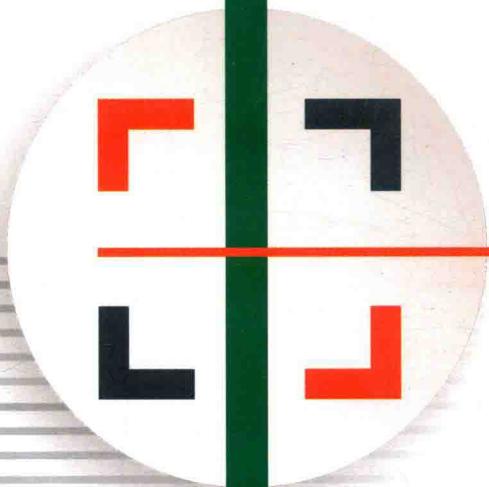




基于免疫进化的 算法及应用研究

*Jiyu Mianyi Jinhua de
Suanfa ji Yingyong Yanjiu*

张瑞瑞 陈春梅 / 著

张瑞瑞



西南财经大学出版社

四川省教育厅项目18ZB0460

*Jiyu Mianyi Jinhua de
Suanfa ji Yingyong Yanjiu*

基于免疫进化的 算法及应用研究

张瑞瑞 陈春梅 / 著



西南财经大学出版社

• 成都 •

图书在版编目(CIP)数据

基于免疫进化的算法及应用研究/张瑞瑞,陈春梅著. —成都:西南财经大学出版社,2018.4

ISBN 978-7-5504-3319-9

I. ①基… II. ①张…②陈… III. ①免疫学—应用—人工智能—研究
IV. ①TP18

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 314242 号

基于免疫进化的算法及应用研究

张瑞瑞 陈春梅 著

策划编辑:何春梅

责任编辑:廖韧

封面设计:墨创文化

责任印制:朱曼丽

出版发行	西南财经大学出版社(四川省成都市光华村街 55 号)
网 址	http://www.bookcj.com
电子邮件	bookcj@foxmail.com
邮政编码	610074
电 话	028-87353785 87352368
照 排	四川胜翔数码印务设计有限公司
印 刷	四川五洲彩印有限责任公司
成品尺寸	170mm × 240mm
印 张	15.75
字 数	302 千字
版 次	2018 年 4 月第 1 版
印 次	2018 年 4 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5504-3319-9
定 价	88.00 元

1. 版权所有,翻印必究。
2. 如有印刷、装订等差错,可向本社营销部调换。

目 录

1 绪论 / 1

1.1 引言 / 1

1.2 生物免疫系统 / 1

1.2.1 生物免疫系统的组成 / 3

1.2.2 生物免疫系统的层次结构 / 4

1.2.3 生物免疫系统的免疫机制 / 5

1.2.4 生物免疫系统的免疫理论 / 13

1.2.5 生物免疫系统的主要特征 / 14

1.3 人工免疫系统研究概况 / 15

1.3.1 人工免疫系统的主要算法 / 16

1.3.2 人工免疫系统的基本模型 / 20

1.3.3 人工免疫系统的应用 / 51

1.4 本书的研究内容与组织结构 / 53

参考文献 / 56

2 基于网格的实值否定选择算法 / 65

2.1 引言 / 65

2.2 RNSA 的基本定义 / 66

2.3 GB-RNSA 的实现 / 68

2.3.1 GB-RNSA 算法的基本思想 / 68

2.3.2 网格生成策略 / 70

2.3.3 非自体空间的覆盖率计算方法 / 73

2.3.4 候选检测器的过滤方法 / 74

2.3.5 时间复杂度分析 / 75

2.4 实验结果与分析 / 76

2.4.1	2D 综合数据集 /	77
2.4.2	UCI 数据集 /	78
2.5	本章小结 /	84
	参考文献 /	85
3	基于免疫的网络安全态势感知模型 /	88
3.1	引言 /	88
3.2	网络安全态势感知研究现状 /	93
3.3	基于免疫的网络安全态势感知模型框架 /	98
3.4	入侵检测 /	99
3.4.1	抗体和抗原 /	99
3.4.2	亲和力计算 /	100
3.4.3	血亲类和血亲类系 /	100
3.4.4	血亲类系的浓度计算 /	101
3.4.5	云模型建模 /	102
3.4.6	总体流程 /	103
3.5	态势评估 /	107
3.6	态势预测 /	109
3.7	实验结果与分析 /	111
3.7.1	实验环境和参数设置 /	111
3.7.2	检测率 TP 和误报率 FP 对比 /	112
3.7.3	攻击强度与安全态势对比 /	115
3.7.4	安全态势实际值与预测值对比 /	117
3.8	本章小结 /	117
	参考文献 /	118
4	基于免疫的云计算环境中虚拟机入侵检测技术研究 /	122
4.1	引言 /	122
4.1.1	云计算的概念及面临的安全问题 /	122
4.1.2	云计算环境中虚拟机系统安全研究现状 /	124
4.2	模型理论 /	126
4.2.1	架构描述 /	127
4.2.2	模型定义 /	128
4.2.3	危险信号的实现机制 /	130
4.2.4	信息监控的实现机制 /	132

4.2.5	免疫演化模型 /	133
4.3	模型性能分析 /	135
4.4	实验结果与分析 /	140
4.4.1	模型性能评估 /	140
4.4.2	检测率和误报率比较 /	143
4.5	本章小结 /	145
	参考文献 /	146
5	基于免疫网络的优化算法研究 /	149
5.1	优化问题的研究现状 /	149
5.1.1	最优化问题 /	149
5.1.2	优化算法 /	151
5.1.3	聚类问题 /	153
5.1.4	聚类算法 /	154
5.2	免疫网络理论研究 /	155
5.2.1	Jerne 独特型免疫网络 /	155
5.2.2	aiNet 网络模型 /	157
5.2.3	RLAIS 网络模型 /	160
5.2.4	opt-aiNet 优化算法 /	162
5.3	基于免疫网络的优化算法研究 /	164
5.3.1	流程描述 /	164
5.3.2	算子描述 /	165
5.3.3	特点分析 /	170
5.3.4	收敛性分析 /	171
5.3.5	进化机制分析 /	175
5.3.6	性能测试 /	186
5.4	本章小结 /	193
	参考文献 /	193
6	基于免疫网络的优化算法的改进研究 /	197
6.1	引言 /	197
6.2	一种基于危险理论的免疫网络优化算法 /	197
6.2.1	流程描述 /	198
6.2.2	优化策略 /	200
6.2.3	算法特点 /	206

6.2.4	算法收敛性分析 /	207
6.2.5	算法计算复杂度分析 /	208
6.2.6	算法鲁棒性分析 /	208
6.2.7	仿真结果与分析 /	211
6.3	一种基于危险理论的动态函数优化算法 /	216
6.3.1	动态环境的基本概念 /	216
6.3.2	动态优化算法的研究 /	216
6.3.3	流程描述 /	218
6.3.4	优化策略 /	219
6.3.5	仿真结果与分析 /	220
6.4	本章小结 /	227
	参考文献 /	227
7	基于免疫网络的增量聚类算法研究 /	230
7.1	引言 /	230
7.2	一种基于流形距离的人工免疫增量数据聚类算法 /	231
7.2.1	流形距离 /	231
7.2.2	人工免疫响应模型 /	232
7.2.3	算法描述 /	234
7.2.4	基于流形距离的簇选择 /	234
7.2.5	基于流形距离的簇生成 /	235
7.2.6	基于流形距离的簇更新 /	236
7.2.7	算法的计算复杂度分析 /	237
7.3	仿真结果与分析 /	237
7.3.1	数据集及算法参数 /	237
7.3.2	人工数据集测试结果 /	239
7.3.3	UCI 数据集测试结果 /	242
7.4	本章小结 /	243
	参考文献 /	243
8	总结与展望 /	246
8.1	工作总结 /	246
8.2	进一步的研究工作 /	248

1 绪论

1.1 引言

对人类以及自然界生物的研究一直是科学家感兴趣的领域和关注的焦点，科学家在该领域已进行了大量研究。人们已经从各种生物角度开创了不同的学科来研究自然界生物系统，其中的一个重要系统就是关于生物信息的处理系统，很多研究者开始在工程领域应用生物信息处理系统的工作原理。生物信息处理系统包括神经网络、内分泌系统、基因遗传和免疫系统。关于神经网络和基因遗传的研究已经比较成熟，而关于免疫和内分泌系统的研究还处于初始阶段。生物免疫系统（Biological immune system, BIS）是一种具有高度分布式特点的生物处理系统，具有记忆、自学习、自组织、自适应等特点。近年来，大量的研究者开始借鉴 BIS 机制来处理工程上的问题。

1.2 生物免疫系统

免疫学起源于中世纪人们对天花（Smallpox）的免疫问题的探索与研究。我国古代医师在医治天花这种传染性疾病的长期实践中发现，将天花脓疱结痂制备的粉末吹入正常人的鼻孔可以预防天花，这是世界上最早的原始疫苗方法。18 世纪末，英国乡村医生 Edward Jenner 从挤奶人多患牛痘（Cowpox）而不患天花的现象中得到启发，将牛痘脓疱液接种给健康男孩，待反应消退之后，再用相同的方法接种天花，这个男孩不再患上天花。1798 年，Jenner 发表了他的开创性的牛痘疫苗报告，即詹纳牛痘疫苗接种法（Jennerian Vaccination）。尽管 Jenner 为战胜天花做出了不朽的贡献，但是由于当时微生

物学尚未发展起来，在此后的一个世纪内，免疫学一直停留在这种原始的依靠经验的状态，并未得到理论上的升华。

19 世纪后期，微生物学的诞生为免疫学的形成奠定了理论基础。免疫学诞生的重要标志为法国微生物学家 Louis Pasteur 于 1880 年对鸡霍乱 (*Pasreurella aviseptica*, Cholera) 的预防免疫问题的报道。俄国动物学家 Elie Metchnikoff 于 1883 年发现了白细胞吞噬作用，并且提出了相应的细胞免疫 (Cellular immunity) 学说。Von Behring 等人于 1890 年将非致病剂量白喉细菌培养液的过滤液注射到动物体内，获得的动物抗血清具有中和毒素的功能，这种抗血清即抗毒素 (Antitoxin)。他因为在白喉和破伤风抗毒素作用及抗毒素血清治疗方面的贡献而获得 1901 年诺贝尔生理学或医学奖，成为在免疫学领域获得诺贝尔奖的第一人。1894 年，RFJ. Pfeiffer 和 JJBV. Bordet 从血清中分离出一类不同于抗体的成分，这种成分对细菌具有破坏作用，称为补体 (Complement)，该发现支持了体液免疫 (Humoral immunity) 学说。1897 年，P. Ehrlich 发表了对抗原抗体反应的定量研究成果，为免疫化学和血清学做出了重要的贡献。由于 P. Ehrlich 提出抗体形成的侧链学说和 Elie Metchnikoff 提出免疫吞噬的免疫细胞学说，两人共获 1908 年的诺贝尔医学奖。随后，P. Ehrlich 的侧链学说和 20 世纪初 A. Wright 发现的调理素为细胞免疫和体液免疫这两种学派的统一提供了有力的理论依据。1901 年，“免疫学”一词首先出现在 *Index Medicus* 中。1916 年，*Journal of Immunology* 创刊，免疫学作为一门学科才正式被人们所承认。1948 年，病毒学家 Burnet 和 Fenner 认为自体就是在机体发育到一定时期时已经适应了抗原，并且机体对其具有耐受性。Medawer 于 1953 年进一步验证了 Burnet-Fenner 理论，并称这种现象为获得性免疫耐受 (Acquired immunological tolerance)。自 20 世纪 50 年代后，遗传学、细胞学和分子生物学等生命科学的发展推动了免疫学的迅速发展。免疫学在近代的发展主要有三个方向，即体液免疫、细胞免疫和分子免疫。对于体液免疫，针对抗体形成理论，Jerne 于 1955 年提出了“自然选择理论”；1957 年，Burnet 在自然选择理论的推动下提出了“克隆选择理论”，并且指出抗体作为一种受体自然存在于细胞表面上；Jerne 于 1974 年提出了“免疫网络理论”，并指出了免疫系统内部调节的独典型 (Idiotype) 和抗独典型 (Anti-idiotype)，该理论是克隆选择理论的重要补充和发展。1980 年，Tonegawa 对免疫球蛋白基因重排的证实，为免疫球蛋白多样性的遗传控制找到了科学依据。上述这些研究成果表明：分子免疫学已经成为现代免疫学的一个重要分支。在细胞免疫和分子免疫方面，1962 年，Tood 和 Miller 证实了早期切除胸腺将导致机体丧

失产生抗体和免疫移植排斥的能力，揭开了胸腺和胸腺细胞是具有重要免疫功能的免疫组织和细胞的秘密。1974 年 Doherty 和 Zinkernagel 指出 T 细胞抗原受体 (TCR) 对抗原的识别受到主要组织相容性复合体 (MHC) 的限制。进入 20 世纪 80 年代后，随着单克隆抗体技术的出现，已发现的细胞表面上具有免疫功能的分子越来越多，其中包括整合素、受体、配体等蛋白分子，这些分子在免疫应答反应中起着识别、黏附和信号转导等非常重要的免疫作用。1986 年，第 6 届国际免疫学大会确定将白细胞分泌的一些有介导效应的可溶性蛋白分子称为白细胞介素 (Interleukin, IL)，目前已列入 IL 编号的白细胞介素有 24 种 (IL1~IL24)。近十年来，免疫学特别是分子免疫学得到了突飞猛进的发展。免疫学包括的主要内容有：抗原提呈 (Antigen presentation)、免疫应答成熟 (Maturation of the immune response)、免疫调节 (Immunoregulation)、免疫记忆 (Immune memory)、DNA 疫苗 (DNA bacterin)、自身免疫性疾病 (Autoimmune diseases)、细胞凋亡 (Apoptosis)、细胞裂解 (Cytokines) 和细胞间发生信号 (Intercellular signaling) 等。

1.2.1 生物免疫系统的组成

生物免疫系统是在地球漫长的生命演化史中，生物体为了自我保护而进化出的复杂自适应系统，主要由免疫细胞、免疫分子、免疫组织和器官组成。

抗原 (Antigen) 是一类能诱导免疫系统发生免疫应答，并能与免疫应答的产物 (抗体或效应细胞) 发生特异性结合的物质。抗原并不是免疫系统的一部分，在有机大分子中，大多数抗原是蛋白质。抗原具有抗原性，抗原性包括免疫原性与反应原性两个方面的含义。在机体内抗原分为由自身细胞组成的“自体”抗原和外源性的“非自体”抗原。生物免疫系统的主要功能就是准确识别并消灭有害的非自体抗原 (病原体)，从而保护机体的健康。

免疫细胞是指所有参与免疫或与免疫应答有关的细胞，它在免疫应答过程中起着核心作用，是人体内数量较多的细胞群。有两大类免疫细胞：一类是单核吞噬细胞，该类细胞是主要的抗原提呈细胞；另一类为淋巴细胞，包括 T 淋巴细胞 (简称为 T 细胞) 和 B 淋巴细胞 (简称为 B 细胞)，其中 T 细胞在胸腺 (Thymus) 内发育成熟，B 细胞在骨髓 (Bone marrow) 内发育成熟。T 细胞按功能又可分为辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th)、调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Tr) 以及毒性 T 细胞 (T cytotoxic cell)。其中 Th 细胞和 Tr 细胞的作用十分关键，Th 细胞能激活免疫响应，而 Tr 细胞则可以抑制免疫响应。这两种细胞相辅相成，共同维持机体的免疫平衡。

免疫分子主要包括抗体、补体和细胞因子。抗体是B淋巴细胞受到抗原刺激后所分泌的一种蛋白质分子，抗体可与抗原特异结合，从而中和具有毒性的抗原分子，使之失去毒性作用。另外，抗体结合抗原后形成的复合物容易被吞噬细胞吞噬清除。补体是存在于血清及组织液中的一组具有酶活性的球蛋白，具有辅助特异性抗体介导的溶菌作用，它是抗体发挥溶细胞作用的必要补充条件。细胞因子指主要由免疫细胞分泌的、能调节细胞功能的小分子多肽，细胞因子对于细胞间相互作用、细胞的生长和分化有重要调节作用。

免疫器官是指分布在人体各处的淋巴器官和淋巴组织，它们用来完成各种免疫防卫功能。按照功能的不同，淋巴器官分为中枢淋巴器官和外周淋巴器官。中枢淋巴器官包括骨髓和胸腺，具有生成免疫细胞的功能；外周淋巴器官包括淋巴结、脾、盲肠及扁桃体等，是成熟免疫细胞执行免疫应答功能的场所，其中淋巴结也是淋巴细胞执行适应性免疫应答的重要场所。

1.2.2 生物免疫系统的层次结构

生物免疫系统的结构是多层次的，主要由物理屏障、生理屏障、固有免疫系统和适应性免疫系统组成。

物理屏障主要指皮肤和黏膜。皮肤表面有一层较厚的致密的角化层，可以阻挡病原体的侵入；皮肤组织里的汗腺和皮脂腺对病原体和细菌具有抑制和杀灭作用。黏膜覆盖在呼吸道、消化道和泌尿生殖道等的内部，它可以分泌酸液和溶菌酶等物质，起到杀菌的作用；黏膜的表面有纤毛运动，它可以阻挡部分飞沫和尘埃，也能限制病原体的侵入。

生理屏障主要指含有破坏性酶的液体，包括唾液、汗液、眼泪和胃酸等，这些液体的温度和pH值一般不适宜于某些病原体的生存。

固有免疫系统又称为先天免疫系统或非特异性免疫系统，主要由吞噬细胞和巨噬细胞构成。这些细胞广泛分布在血液、肝脏、肺泡、脾脏、骨髓和神经细胞中。它们一直监视着入侵的病菌，一旦发现有病原体侵入机体，吞噬细胞就迅速地靠近病原体，先将其吞入细胞内，再释放出溶解酶溶解和消化病原体。近年的研究发现，固有免疫系统在免疫应答中所起的作用十分关键。

适应性免疫系统又称为后天免疫系统或特异性免疫系统，主要由淋巴细胞(T细胞和B细胞)构成，是免疫系统的最后一道防线，能通过后天学习特异性的识别以清除有害抗原，而且识别有害抗原的淋巴细胞会以记忆细胞的方式长期存活下来，使得再次遭遇相同或相似抗原时，能更快地将其清除。适应性免疫系统具有非遗传性、特异性、非实时性和记忆性等特征。

1.2.3 生物免疫系统的免疫机制

1.2.3.1 免疫识别

免疫系统识别病原体（有害抗原）的能力是发挥免疫功能的重要前提，识别的物质基础是存在于淋巴细胞（T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞）膜表面的受体，它们能识别并能与一切大分子抗原物质的抗原决定基结合。淋巴细胞对抗原的识别具有特异性，只能识别结构上相似的一类抗原。如图 1.1 所示，每个淋巴细胞表面只表达一种受体（Receptor），受体与抗原表面的抗原决定基在结构上越互补，两者之间亲和力越高。

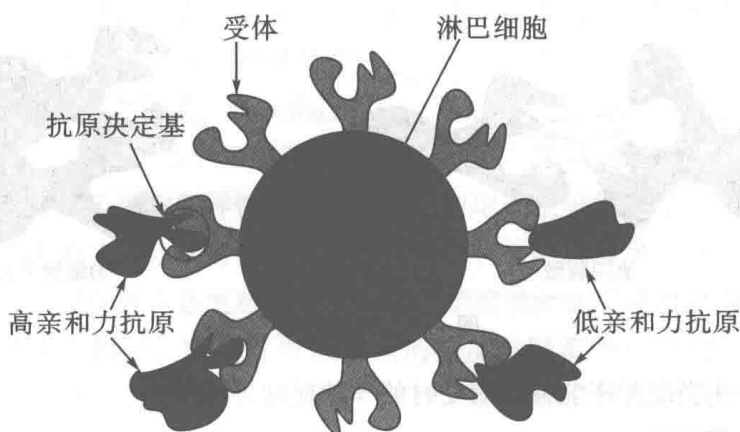


图 1.1 淋巴细胞和抗原之间的识别

1.2.3.2 免疫耐受

所谓免疫耐受，是指免疫活性细胞对抗原性物质所表现出的一种特异性无应答状态。在正常情况下，机体对自身组织抗原是耐受的，不袭击自体细胞或分子，这种现象为自体耐受。一旦自体耐受被破坏，将导致自体免疫性疾病。

耐受分为中枢耐受和外围耐受。

在中枢耐受中，T 细胞及 B 细胞分别在胸腺及骨髓微环境中发育，在发育中进行否定选择。如果未成熟细胞因结合自体而激活，则将被清除，即克隆删除（Clonal deletion），最终形成耐受。中枢耐受净化指令系统中未成熟的淋巴细胞，对抵御自体免疫疾病至关重要。

然而，在外围非淋巴组织合成的抗原在主要淋巴器官中不会扩散太多，因此，对于不在主要淋巴器官中的淋巴细胞，就要求外围耐受。在外围，T 细胞和 B 细胞能达到不同程度的耐受，以克隆无能或不活化状态存在，或者发生凋亡而被克隆清除。外围耐受有较高的动态性和柔韧性，而且经常可逆。由于绝

大多数组织的特异性抗原浓度太低，不足以活化相应的 T 细胞及 B 细胞。当抗原浓度适宜时，自身反应性 T 细胞与 MHC-I 复合物接触，产生第一信号，如没有辅助 T 细胞 Th 的协同刺激，即没有第二信号，将导致细胞死亡。Th 细胞协同刺激实现 B 细胞外围耐受如图 1.2 所示。

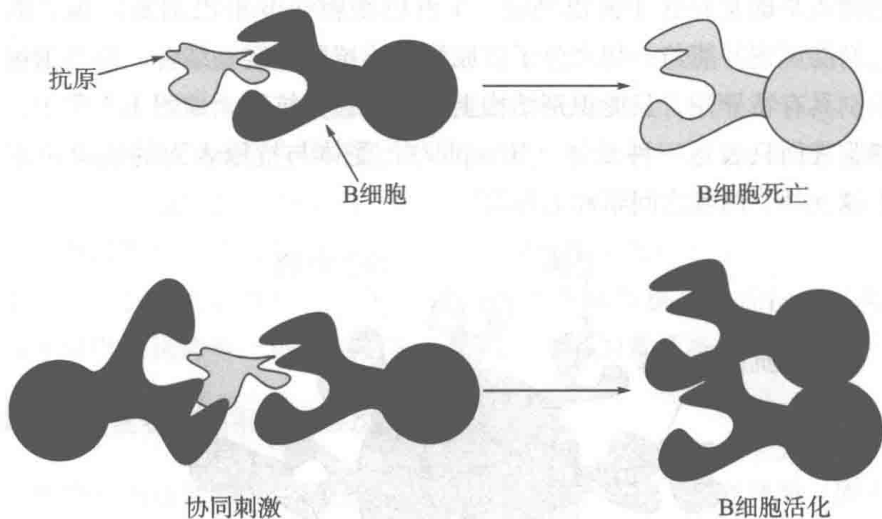


图 1.2 协同刺激

下面讲述当细胞不能自体耐受时的 3 种处理方法。

(1) 克隆删除

由于细胞的高频变异，随机产生的 T 细胞及 B 细胞受体可能与自体结合，而这些有害细胞必须与其他有益的淋巴细胞区别开来。在 T 细胞识别因自体限制而被 MHC 分子提呈为抗原片段时，为了保持自体耐受，必须经历两种方法的选择。一个未成熟 T 细胞抗原受体基因在胸腺中重组后，能被自体 MHC 分子识别的将生存下来，否则就在胸腺中死去，这就是第一种方法——肯定选择算法。另外，自体缩氨酸与 MHC 缩氨酸结合的特异 T 细胞将被克隆删除，即第二种方法——否定选择算法。在 T 细胞成熟期间，均有可能存在克隆删除，在胸腺中产生的 T 细胞超过 95% 后将凋亡，最终被克隆删除。同样，B 细胞从未成熟到成熟期间，自体结合的甚至只具有较低亲和力作用的细胞都将被克隆删除。

(2) 克隆无能

最初，耐受被认为只是在淋巴器官中与自体结合的细胞被删除，更进一步的研究表明，维持耐受是一个更复杂的过程。“无能”最初是用于描述没有发挥作用的 B 细胞，它们在免疫系统没有被激活，很少增生扩散，遇到抗原时

基本不分泌抗体，很少产生应答。无能的 B 细胞生命期较短，缺乏辅助 T 细胞的协同刺激导致 B 细胞无能，在辅助 T 细胞的帮助下，B 细胞将被激活，这个过程是可逆的。

T 细胞也同样存在无能情况。只有 TCR（信号 1）对 T 细胞的刺激而没有信号 2 的协同刺激，T 细胞将不产生应答；在信号 2 的系统刺激下，信号 1 将激活 T 细胞。这些沉积的 T 细胞将不能产生自分泌因子，在遇到抗原和协同刺激配合体时不能增生扩散。同样，T 细胞的无能也是可逆的。

(3) 受体编辑

最初研究表明，B 细胞在骨髓中通过受体编辑以一种新的方式产生耐受，改变了可变区域基因，也就改变了 B 细胞表面免疫球蛋白的特异性。受体编辑在维持 B 细胞的自体耐受中有重要作用。

T 细胞在胸腺中形成，在成熟过程中，基因片段重组产生两条链构成 T 细胞受体（TCR）。虽然单个 T 细胞受体总是一样的，但是在胸腺中，T 细胞群体是一个无限的 T 细胞特异性指令系统。T 细胞产生中枢耐受时（见图 1.3），受体与抗原决定基结合紧密，以致攻击自己时将被克隆删除。当 T 细胞离开胸腺，只是相对安全而不是绝对安全，一些 T 细胞受体在下面两种情况下可能与自体抗原结合：第一，它们表现出很高的浓度，以至于与“弱”受体结合；第二，它们在胸腺中没有遇见某些自体抗原，但可能在特殊组织中遇到。T 细胞外围耐受将避免此类情况的发生。

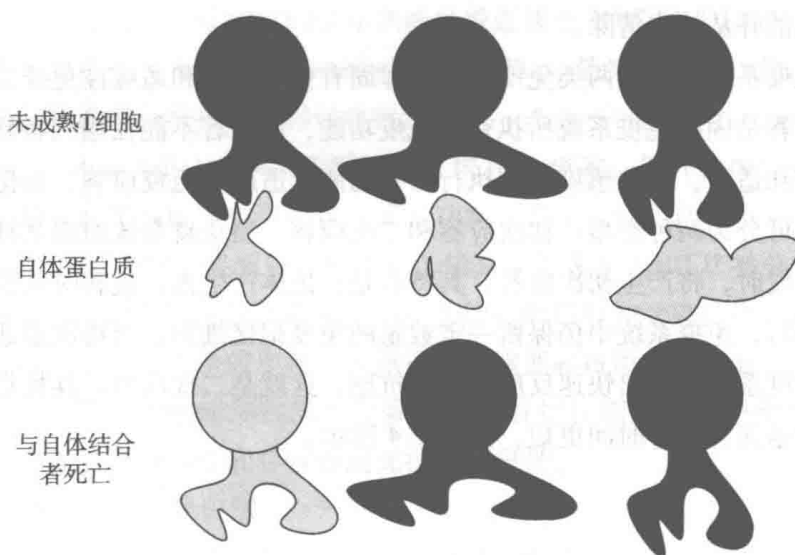


图 1.3 T 细胞在胸腺中通过克隆删除实现中枢耐受

B 细胞在骨髓中形成和成熟, 如果没有辅助 T 细胞的帮助, B 细胞不能识别大多数抗原, B 细胞耐受将不是很强烈。但是在中枢耐受时, 如果任何细胞产生的受体 (BCR) 能与自体结合, 该细胞就将经历一个受体编辑过程。它们被重新放进基因片段池, 对其受体的轻链和重链进行编码, 试图生成一个没有威胁的新受体, 如果失败将自杀, 即细胞凋亡。B 细胞在外围耐受中, 主要在辅助 T 细胞的帮助下完成细胞活化。

在细胞发展过程中, 两种主要的对立功能作用于免疫系统。第一种产生足够的、多样的免疫受体以识别变化广泛的外部抗原, 第二种必须避免对自体产生应答。在正常情况下, 早期时个别自体抗原有可能产生自体结合, 但通过相应克隆后将变为耐受, 阻止对自体抗原的应答和引起自体免疫。

1.2.3.3 免疫应答

免疫应答是指生物机体接受抗原刺激后, 免疫活性细胞和分子对抗原的识别, 以及自身的活化、增殖、分化和产生免疫效应的过程。免疫应答通常被划分为识别、分化和效应三个阶段, 其中识别阶段涉及吞噬细胞等辅助性细胞对病原体的抗原提呈以及 T 细胞和 B 细胞表面上抗原受体对抗原的识别; 在分化阶段, 一旦 T 细胞和 B 细胞识别抗原后, 细胞将进行增殖和分化, 其中一小部分活化的 T 细胞和 B 细胞将停止增殖与分化并转变为相应的记忆细胞, 当再次遇到同类抗原时能够迅速增殖与分化; 在免疫效应阶段, 免疫效应细胞和分子将抗原灭活并从体内清除。

在免疫系统中存在两类免疫应答, 即固有免疫应答和适应性免疫应答。固有免疫应答是固有免疫系统所执行的免疫功能, 该应答不能在遇到特异性病原体时改变和适应, 其在感染早期执行防御功能。适应性免疫应答, 根据抗原刺激顺序, 可分为两种类型: 初次应答和二次应答。当免疫系统遭遇某种病原体第一次入侵时, 将产生初次应答, 其特点是: 抗体产生慢, 应答时间长; 而在初次应答后, 免疫系统中仍保留一定数量的免疫记忆细胞, 当再次遭遇相似异物时, 免疫系统能做出快速反应并反击抗原, 这就是二次应答, 其特点是: 抗体产生更迅速, 应答时间更短, 如图 1.4 所示。

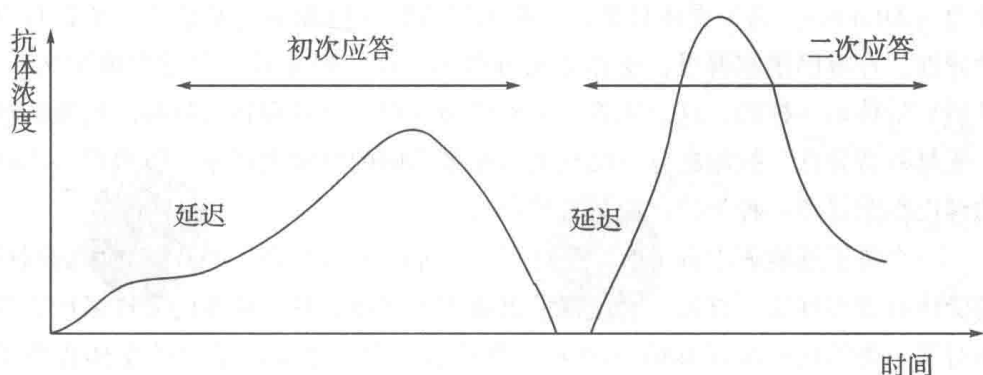


图 1.4 免疫应答

以下详细介绍免疫应答的相关阶段。

(1) 抗原提呈

抗原进入机体后，机体进行抗原处理（Antigen processing），即将天然抗原转变成可被 Th 细胞识别的过程，这一过程包括抗原变性、降解和修饰等。例如，细菌在吞噬体内被溶菌酶消化降解，机体将有效的抗原肽段加以整理修饰，并将其与 MHC II 类分子相连接，然后转运到细胞膜上。

抗原提呈（Antigen presentation）是向辅助性 T 细胞展示抗原和 MHC II 类分子的复合物，并使之与 T 细胞受体（TCR）结合的过程。这个过程是几乎所有的淋巴细胞活化的必需步骤。

抗原提呈之前，经处理后的抗原肽段已经连接在 MHC 分子顶端的槽中。

抗原提呈细胞（Antigen presenting cells, APC）是指能捕获、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。它主要包括树突状细胞（Dendritic cells）、单核吞噬细胞系统和 B 细胞。另外，内皮细胞、上皮细胞和激活的 T 细胞等也可以执行提呈功能。其中，树突状细胞是抗原提呈能力最强的 APC 细胞，具有以下特点：①能高水平表达 MHC II 类分子；②可表达参与抗原摄取和转运的特殊膜受体；③能有效摄取和处理抗原，然后迁移到 T 细胞区；④抗原提呈效率高。抗原提呈细胞捕获抗原的方式有很多种，如吞噬作用（对同种细胞或细菌等大型颗粒）和吞饮作用（对病毒等微小颗粒或大分子）等。这种吞噬和吞饮作用无抗原特异性。

(2) 免疫系统特异识别

抗原被提呈后，将发生免疫系统特异识别。免疫细胞表面的受体和抗原或缩氨酸表面的抗原决定基产生化学结合。受体和抗原决定基都是复杂的含有电荷的三维结构，二者的结构和电荷越互补，就越有可能结合，结合强度即亲

和力 (Affinity)。因为受体只能和一些相似结构的抗原决定基结合，所以具有特异性。在淋巴细胞群里，受体结构可以不一样，但是对一个淋巴细胞来说，其所有受体是一样的，这意味着一个淋巴细胞对一个具有相似抗原决定基的独特集具有特异性。抗原在分子结构上有很多不同的抗原决定基，以致许多不同的淋巴细胞对单一种类的抗原具有特异性。

一个淋巴细胞表面有 105 个受体可与抗原决定基结合，拥有如此多的同样的受体有很多好处。首先，它使得淋巴细胞可以通过基于频率的采样来评估受体对某一类的抗原决定基的亲合力：随着亲和力的增强，结合的受体也将增加。被结合的受体数可以被认为是一个受体与一个抗原决定基结构之间的亲合力。其次，拥有多数受体的另一个好处是允许淋巴细胞估计其周围抗原决定基的数目：越多的受体结合，其周围的抗原越多。最后，对免疫应答来讲，单特异性是基本的，因为如果淋巴细胞不是单特异的，对某一类的抗原的反应将引起对其他无关的抗原决定基的应答。

淋巴细胞的免疫功能受到亲和力的强烈影响：只有被结合的受体数超过一定的阈值时，淋巴细胞才被激活。如此激活方式使淋巴细胞拥有概括检测功能：单个淋巴细胞从结构上检测相类似抗原决定基。如果把所有抗原决定基结构空间看作是一个模型集，那么一个淋巴细胞能检测模型集的部分子集。因此，对每个抗原决定基模型，没有必要都有一个不同的淋巴细胞来覆盖所有可能的抗原决定基模型空间。记忆细胞比其他淋巴细胞有更低的激活阈值，因此只需结合较少的受体就可以被激活。

淋巴细胞中适应免疫应答的主要细胞为 B 细胞和 T 细胞，其受体能识别一个抗原的不同特征。B 细胞受体或抗体与出现在抗原分子的抗原决定基相互作用，如图 1.5 所示。T 细胞受体只与细胞表面的分子相互作用，如图 1.6 所示。

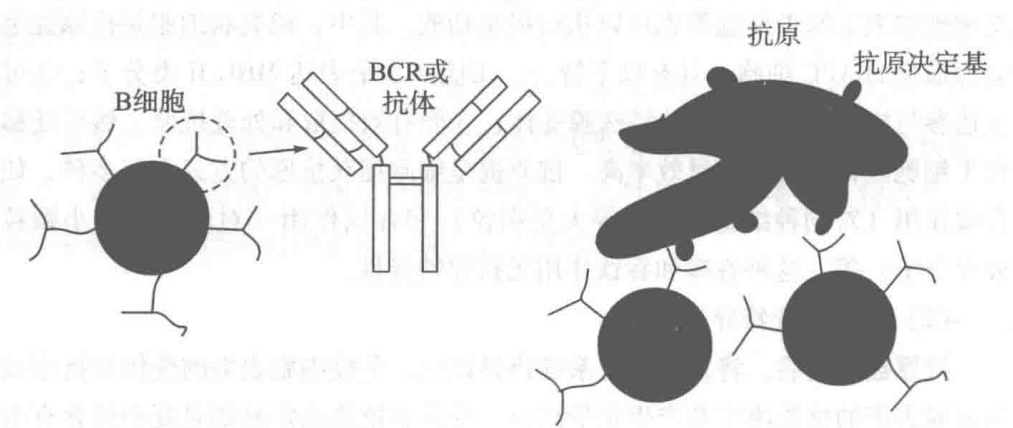


图 1.5 B 细胞的模式识别