

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

医学免疫学

学习指导及习题集

主 编 余 平 曹雪涛

MEDICAL
ELITE EDUCATION

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等类专业用

医学免疫学 学习指导及习题集

主 编 余 平 曹雪涛

编 者 (按姓氏笔画为序)

王芙艳 中南大学湘雅医学院

王 洁 中南大学湘雅医学院

王 勇 中南大学湘雅医学院

王嘉宁 山东大学医学院

田志刚 中国科技大学生命科学学院

孙 纳 中国科技大学生命科学学院

曲 波 上海交通大学医学院

许桂莲 第三军医大学

李 瑜 中南大学湘雅医学院

余 平 中南大学湘雅医学院

吴玉章 第三军医大学

张志仁 第三军医大学

张利宁 山东大学医学院

沈 南 上海交通大学医学院

金 容 北京大学医学部

赵婷婷 第三军医大学

倪 兵 第三军医大学

徐 薇 苏州大学医学部

曹雪涛 中国医学科学院 北京协和
医学院

黎 明 中南大学湘雅医学院

霍 治 中南大学湘雅医学院

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

医学免疫学学习指导及习题集 / 余平, 曹雪涛主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2016
ISBN 978-7-117-22660-8

I. ①医… II. ①余… ②曹… III. ①医学 - 免疫学 -
医学院校 - 教学参考资料 IV. ①R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 102962 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

医学免疫学学习指导及习题集

主 编: 余 平 曹雪涛

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市博文印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19

字 数: 486 千字

版 次: 2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22660-8/R · 22661

定 价: 42.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

医学免疫学是生物医学领域中一门基础性、前沿性的学科,具有理论体系完整,技术应用广而且实用性大,与其他基础医学、临床医学学科广泛交叉和渗透的特点。掌握机体免疫系统的结构和功能、免疫应答的规律、免疫功能异常所致病理过程和疾病的机制,对于进一步学习医学课程有重要意义。《医学免疫学》(第3版)(曹雪涛教授,何维教授主编)是全国高等医药教材建设研究会和卫计委规划教材,为使教师和学生便于讲授和学习新教材中抽象难懂的免疫学新概念、新理论,培养学生的自学能力,我们受《医学免疫学》第3版教材编委会的委托,编写了这本《医学免疫学学习指导及习题集》。

本书包括学习指导与习题集两大部分。第一部分为学习目标和内容精要,是在广泛征求医学院校同行专家和教师意见的基础上,以八年制临床医学专业为主要授课对象而编写的。各院校可根据不同专业和具体情况参考使用。第二部分为习题集和参考答案,题型包括选择题(A₁型题、A₂型题和B₁型题)、名词解释和问答题,并按教材的顺序进行编排,每章后面附有参考答案。这些不同类型的习题在训练学生掌握知识的广度和深度上有不同的作用,基本涵盖了教材中要求学生所应掌握的基本概念、基本知识,并要求学生能综合分析和灵活运用所学知识。参考答案部分对试题进行了较为详细的解析,有助于学生更好的理解教材内容。

本书不仅可作为基础、临床、预防、口腔医学类专业等八年制学生学习的参考书,也可作为研究生、进修生和住院医师资格考试的复习资料。

本书在编写过程中,得到《医学免疫学》第3版教材编委会的大力支持和帮助,在此一并致谢。

由于编写者水平有限,编写时间紧,书中定有错误和疏漏之处,恳请广大师生在使用过程中提出宝贵的意见和建议。

余 平 曹雪涛
2016年3月

目 录

第一部分 医学免疫学学习指导

一、学习指导	1
二、学习目标和内容精要	3
第一章 医学免疫学概述	3
第二章 免疫学发展史	5
第三章 抗原	7
第四章 免疫球蛋白	10
第五章 补体	12
第六章 细胞因子	15
第七章 白细胞分化抗原和黏附分子	16
第八章 主要组织相容性复合体及其编码分子	17
第九章 固有免疫	20
第十章 抗原的加工与提呈	23
第十一章 T细胞及其介导的细胞免疫应答	26
第十二章 B细胞及其介导的体液免疫应答	29
第十三章 免疫调节	33
第十四章 免疫耐受	35
第十五章 黏膜免疫	37
第十六章 超敏反应	39
第十七章 自身免疫性疾病	41
第十八章 免疫缺陷病	44
第十九章 肿瘤免疫	47
第二十章 移植免疫	50
第二十一章 感染免疫	52
第二十二章 免疫学检测技术	56
第二十三章 免疫治疗	58
第二十四章 免疫预防	60

第二部分 习题集和参考答案

第一章 医学免疫学概述	63
第二章 免疫学发展史	74

第一部分 医学免疫学学习指导

一、学习指导

(一) 课程性质

免疫学是当今生命科学领域发展最快的前沿学科之一,现代免疫学的基础理论和实验技术已经渗透到生物医学研究的各个领域。20世纪80年代以来,免疫学取得了一系列突破性成果(包括免疫应答过程中的信号转导、基因调控、宏观的神经-内分泌-免疫调节网络学说的建立等),为研究肿瘤、感染性疾病、自身免疫相关疾病、移植、免疫缺陷病的机制和相关疾病的诊断、治疗和预防提供了新思路、新方法。免疫学的理论和技术已经作为一种研究工具,支持和促进其他学科的发展。医学免疫学是研究人体免疫系统的结构和功能的科学,阐明免疫系统识别抗原后发生免疫应答及其清除抗原的规律,探讨免疫功能异常所致病理过程和疾病的机制。该课程是与其他基础医学、临床医学学科广泛交叉和渗透的前沿学科,是医学院校的重要主干课程之一。

(二) 课程目标

学生通过学习医学免疫学课程,应达到以下课程目标:

1. 掌握免疫学的基本概念和免疫系统的组成及功能,理解和掌握免疫应答的规律,了解相关领域的研究热点和发展趋势。
2. 初步运用医学免疫学知识解释某些相关疾病的发病机制,制定防治措施。
3. 初步掌握医学免疫学的基本技能和基本操作,并逐步具备辨正思维能力和分析问题、解决问题的能力,养成严谨求实的科学态度和工作作风。

(三) 课程内容和要求

本学习指导以曹雪涛教授、何维教授主编的卫生部规划教材《医学免疫学》(第3版)为依据编写而成,各院校可根据具体情况,参照本学习指导组织教学。

“学习目标”分为“掌握”、“熟悉”、“了解”三个层次,前两个层次主要是基本知识和基本理论,后一层次作一般知识性了解。“掌握”内容要求学生深刻理解,并能举一反三,融会贯通;“熟悉”内容要求学生在理解的基础上加以记忆;“了解”内容要求学生基本理解。

“内容精要”是在学习目标的基础上对教学内容的组织,并对教材内容作适当取舍,未写进学习目标的教材内容,各校可根据专业特点对学生作不同的要求。

(四) 学习指导的应用范围和使用方法

1. 本学习指导适用于八年制基础、临床、预防、口腔医学类专业。
2. 教师可参考本学习指导组织教学,讲清重点,解析难点,改进教学方法,加强实验课教学,注重培养学生的实验操作能力和创新能力。教学方法采用讲授、讨论、实验、演示、自学和

辅导等多种形式,尽量采用多媒体教学、网络教学等现代教育技术手段,充分调动学生的学习积极性和主动性。注意免疫学的新进展,适时引进新的教学内容。要不断改革考核手段和方法,可通过课堂讨论、提问、平时测验、实验操作、实验报告、考试情况等综合评价学生的学习成绩。

3. 学生可按学习目标要求,全面系统掌握本学科基本理论和基本知识,为学习其他基础医学和临床医学课程奠定基础,并能将所学的免疫学知识用于临床诊断、预防和治疗实践中。

4. 教学学时:本课程总计72学时,其中理论教学52学时,实验教学20学时,各院校可根据具体情况,在此基础上加以增减,或调整前后顺序,以期达到最佳效果。

学时分配表

序号	课程内容	参考学时
1	医学免疫学概述	2
2	免疫学发展史	2
3	抗原	2
4	免疫球蛋白	3
5	补体	2
6	细胞因子	2
7	白细胞分化抗原和黏附分子	2
8	主要组织相容性复合体及其编码分子	3
9	固有免疫	3
10	抗原的加工与提呈	2
11	T细胞及其介导的细胞免疫应答	2
12	B细胞及其介导的体液免疫应答	2
13	免疫调节	2
14	免疫耐受	2
15	黏膜免疫	2
16	超敏反应	3
17	自身免疫性疾病	2
18	免疫缺陷病	2
19	肿瘤免疫	2
20	移植免疫	2
21	感染免疫	2
22	免疫学检测技术	2
23	免疫治疗	2
24	免疫预防	2
	实验教学	20

二、学习目标和内容精要

第一章 医学免疫学概述

学习目标

1. 掌握 免疫系统的组成及功能。
2. 熟悉 固有免疫和适应性免疫应答的特点。
3. 了解 免疫本质; 免疫细胞和免疫分子的功能; 免疫应答的规律; 免疫学发展趋势; 免疫病理。

内容精要

1. 免疫本质和免疫功能

(1) 免疫的本质特征是识别“自我”和“非我”。判断一种抗原对机体的免疫系统是“自我”的抗原还是“非我”的抗原的标准并不是这种抗原是否来自于机体自身,而是机体在发育的早期,免疫系统是否接触过这种抗原。“自我”的成分不会引起免疫应答,导致免疫耐受;“非我”的成分会引起免疫系统的攻击,导致免疫应答。

(2) 免疫系统具有免疫防御、免疫监视和免疫自稳三大功能。免疫防御的对象是外源的病原微生物,包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等;免疫监视的对象主要是体内突变的肿瘤细胞;免疫自稳的对象主要是机体内衰老、坏死、凋亡的细胞和免疫复合物等。

2. 固有免疫和适应性免疫应答

(1) 固有免疫应答是宿主抵御病原微生物入侵的第一道防线,并启动和参与适应性免疫应答。

(2) 适应性免疫是机体获得性、抗原特异性、抗病原微生物感染的高效防御机制。特异性免疫具有特异性、多样性、记忆性、特化作用、自我限制和自我耐受的特性。

3. 免疫组织与器官

(1) 中枢免疫器官包括骨髓和胸腺,骨髓是所有免疫细胞的发源地和B细胞发育、分化和成熟的场所,胸腺则是T细胞发育、分化和成熟的场所。

(2) 外周免疫组织包括包膜化淋巴器官(脾脏和淋巴结)和非包膜化弥散性的淋巴组织(黏膜相关淋巴组织和皮肤免疫系统)。脾是对血源抗原产生免疫应答的主要场所和B细胞的主要定居地;淋巴结是免疫应答发生的主要场所和T细胞的主要定居地;黏膜免疫系统是局部免疫应答发生部位;皮肤免疫系统担负启动免疫应答的作用;肝脏是一特殊的免疫耐受器官。

4. 免疫细胞和免疫分子

(1) 固有免疫细胞包括中性粒细胞、单核巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细

胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、NKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、B1细胞和固有淋巴细胞。中性粒细胞吞噬和杀灭细菌,参与急性炎症反应;单核巨噬细胞吞噬病原微生物和内化抗原,发挥吞噬杀菌和抗原加工提呈的双重作用;嗜酸性粒细胞可抗寄生虫感染和调节I型超敏反应;嗜碱性粒细胞和肥大细胞参与I型超敏反应;自然杀伤细胞是抗感染和抗肿瘤免疫的第一道天然防线;抗原提呈细胞启动特异性T细胞免疫;血小板参与免疫应答。

(2) 特异性免疫细胞包括T淋巴细胞和B淋巴细胞。B细胞介导体液免疫应答。B细胞识别抗原后,细胞发生活化,导致细胞分裂增殖,分化成为浆细胞,合成并分泌可溶性免疫球蛋白(Ig),即抗体,在体液中发挥结合和清除抗原的作用。T细胞介导细胞免疫。 $\alpha\beta$ T细胞可特异性识别由APC加工、并由其表面MHC分子提呈的抗原多肽(表位)。T细胞识别抗原后,细胞发生活化,导致细胞分裂增殖,分化成为效应T细胞,可通过分泌细胞因子和细胞毒作用发挥效应。 $CD8^+$ T细胞通过细胞毒作用特异性杀伤病毒等胞内感染病原体所感染的靶细胞和体内突变的细胞。 $CD4^+$ T细胞主要合成和分泌细胞因子,对免疫应答起辅助和调节作用。 T_h 根据不同的功能可以进一步分为 T_h1 、 T_h2 、 T_h17 、 T_h9 和 T_{fh} 等亚型。 T_h1 细胞主要分泌 γ 干扰素($IFN-\gamma$),主要辅助细胞免疫,比如辅助单核巨噬细胞杀灭细胞内病原体、辅助 $CD8^+$ T细胞的功能; T_h2 细胞分泌IL-4、IL-5和IL-13,主要辅助体液免疫,辅助B细胞增殖、分化和产生抗体。 T_h17 细胞主要分泌IL-17,与自身免疫病的发生关系密切。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)具有下调免疫应答的免疫抑制功能,重要表型为 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 。

(3) 免疫分子是介导免疫应答发生与发展的重要基础。抗原识别是特异性免疫应答的基础;抗体与抗原结合产生继发效应;补体介导和促进炎症反应;细胞因子是协调免疫细胞功能行为的信息“语言”;白细胞分化抗原是免疫细胞的“身份标志”。

5. 免疫应答与免疫病理

(1) 适应性免疫应答是由抗原诱导的具有抗原特异性的免疫功能反应。所有免疫应答均由对抗原特异性的识别所启动,该种识别导致特异性识别抗原的淋巴细胞的活化。活化实质代表了抗原特异性的淋巴细胞发生细胞增殖和功能性分化,活化的结果是产生了免疫效应,最终将抗原彻底清除。其后,免疫系统又回复到自身稳定的基础状态。因此,免疫学家将免疫应答分为抗原识别、免疫细胞活化和效应三个阶段。根据效应成分和功能将免疫应答分为体液免疫应答和细胞免疫应答两类。①抗原识别实质是抗原对免疫细胞的克隆选择;②淋巴细胞活化需要双信号;③淋巴细胞增殖——抗原特异性淋巴细胞克隆的数量扩增;④淋巴细胞分化——获得功能活性;⑤不同的免疫效应机制负责清除不同性质的病原微生物;⑥炎症反应可使免疫细胞定向集中在感染部位;⑦疫苗接种的原理是基于特异性免疫的特异性和记忆性;⑧免疫学技术在疾病诊断、治疗和预防上的应用成效显著。

(2) 免疫系统也可导致疾病,即免疫病理。自身免疫是对自身抗原的不适当反应。免疫缺陷是无效的免疫应答。超敏反应是过强的免疫应答。输血和器官移植不当可导致排斥反应。

第二章 免疫学发展史

学习目标

1. 了解 免疫学发展历史。
2. 了解 免疫学发展前景。

内容精要

1. 免疫学发展史

(1) 经验免疫学时期: 我国17世纪人痘接种预防天花是经验免疫学得以开创的重要标志。“以毒攻毒”的预防和治疗思想是世界各国人民在与传染病尤其是天花长期斗争中所获得的经验总结。17世纪的人痘接种和18世纪牛痘接种预防天花获得成功, 既为当时人类避免天花感染提供了重要预防手段, 也开辟了免疫学的经验时期。

(2) 科学免疫学时期: 病原菌的发现和疫苗的研制推动了免疫学的发展。免疫学作为一门科学诞生在法国微生物学家和化学家Louice Pasteur的实验室中, Pasteur有关细菌(炭疽杆菌、鸡霍乱弧菌)和病毒(狂犬病毒)的减毒或无毒疫苗的研制开创了科学的免疫接种和主动免疫的新篇章, 赋予“以毒攻毒”传统思想以科学内涵。科学免疫学时期的主要研究进展表现在: ①病原菌的发现推动了疫苗研制与应用; ②基于抗血清及抗体发现促进了体液免疫的研究; ③体液免疫学派与细胞免疫学派的争论; ④移植医学发展丰富了免疫学内涵。

(3) 免疫化学时期和免疫学革命时期: 第一次、第二次世界大战期间的免疫学主要研究抗原与抗体的化学结构、抗原与抗体结合反应的化学本质和化学特征, 免疫化学成为了免疫学研究的主流。但在第二次世界大战之后, 很多免疫生物学现象被发现和重视, 免疫化学时期起统治地位的理论无法解释这些新发现的现象, 免疫学研究逐渐从化学方向又转回到了医学生物学研究方向, 免疫学进入了革命时期。主要研究内容表现在: ①免疫化学时代中免疫医学生物学研究取得进展; ②形成了免疫学重大学说和理论, 包括克隆选择学说、抗体生成的克隆选择学说等; ③免疫化学与免疫生物学综合的发现; ④阐明了抗体肽链组成结构; ⑤发现主要组织相容性复合体; ⑥发明单克隆抗体技术; ⑦建立独特型网络学说; ⑧细胞免疫学研究取得进展。

(4) 现代免疫学时期: 20世纪70年代中后期, 免疫学进入现代免疫学发展时期。免疫学家进一步探索了免疫应答的规律, 澄清了抗原受体和抗体分子多样性机制、免疫识别和免疫细胞相互作用的分子基础与机制、免疫细胞发育、分化与活化的机制等。免疫学正在从深度和广度两个方面迅速地发展, 成为生命科学的前沿学科, 并且在应用领域取得一系列重要的成就。主要研究进展表现在①阐述抗体多样性产生机制; ②发现MHC限制性; ③分子免疫学取得飞速发展; ④阐述自我-非我识别理论与“危险”理论。

2. 免疫学历史贡献与发展前景

(1) 免疫学的发展特色和历史作用: ①理论与实践紧密结合, 相互促进, 交互前进; ②免疫

学应用为人类防治传染病做出了巨大贡献,取得了消灭天花的辉煌成果;③免疫学对现代生命科学和医学的形成与发展产生了至关重要的贡献与影响;④现代免疫学成为生命科学的前沿学科之一,对医学和生命科学的全面与均衡发展起到重要的推动作用。

(2)免疫学的巨大贡献:血清学研究的进步推动了临床免疫诊断技术的产生与发展。疫苗接种成功预防了大多数细菌、病毒所致传染病的发生,使传染病的大规模流行得到有效的控制。

(3)21世纪免疫学研究发展趋势:①作为一门独立学科,免疫学研究将继续指向免疫学理论与应用亟待解决的重大和重要科学与技术问题,使其系统性、科学性和成果转化能力进一步提升。这些科学与技术问题包括:免疫识别的结构基础与相关机制,淋巴细胞亚群的功能与效应机制,免疫调节机制,免疫记忆机制,肿瘤免疫,新型疫苗与生物标志物以及免疫治疗新方法。②近期免疫学研究的热点领域为天然免疫的识别与应答、新型T细胞亚群(如调节性T细胞、Th17、Th9、Tfh)发育与功能、免疫调节网络、炎症与天然免疫相关性、肿瘤免疫、免疫与代谢、新型疫苗和免疫干预策略与方法等。③免疫学与其他学科的相互交叉和渗透。

(4)21世纪现代免疫学发展前景:①在揭示生命科学基本问题、推动医学理论发展和征服难治性疾病方面,免疫学与基因组学、蛋白质组学、系统生物学等新生学科的结合可能产生新的理论突破。②在研究方法与方式上,未来的免疫研究会更加注重整体性的思考,通过各种动物疾病模型、转基因、基因敲除模型来深化免疫应答的理论研究。③在应用研究方面,免疫学将进一步围绕重大和重要健康卫生需求进行研究,为肿瘤、艾滋病等重大疾病的防控提供重要技术支持。④医学正在产生从治疗模式向预防模式转变的历史性变革。现代免疫学可能将通过开发新型的疫苗进一步控制传染病的突发与流行,对肿瘤等慢性疾病的治疗产生成效。

第三章 抗原

学习目标

1. 掌握 抗原的概念、特异性; 表位的概念; T细胞表位与B细胞表位的特点。
2. 熟悉 影响抗原免疫原性的因素, 抗原的种类。
3. 了解 超抗原、佐剂、丝裂原的基本概念。

内容精要

1. 抗原

(1) 概念: 抗原是指能刺激机体产生(特异性)免疫应答, 并与免疫应答产物抗体和致敏淋巴细胞结合, 发生免疫效应的物质。

(2) 基本特性:

1) 免疫原性, 即能与B细胞和T细胞抗原受体结合, 刺激细胞活化、增殖、分化, 产生抗体和致敏淋巴细胞的性能。

2) 抗原性, 即能与相应的免疫应答产物抗体和致敏淋巴细胞发生特异性结合的能力。

(3) 种类:

1) 完全抗原, 同时具有免疫原性和抗原性的物质。

2) 不完全抗原, 具有抗原性而不具有免疫原性的物质, 又称半抗原。

2. 抗原特异性

(1) 抗原特异性, 是指抗原与其受体(TCR和BCR)和免疫应答产物抗体专一结合的性质。

(2) 抗原表位是抗原特异性的物质基础, 抗原表位是指被抗原受体TCR和BCR特异性识别的抗原部分称为抗原表位, 是抗原与T/B细胞抗原受体(TCR/BCR)或抗体特异性结合的最小结构与功能单位。根据构成不同可将表位分成线性表位和构象表位; 线性表位, 亦称顺序表位, 是由序列上相连接的一些氨基酸残基通过共价结构形成。构象表位亦称非线性表位, 是由序列上不相连的氨基酸残基在空间上通过折叠并置构成, 一般位于抗原分子的表面, 被BCR识别。根据TCR和BCR对表位识别的不同, 又可分为T细胞表位和B细胞表位(表3-1)。

表3-1 T细胞表位和B细胞表位的比较

	T细胞表位	B细胞表位
识别受体	TCR	BCR
表位成分	蛋白质降解后的多肽	各种天然抗原分子
表位类型	线性表位	构象表位, 线性表位
MHC分子	需要, 具有MHC的限制性	不需要, 无MHC的限制性

续表

	T细胞表位	B细胞表位
表位存在	多在抗原分子内部	多在抗原分子表面
表位的大小	MHC I类分子提呈含8~12个氨基酸残基的表位; MHC II类分子提呈含13~17个氨基酸残基的表位	5~15个氨基酸、5~7个单糖或核苷酸

(3) 影响抗原免疫原性的因素 异物性是抗原特异性的重要基础; 高分子量化合物的免疫原性强; 理化复杂性与免疫原性密切相关; 可降解性与表位识别; 半抗原与载体效应; MHC控制对肽抗原的免疫应答; 抗原受体的多样性决定抗原识别的特异性; 抗原性与抗原结合部位; 接种剂量与途径, 接种次数; 年龄、性别、健康状态和应激刺激等。

3. 抗原的种类

(1) 根据化学性质不同分类 蛋白质、多糖、多肽寡糖、核酸和脂类、小分子化学物质。

(2) 根据产生抗体时需否Th细胞参与分类(表3-2)。

1) 胸腺依赖性抗原(TD-Ag)是指在刺激机体B细胞产生抗体时需Th细胞辅助的抗原。主要为蛋白质性抗原, 如病原微生物、血细胞、血清蛋白等。

2) 胸腺非依赖性抗原(TI-Ag)是指可直接激活B细胞, 产生抗体应答, 无需Th细胞的辅助。主要为多糖类抗原, 如脂多糖、荚膜多糖和聚合鞭毛素等。

表3-2 TD-Ag与TI-Ag的区别

区别要点	TD-Ag	TI-Ag
化学组成	蛋白质及其化合物	多糖
化学结构	结构复杂	结构简单
	多种不同表位	重复表位
应答特点	刺激B细胞产生抗体需Th细胞辅助	刺激B产生抗体不需Th细胞辅助
	有MHC限制性	无MHC限制性
	可产生IgM、IgG和IgA等抗体	只产生IgM类抗体
	可刺激细胞免疫和体液免疫应答	只刺激体液免疫
	有免疫记忆	无免疫记忆
	大剂量引起T、B细胞免疫耐受	大剂量引起B淋巴细胞耐受
	小剂量引起T细胞免疫耐受	小剂量不引起B淋巴细胞耐受

(3) 根据抗原与机体的亲缘关系分类:

1) 异嗜性抗原, 为一类存在于人、动物及微生物等不同种属之间的共同抗原。

2) 异种抗原, 是指来自不同种属的抗原, 如病原生物及其代谢产物、植物蛋白、治疗用动物抗血清(含抗体)及异种器官移植等, 对人而言均为异种抗原。

3) 同种异型抗原, 是指在同一种属不同个体间存在的特异性抗原, 亦称同种抗原或同种异体抗原。

4) 自身抗原,指自身组织细胞所表达的抗原。

5) 独特型抗原,是一种特殊的自身抗原,存在于抗体分子的超变区。

(4) 根据是否在抗原提呈细胞内合成分类:

1) 内源性抗原是指在APC(吞噬病原体或被病原体感染)内合成的,存在于胞浆内的蛋白质抗原;

2) 外源性抗原是指APC从细胞外部摄取的,存在于细胞囊膜系统内的蛋白质抗原。

(5) 还可根据抗原的其他性状进行分类:根据抗原产生方式的不同,可将抗原分为天然抗原和人工抗原;根据物理性状不同,可分为颗粒性抗原和可溶性抗原;根据抗原来源及其与疾病相关性,可分为移植抗原、肿瘤抗原、自身抗原等。

4. 非特异性免疫刺激剂

(1) 超抗原:某些抗原物质,仅需极低浓度($\leq 10^{-9}M$)即可非特异性激活高达2%~20%的T细胞克隆,产生极强免疫应答,此类抗原称为超抗原,是指能结合并活化表达特殊类型TCR β 链的T细胞的一类多克隆激活剂。

(2) 免疫佐剂:是指预先或与抗原同时注入体内、可增强机体对抗原的应答或改变应答类型的非特异性免疫增强性物质。

(3) 丝裂原:亦称有丝分裂原,因可致细胞发生有丝分裂而得名,属非特异性淋巴细胞多克隆激活剂,不同有丝分裂原可选择地活化某一类别的淋巴细胞,T细胞或B细胞。

第四章 免疫球蛋白

学习目标

1. 掌握 抗体与免疫球蛋白的概念、基本结构、功能区及其功能。
2. 熟悉 抗体抗原结合所致的分子和细胞效应、各类免疫球蛋白的特性。
3. 了解 抗体与抗原的相互作用、多克隆抗体、单克隆抗体、基因工程抗体的概念。

内容精要

1. 免疫球蛋白 即抗体,是血液和组织液中的一类糖蛋白,由B细胞接受抗原刺激后增殖分化为浆细胞所产生,主要存在于血清等体液中,能与相应抗原特异性地结合,是介导体液免疫的重要效应分子。

2. 免疫球蛋白的结构

(1) Ig单体由两条重链和两条轻链组成:典型的免疫球蛋白分子基本结构呈Y字形,由两条相同的重链和两条相同的轻链藉二硫键连接而成。

(2) Ig的重、轻链分为可变区、恒定区和绞链区,内有多个特征折叠结构域:

1) 可变区:免疫球蛋白轻链和重链中氨基酸序列变化较大的区域,分别占重链和轻链的1/4和1/2。

2) 恒定区:免疫球蛋白轻链和重链中氨基酸序列较保守的区域,其位于肽段的羧基端,分别占重链和轻链的3/4和1/2。Ig C区与抗体的生物学效应相关,如激活补体;穿过胎盘和黏膜屏障;结合细胞表面Fc受体从而介导调理作用;介导ADCC作用和I型超敏反应等。

3) 高变区或互补决定区:重链和轻链V区(分别称为VH和VL)各由3个区域的氨基酸组成和排列顺序高度可变,分别为CDR1、CDR2和CDR3。VH和VL的3个CDR共同组成Ig的抗原结合部位,负责识别及结合抗原,从而发挥免疫效应。

4) 骨架区:CDR以外区域的氨基酸组成和排列顺序相对不易变化。VH和VL各有FR1、FR2、FR3和FR4四个骨架区。

5) 绞链区:位于IgA、IgG和IgD重链的C_{H1}和C_{H2}两个结构域之间,一般由一或数个二硫键连接。该区富含脯氨酸而易伸展弯曲,能改变两个Y形臂之间的距离,有利于两臂同时结合两个不同的抗原表位。IgD、IgG、IgA有绞链区,IgM和IgE则无。

6) 免疫球蛋白的水解片段木瓜蛋白酶可以在绞链区的二硫键氨基侧将IgG裂解成大小基本相等的三个片段,其中两个结构完全一样,含有抗原结合活性的片段称为Fab。Fab由完整的轻链和重链的V_H和C_{H1}结构域组成。另一个木瓜蛋白酶裂解片段不含抗原结合活性,很容易形成晶体,称为Fc段,Fc段可与效应分子或效应细胞结合,它们由Ig两条重链的C_{H2}和C_{H3}结构域组成,之间由二硫键相连。胃蛋白酶在绞链区二硫键的羧基一侧裂解,由此获得IgG的F(ab')₂片段,Ig的两个臂通过二硫键仍然连在一起。F(ab')₂具有与完整Ig一样的抗原结合活性,但是却无法与效应分子结合,用胃蛋白酶酶切一般得不到完整的Fc段,大部分Fc段被切成数个片段。

7) 结构域: Ig的重、轻链均可折叠为数个球形结构,每个结构域大小相似,约含110个氨基酸。

Ig的各结构域是由多肽链折叠形成的球状结构,即免疫球蛋白折叠。免疫系统中的许多其他蛋白质如T细胞的抗原受体、CD4、CD8、大部分免疫球蛋白Fc受体、一些细胞因子及其受体以及一些非免疫系统的分子也存在着结构同源的保守序列,并形成Ig折叠,它们被称之为免疫球蛋白超家族。

8) J链是Ig形成多聚体的重要结构成分。

9) 分泌片是分泌型Ig的组成成分,介导分泌型Ig分泌至外分泌液中。

10) 免疫球蛋白有3种不同血清型:同种型,指同一种属所有个体Ig分子共有的抗原特异性标志,其表位存在于Ig C区;同种异型,指同一种属不同个体间Ig分子所具有的不同抗原特异性标志,其表位广泛存在于Ig C区;独特型,指每个Ig分子所特有的抗原特异性标志,其表位存在于V区。

3. 抗体与抗原的相互作用

(1) Ig可变区中的高变区是抗原结合部位。

(2) 抗体以表面互补的方式结合抗原。

(3) 多种作用力参与抗原-抗体的相互作用,参与抗原抗体结合的非共价键作用力有多种,包括静电吸引、范德华力、疏水键、氢键等。

(4) 抗体和抗原之间作用力的大小可用抗体的亲和力常数来量化。抗体的多价性增强了抗体对抗原的结合力。

4. 抗体抗原结合所致的分子和细胞效应

(1) Ig恒定区结构域决定抗体诱导的分子或细胞效应。

(2) 只有在结合抗原后,抗体才能引发分子和细胞的效应。

(3) 抗体的中和作用可使抗体与抗原结合后阻止病原体感染靶细胞。

(4) 抗体结合抗原后可以激活补体系统清除病原体。

(5) 抗体抗原结合可诱导Fc受体介导的清除病原体效应。

(6) 并非所有抗体引发的反应都对机体有利。

5. 各类免疫球蛋白的特性

(1) 分泌型IgA可有效地抵御病原体经由黏膜上皮的感染,血液和黏膜组织的IgA不同,黏膜表面的IgA以IgA2二聚体为主,血液中的IgA以IgA1单体为主。

(2) IgD是B细胞发育分化成熟的标志。

(3) 结合在肥大细胞上的IgE会引发强烈的细胞反应。

(4) IgG是再次免疫应答的主要抗体。IgG是人体含量最高的免疫球蛋白,在体内分布广泛,是血液和组织液的主要免疫球蛋白,妊娠期母体还可以通过FcRn将IgG传递给胎儿。IgG主要在B细胞经过亲和成熟后的再次免疫应答中产生,一般来说,它们对抗原的亲和力要比IgM高很多。

(5) IgM在早期感染中发挥重要的免疫防御作用。

6. 人工制备抗体

(1) 多克隆抗体:天然抗原分子中常含多种特异性的抗原表位。以该抗原物质刺激机体免疫系统,体内多个B细胞克隆被激活,产生的抗体中实际上含有针对多种不同抗原表位的抗体,称为多克隆抗体(pAb)。

(2) 单克隆抗体:由单一杂交瘤细胞产生,针对单一抗原表位的特异性抗体,称为单克隆抗体(mAb)。

(3) 基因工程抗体:通过基因工程技术制备基因工程抗体,既保持单克隆抗体均一性、特异性强的优点,又能克服其为鼠源性的弊端,是拓展mAb在人体内使用的重要思路。