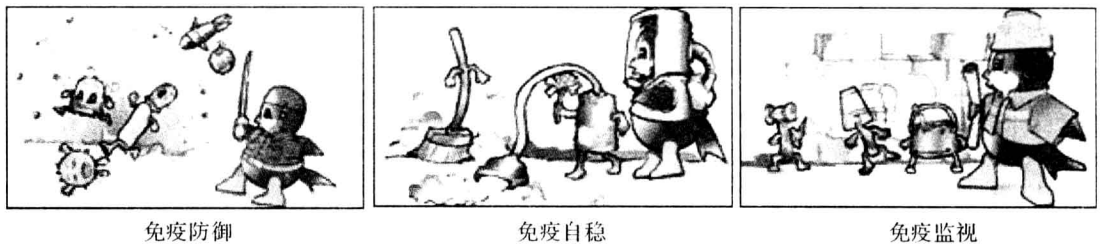


图 1-1 免疫的基本功能

表 1-1 免疫功能的正常与异常表现

功能	正常表现	异常表现
免疫防御	清除病原微生物(抗感染免疫)	过强:超敏反应 过弱:免疫缺陷病(慢性感染)
免疫稳定	对自身组织成分耐受(消除损伤或衰老细胞)	过强:自身免疫性疾病
免疫监视	清除突变或癌变细胞(抗肿瘤免疫)	过弱:肿瘤发生(病毒持续感染)

三、免疫的类型

机体的“免疫”可分为天然免疫和获得性免疫两类。

1. 天然免疫

天然免疫(innate immunity)即固有免疫,是机体抵御微生物侵袭的第一道防线。其特点是:个体出生时即具备,作用范围广,并非针对特定抗原,故亦称为非特异性免疫(nonspecific immunity)。此类免疫的主要机制为:皮肤、黏膜及其分泌的抑菌/杀菌物质的屏障效应;体内多种非特异性免疫效应细胞和效应分子的生物学作用。

2. 获得性免疫

获得性免疫(acquired immunity)即适应性(adaptive)免疫,乃个体接触特定抗原而产生,仅针对该特定抗原而发生反应,故亦称为特异性免疫(specific immunity)。此类免疫主要由能够特异性识别抗原的免疫细胞(即 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)所承担,其所产生的效应在机体抗感染和其他免疫学机制中发挥主导作用,天然免疫和获得性免疫的比较见表 1-2。特异性免疫应答的基本过程是:T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞特异性识别抗原并被活化,继而分化为效应细胞,最终介导细胞免疫或体液免疫效应(如清除病原体等)。

表 1-2 天然免疫和获得性免疫的比较

天然免疫(非特异性免疫)	获得性免疫(特异性免疫)
抗原非依赖性	抗原依赖性
立即达到最大反应	达到最大反应时间滞后(96 小时后)
无抗原特异性	抗原特异性
无免疫记忆	产生免疫记忆

四、特异性免疫应答的特点

特异性免疫应答(简称为免疫应答)是由抗原刺激机体免疫系统所致,包括抗原特异性淋巴细胞对抗原的识别、活化、增殖、分化及产生免疫效应的全过程。免疫应答具有如下特点:

1. 特异性

获得性免疫的特异性表现为:一方面,特定的免疫细胞克隆仅能识别特定抗原;另一方面,应答中所形成的效应细胞和效应分子(抗体)仅能与诱导其产生的特定抗原发生反应。

2. 记忆性

获得性免疫的记忆性表现为:参与特异性免疫的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞均具有保存抗原信息的功能。它们初次接触特定抗原并产生应答后,可形成特异性记忆细胞,以后再次接触相同抗原刺激时,可迅速被激活并大量扩增,产生更强的再次应答。获得性免疫的记忆性可由图 1-2 表示。

3. 耐受性

免疫细胞接受抗原刺激后,既可产生针对特定抗原的特异性应答,也可表现为针对特定抗原的特异性不应答,后者即为免疫耐受。机体对自身组织成分的耐受遭破坏或对致病抗原(如肿瘤抗原或病毒抗原)产生耐受,均可导致某些病理过程的发生。

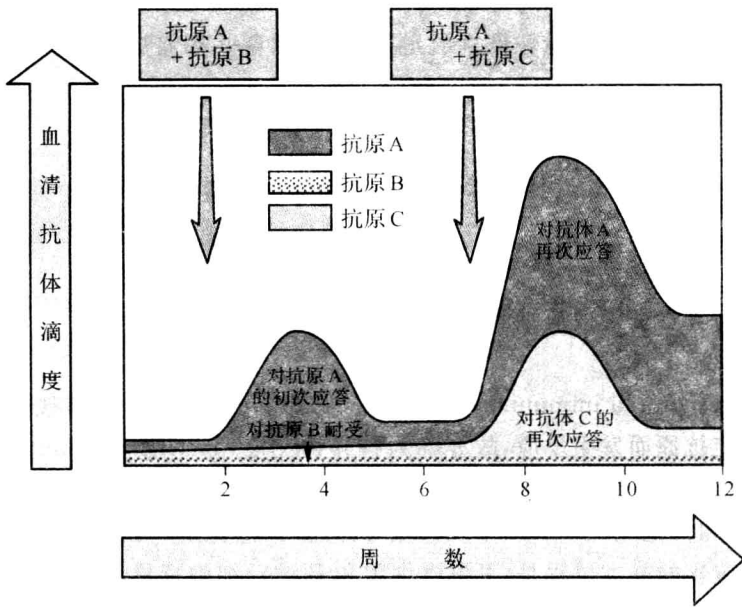


图 1-2 免疫应答的记忆性

第二节 免疫学发展简史

免疫学建立至今已有数百年历史,根据其特点可分为若干时期。

一、经验免疫学时期(17世纪~19世纪)

早在16~17世纪(明代)我国史书已有正式记载:将沾有疱浆的天花患者衣服给正常儿童穿戴,或将天花愈合后的局部痂皮磨碎成细粉,经鼻给正常儿童吸入,可预防天花。这种应用人痘苗预防疾病的医学实践,可视为人类认识机体免疫力的开端,也是我国传统医学对人类的伟大贡献。18世纪初,我国应用痘苗预防天花的方法传至国外,并为以后牛痘苗和减毒疫苗的发明提供了宝贵经验。至18世纪末,英国医生 Edward Jenner 首先观察到挤奶女工感染牛痘后不易患天花,继而通过人体实验确认接种牛痘苗可预防天花。他把接种牛痘称为“Vaccination”(拉丁文 Vacca 为牛),于1798年发表了相关论文。接种牛痘苗乃划时代的发明,为人类传染病的预防开创了人工免疫的先声(图 1-3)。在此阶段,人们对免疫学现象主要为感性认识,故称为经验免疫学时期。1978年世界卫生组织宣布人类消灭了天花。

二、经典免疫学时期(19世纪中叶~20世纪中叶)

自19世纪中叶始,L. Pasteur 等(图 1-4)先后发现多种病原菌,极大促进了疫苗的发展和和使用。人们开始尝试应用灭活及减毒的病原体制成多种疫苗,分别预防不同传染性疾。免疫学在此期的发展与微生物学密切相关,并成为微生物学的一个分支。此时,人们对“免疫”的认识已不仅限于单纯地观察人体现象,而是进入了科学实验时期。

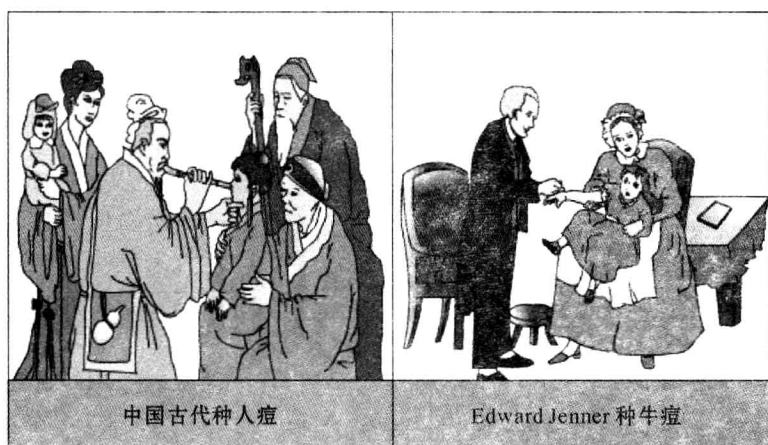


图 1-3 种牛痘

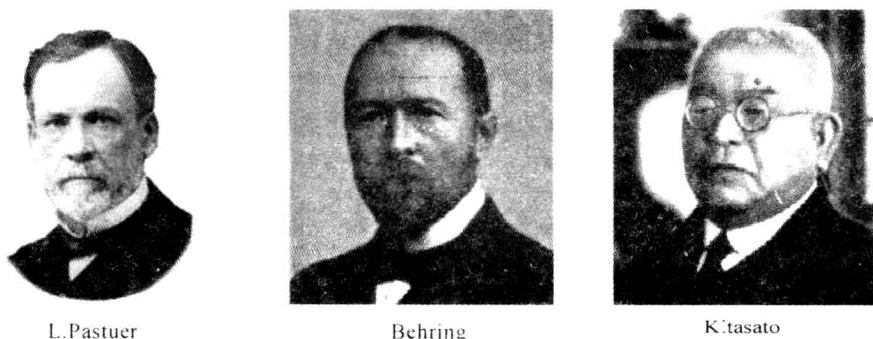


图 1-4 免疫学家

(一) 抗体的发现

德国学者 Behring 和日本学者 Kitasato(图 1-4)于 1890 年在 Koch 研究所应用白喉外毒素给动物免疫,发现在其血清中有一种能中和外毒素的物质,称为抗毒素。将这种免疫血清转移给正常动物也有中和外毒素的作用。这种被动免疫法很快应用于临床治疗。Behring 于 1891 年应用来自动物的免疫血清成功地治疗了一个白喉患者,这是第一个被动免疫治疗的病例。为此,他于 1902 年获得了诺贝尔医学奖。

20 世纪 30 年代, Tiselius 和 Kabat 用电泳鉴定,证明 Ab 是 γ -球蛋白。动物在免疫后,血清中 γ -球蛋白显著增高,此部分有 Ab 活性,从而可将 Ab 从血清中分离出来,Ab 主要存在于 γ -球蛋白。抗体是四肽链结构。1959 年,Porter 和 Edelman 对抗体结构进行研究证明是由四条对称的多肽链构成单体包括两条相同的分子量较大的重链和两条相同的分子量较小的轻链构成,如图 1-5 所示。

(二) 抗原的结构与抗原特异性

20 世纪初开始, Landsteiner 以芳香族有机化学分子耦联到蛋白质分子上免疫动物,研究芳香族分子的结构与活性基团的部位对产生的抗体特异性的影响,认识到决定抗原特异性的是很小的分子,它们的结构不同,使其抗原性不同。据此, Landsteiner 发现人红细胞表面表达的糖蛋白中,其末端寡糖特点决定了它的抗原性,从而发现了 ABO 血型(图 1-6),避



图 1-5 抗体的结构

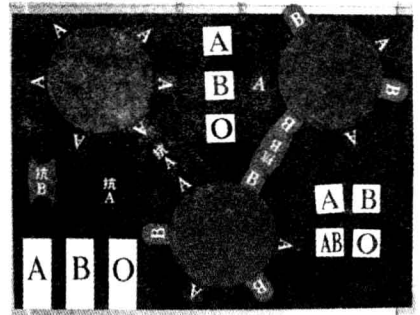


图 1-6 ABO 血型

避免了输血导致严重超敏反应的问题。

(三)超敏反应

早在 20 世纪初即发现:应用动物来源的 Ab 作临床治疗,能引起患者的血清病,严重者致休克。后来 von Pirquet 证明在结核病患者进行结核菌素的皮肤划痕试验,能致局部显著的病理改变(图 1-7)。他总结这类由免疫应答而致的疾病,称之为变态反应(allergy)。从而,揭示超敏的不适宜的免疫应答对机体有害的一面。

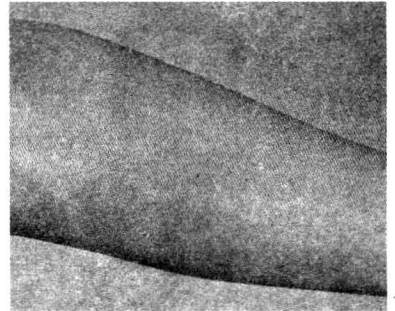


图 1-7 超敏反应

(四)免疫耐受的发现

1945 年,Owen 发现自异卵双生的两头小牛个体内有两种血型红细胞共存,称之为血型细胞镶嵌现象(图 1-8)。这种不同血型细胞在彼此体内互不引起免疫反应,他把这种现象称为天然耐受。

1953 年,Medawar 等进一步用实验证实了此一免疫耐受现象(图 1-9)。



图 1-8 血型细胞镶嵌现象

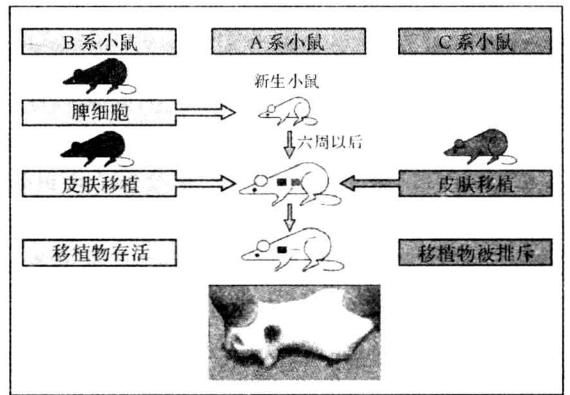


图 1-9 免疫耐受

(五)免疫应答机制的研究

关于机体免疫机制的研究和探讨,出现了两派学说:

1. 细胞免疫:俄国梅契尼可,发现白细胞有吞噬功能,能吞噬和清除各种病原微生物。
2. 体液免疫:德国欧立希,体液中产生的抗体,能清除各种病原微生物。

(六)1959年 Burnet 学说及其对免疫学发展的推动作用——克隆选择学说

F. M. Burnet 在前人的研究基础上于 1959 年提出了克隆选择学说(图 1-10),为免疫生物学发展奠定了理论基础,使免疫学超越了传统的抗感染免疫,从而开启了现代免疫学新阶段。迄今 50 余年来,人们从整体、器官、细胞、分子和基因水平探讨免疫系统的结构与功能,并阐明基本免疫学现象的本质及其机制,在涉及免疫学基础理论和实践应用的各领域展开了深入而系统的研究,并不断取得突破性进展,对生物学和医学发展产生了深刻影响。至今,免疫学已发展为覆盖面极广的前沿学科,并成为现代生物医学的支柱学科之一。

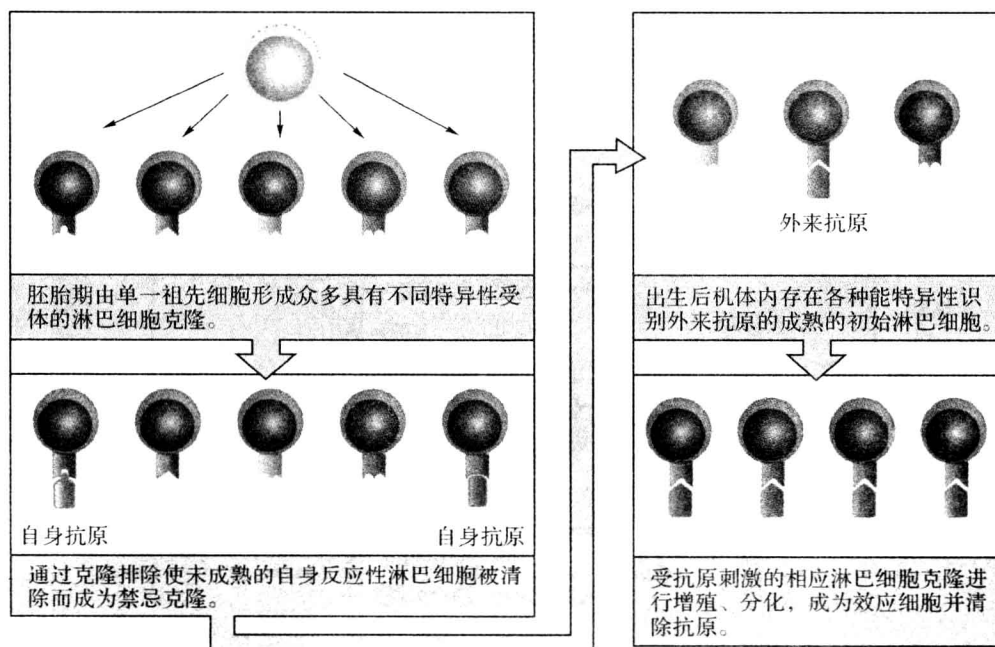


图 1-10 克隆选择学说示意图

克隆选择学说的要点有四点:

(1) 体内存在多种针对各种抗原的免疫细胞克隆,其表面有识别抗原的受体(一个克隆针对一种抗原)。

(2) 抗原进入机体内选择相应细胞克隆,使其活化、增殖、分化成抗体产生细胞或免疫效应细胞。

(3) 胚胎期,某一免疫细胞克隆接触相应的抗原,如自身成分,则被排除或处于抑制状态,称为禁忌克隆,不能对自身抗原产生免疫应答而形成自身耐受。

(4) 某些情况下,禁忌细胞株可以活化,对自身抗原发生免疫应答而形成自身免疫或自身免疫性疾病。

三、现代免疫学时期(20世纪中叶至今)

(一) 抗原识别受体多样性的产生

1978年,发现抗体基因重排是B细胞抗原识别受体多样性的原因(图 1-11)。

(二) 信号转导途径的发现

20世纪80年代,发现了T淋巴细胞识别抗原的MHC限制性;至90年代,发现T淋巴