特异性免疫相关概念和原理解析

ppt1

各位老师，大家好。在这样一个抗击新冠肺炎疫情的特殊时期，我们进行一次宝贵的线上交流学习的机会，下面我就自己所学习的免疫学的一些相关内容，和大家做一个交流，不当和错误之处，请大家批评指正。

ppt2

免疫学相关的诸多领域关乎一些重大疾病的防治，是当今科学研究的热门领域，江苏的生物学高考也表现出了这一点。例如，2019年江苏生物高考的第31题就是以T细胞识别肿瘤细胞和肿瘤细胞逃避免疫监视的原理为背景，考查了学生对特异性免疫相关概念的迁移和运用能力。该题涉及了与免疫应答有重要关系的概念名词如抗原提呈、抗原提呈细胞、TCR等，并且还表现了教材中未曾向学生揭示的信息：T细胞识别抗原而被激活需要细胞之间的直接接触、T细胞膜上既有激活受体也有抑制受体等。学生需要在对免疫应答过程深刻理解的基础上，具备较强的图、文信息的分析能力才能在考试的状态下正确理解以上概念名词的内涵。

ppt3

另外，从新的课程标准来看，免疫学相关内容比较平稳，变化幅度不是太大。但是在选择性必修1模块概念1的教学提示栏目所建议的教学活动中，新的课程标准明确提出，需要组织学生“讨论器官移植与组织相容性抗原的关系”，这里新提出了一个概念名词——组织相容性抗原。那么，什么是组织相容性抗原？为什么组织相容性抗原和器官移植有关？组织相容性抗原跟特异性免疫应答又有什么联系呢？

ppt4

综合上述高考题中出现的免疫学相关的概念名词和新的课程标准的变化，我将从以下几个方面对特异性免疫相关概念和原理进行阐释，即抗原提呈的概念及作用、抗原提呈中的重要结构、两种MHC-抗原肽的形成机制、体液免疫过程详解、细胞免疫过程详解和神经-体液-免疫调节网络简介。

ppt5

首先，我们了解一下抗原提呈概念的内涵。所谓的抗原提呈就是细胞通过MHC分子-抗原肽将抗原特征展示于细胞膜表面供T细胞抗原受体（TCR）识别。如图所示，左侧的抗原提呈细胞正通过细胞之间直接接触传递信息的方式，刺激辅助性T细胞活化，而辅助性T细胞的活化需要两种信号即第一信号和第二信号，而其中的第一信号就是通过抗原提呈过程提供，可见，抗原提呈对于激活T细胞具有重要的作用，而这一过程正是通过抗原提呈细胞和辅助性T细胞之间形成MHC分子-抗原肽-TCR复合物实现的。

ppt6、7

接下来我们来通过了解抗原提呈细胞、T细胞表面受体和MHC分子等加强对抗原提呈概念的理解。

在体内，一般有核细胞在一定条件下都具备抗原提呈能力，因此，每一种有核细胞都可能进行抗原提呈。但是有些细胞在免疫应答中专门负责抗原提呈，因此将这类细胞称为专职抗原提呈细胞，如树突状细胞、巨噬细胞和B淋巴细胞等。其中树突状细胞是一种最重要的抗原提呈细胞，发挥启动特异性免疫的作用。需要说明的是，B细胞也是一种重要的专职抗原提呈细胞，正是B细胞和辅助性T细胞直接接触而相互激活，启动了体液免疫应答。

ppt8

除了上述专职抗原提呈细胞，有核细胞在受到病毒感染、癌变等情况下，也会表现出抗原提呈功能，除此之外，在未受感染或者癌变状态下，血管内皮细胞、胸腺上皮细胞、甲状腺上皮细胞、胰岛B细胞等也能在一定条件下向辅助性T细胞（Th）提呈抗原，这些细胞称为非专职抗原提呈细胞。

ppt9

抗原提呈过程是通过一定的细胞结构实现的，这里最重要的两种结构就是T细胞表面受体，即TCR，以及主要组织相容性抗原即MHC分子，我们来分别了解一下。

ppt10

所谓的T细胞表面抗原受体，就是分布于T细胞表面、并且可以识别抗原中特定结构的一类糖蛋白，B细胞表面也有相应的抗原受体即BCR，这两种受体都是跨膜蛋白。与BCR不同的是，TCR只能识别抗原提呈细胞加工过的抗原，而BCR则识别未经加工的抗原。另外，TCR还具有MHC分子的限制性，即自身的T细胞只能识别自身的MHC分子，也就是说，TCR识别抗原时，既要识别抗原肽也要识别MHC分子，只有自身MHC分子和抗原肽组成的复合物才能被识别。

ppt11

那么，什么是MHC分子呢？首先，我们来了解一下什么是MHC？MHC的全称是“主要组织相容性复合体”，其本质是一组高度多态性的基因，该基因表达的蛋白称为MHC分子或者叫MHC抗原，即主要组织相容性抗原，该蛋白和另一类被称为次要组织相容性抗原的蛋白合称为“组织相容性抗原”。组织相容性抗原具有个体特异性，最初是在器官移植过程中被发现和供、受体之间的相容程度有关，因此而得名。

在抗原提呈激活T细胞的过程中，MHC分子发挥了重要作用。MHC分子分为两类，即MHCI和MHCⅡ，MHCI分子可以分布于所有有核细胞的表面，而MHCⅡ只分布于专职抗原提呈细胞的表面，这两种分子的共同点之一是，结构中都具备一个抗原结合槽，当这个结合槽结合抗原之后，抗原会在结合槽中形成一个突起的结构，供T细胞识别。因此，一般情况下，经过加工的抗原只有通过MHC分子才能被T细胞识别。

ppt12、13

那么MHC分子-抗原肽复合物是怎么形成的呢？在细胞内，MHCⅡ-抗原肽复合物主要通过外源性抗原加工过程而形成，而MHCI-抗原肽复合物主要通过内源性抗原加工过程形成。

ppt14

下面我们就来分别了解一下这两种抗原的加工过程。首先，我们来看一下外源性抗原加工过程是如何进行的。所谓的外源性抗原就是在被加工之前，存在于细胞外的抗原。当专职抗原提呈细胞如树突状细胞等通过胞吞作用摄取抗原之后，形成单层膜包围的一种结构，称为内体，内体随后和初级溶酶体融合而形成包含有外源抗原的次级溶酶体，抗原在次级溶酶体中被水解抗原肽。与此同时，合成好的MHCⅡ分子的肽链被转运进入内质网进行加工如进行糖基化、折叠、插入膜、形成九聚体等，然后MHCⅡ分子经高尔基体转运至次级溶酶体，在次级溶酶体中，抗原肽和MHCⅡ分子结合形成复合物，然后次级溶酶体所形成的含有该复合物的分泌性囊泡和细胞膜融合，于是该复合物得以分布于细胞膜表面，供辅助性T细胞识别。

ppt15

 内源性抗原加工的过程又是怎样的呢？所谓的内源性抗原就是指在被加工前存在于胞质溶胶中的抗原，其可能是细胞自身产生的，也可能是病毒侵入细胞后产生的。MHCI分子肽链合成后，同样被转运至内质网进行加工，如进行糖基化、折叠等，与此同时，胞质溶胶中内源性抗原经过和一种称为泛素的多肽结合后，被转移至蛋白酶体，经蛋白酶体的水解作用形成抗原肽，该抗原肽接着被转运至内质网，与内质网中的MHCI分子结合形成MHCI-抗原肽复合物，然后内质网分泌出包含该复合物的囊泡，该囊泡和细胞膜融合后，MHCI-抗原肽即被转运至细胞膜上，供细胞毒性T细胞即CTL识别。

ppt 16、17

通过上述过程的介绍，我们了解了MHC分子在免疫应答过程中发挥的重要作用。由于器官移植引起的排斥反应本质上就是一种免疫应答，因此MHC分子和排斥反应直接相关。一般情况下，MHC分子引起排斥反应的主要机制有三种。第一种是供体细胞MHC分子作为抗原或者提呈供着抗原被受者T细胞识别从而引起排斥反应，所谓的直接识别；第二种是由于受者自身细胞中的MHC分子向受者提呈供者的抗原引起的，所谓的间接识别；第三种情况是受者CD4T细胞经受者MHC分子提呈供着抗原之后，促进受者CD8T细胞去识别供者细胞表面的MHC分子，所谓的半直接识别。

除此之外，MHC分子还具有其他一些重要作用，如参与T细胞的发育、参与免疫调节和参与黏膜免疫等等

ppt 17

在介绍完引发特异性免疫应答过程中非常重要的抗原提呈过程及其相关的分子的结构和功能之后，我们来一起了解一下体液免疫和细胞免疫应答的全貌。

ppt 18、19

体液免疫是如何发生的呢？初始T细胞在胸腺成熟后，经过血液循环抵达周围免疫器官如淋巴结，在周围免疫器官内部，初始T细胞经高内皮小静脉进入T细胞区，而同样转运来的B细胞则进入B细胞区。侵入体内的抗原被巨噬细胞捕获后，直接刺激B细胞，导致B细胞运动到T细胞区和B细胞区交界处；而在T细胞区，树突状细胞通过抗原提呈等作用刺激初始T细胞增殖分化为辅助性T细胞——Th2细胞，随后Th2细胞也运动到T细胞区和B细胞区交界处，于是B细胞向Th2细胞进行抗原提呈，在这一过程中，发生T-B细胞因相互刺激而相互激活。经激活的部分B细胞增殖分化为短寿命的浆细胞，该细胞分泌的抗体亲和力较差。而Th2细胞则进入淋巴滤泡分化为滤泡辅助性T细胞即Tfh，而另一部分B细胞也进入淋巴滤泡，于是Tfh、B细胞和滤泡树突状细胞三者之间相互作用从而促进B细胞增殖分化为长寿命的浆细胞和记忆细胞，长寿命的浆细胞分泌高亲和力的抗体从而实现体液免疫应答的效应。

ppt 20、21

那么细胞免疫又是如何发生的呢？同样，初始T细胞经抗原提呈等过程激活，增殖分化为辅助T细胞——Th0细胞，Th0细胞随后在特定的细胞因子作用下，增殖分化为辅助T细胞——Th1细胞，与此同时，被病毒感染的宿主细胞即靶细胞向细胞毒性T细胞前体进行抗原提呈，于是受到抗原提呈的细胞毒性T细胞前体可以接受Th1细胞分泌的细胞因子的刺激，进而增殖分化为成熟的细胞毒性T细胞即CTL和记忆性T细胞。随后，CTL即作用于靶细胞导致靶细胞裂解死亡完成细胞免疫的效应。

ppt 22、23

免疫系统和神经系统、内分泌系统之间的相互关系非常密切和复杂，主要表现在两方面。首先，神经-内分泌系统通过神经递质、激素和细胞因子调节免疫应答。几乎所有免疫细胞上都有不同的神经递质及激素受体，神经递质和激素通过与这些受体结合调节免疫系统功能，如：皮质固醇和雄激素下调免疫反应；雌激素、生长激素、甲状腺激素、胰岛素等增强免疫应答。

其次，免疫系统通过分泌细胞因子、激素和神经肽影响神经-内分泌系统。例如，神经、内分泌组织和细胞表达多种细胞因子和胸腺素受体；免疫细胞本身也能产生和释放多种激素和神经肽（如TSH、ACTH、GH）

因此神经系统、内分泌系统和免疫系统通过神经递质、激素和细胞因子传递信息、相互作用形成复杂的调节网络共同调节生物体内环境的稳态。

Ppt 24

以上就是我本次讲座的主要内容，感谢大家的聆听，敬请不吝赐教。