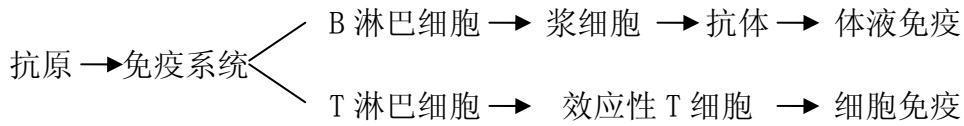


第三章 抗原 (antigen, Ag) 讲稿

概述:



抗原是能够刺激机体产生免疫应答的物质，是启动免疫应答的始动因素。

一、 抗原 (antigen, Ag) 的概念

Antibody generator

是指能与 T 细胞的 TCR 及 B 细胞的 BCR 结合，促使其增殖、分化，产生抗体或致敏淋巴细胞，并与之结合，进而发挥免疫效应的物质。

二、 Ag 的两个重要特性

- ★ 1. 免疫原性 (immunogenicity): 即抗原刺激机体产生免疫应答，诱生抗体或致敏淋巴细胞的能力。
- ★ 2. 抗原性 (antigenicity): 即抗原与其所诱生的抗体或致敏淋巴细胞有特异性结合的能力。

三、 完全抗原、半抗原与载体

免疫原 (immunogen) / 完全抗原 (complete antigen): 同时具有免疫原性和抗原性的物质。

半抗原 (hapten) / 不完全抗原 (incomplete antigen): 仅具备抗原性而不具备免疫原性的物质。

载体 (carrier): 使半抗原变成完全抗原的物质。通常是大分子蛋白质，或非抗原的物质如, poly lys

四、 耐受原 (tolerogen) 与变应原 (allergen)

耐受原: 诱导机体产生耐受的抗原

变应原: 诱导机体产生变态反应 (超敏反应) 的抗原

第一节 抗原的异物性与特异性

一、 异物性 (Foreignness) —— 免疫原性的本质

● 异物:

非机体自身正常成分或虽为自身的但在胚胎期未与自身免疫系统接触过的物质。

1. 与机体的组织结构不相同的物质，如异种血清、virus 等。

抗原与机体之间亲缘关系越远，组织结构差异越大，异物性越强，免疫原性越强。

异种之间；同种异体之间；自身抗原 (结构改变)

2. 机体的免疫系统从未接触过的物质，如精子、晶状体蛋白等。

二、特异性 (Specificity)

特异性是免疫应答中最重要的特点，是免疫学诊断和防治的理论依据。

特异性：指抗原刺激机体产生免疫应答及其与应答产物发生反应所显示的专一性。

决定抗原特异性的物质基础——抗原表位 (决定基)

1. 抗原表位的概念：

表位 (epitope) 又称抗原决定基 (antigenic determinant) ——抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团，它是与 TCR/BCR 及抗体特异结合的基本单位。

2. 抗原表位的构成：由 5~7 个氨基酸、单糖或核苷酸组成。

作用：(1) 决定该 Ag 的特异性

★每一种 Ag-D 决定一种 Ag 特异性

表面 Ag-D——功能性 Ag-D，决定 Ag 特异性

内部 Ag-D——非功能性 Ag-D，又称隐蔽性 Ag-D

★内部 Ag-D 暴露出来，Ag 特异性改变 (变性 Ag)

(2) 与相应 Ab/效应淋巴细胞 AgR 结合

抗原结合价 antigenic valence——能和 Ab 分子结合的功能性决定基的数量。

{ 半抗原是一价；

天然抗原：一般是大分子，由多种、多个 Ag-D 组成，是多价抗原，可以和多个 Ab 分子交互结合。

3. 抗原表位的类型 (图 1)

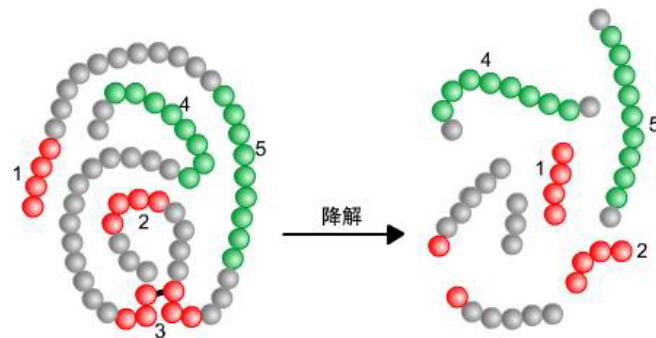
根据表位的结构特点分类：

1) 顺序决定基 (sequential epitope) www.med126.com

由连续性排列的短肽构成，又叫线性表位 (linear epitope)，多位于抗原分子内部，T 细胞决定基，BCR 也可识别线性决定基。

2) 构象表位 (conformational epitope)

短肽或多糖残基在序列上不连续性排列，在空间上形成特定的构象，又称非线性表位 (non-linear epitope)，它被 BCR/Ab 识别，位于分子表面，又叫功能性抗原决定基



天然抗原分子 降解后抗原分子
图1 抗原的线性表位和构象表位

根据 T、B 细胞识别的表位不同分类：

(3) T 细胞表位和 B 细胞表位

	T 细胞表位	B 细胞表位
表位受体	TCR	BCR
MHC 分子	必需	无需
表位性质	主要是线性短肽	天然的多肽、多糖、LPS、有机化合物
表位大小	8~12AA (CD8+T) 12~17AA (CD4+T)	5~17AA、5~7 个单糖、或 5~7 个核苷酸
表位类型	线性表位	构象表位、线性表位
表位位置	Ag 分子任意部位	抗原分子表面

4. 抗原表位的影响因素

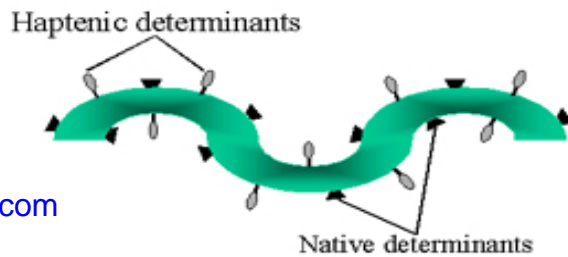
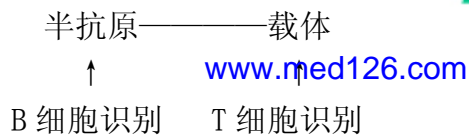
Ag-D 的性质、数目、位置和空间构象决定着 Ag 表位的特异性。

抗原表位的性质不同：

抗原表位的位置不同：

抗原表位的旋光性不同：

5. 表位-载体作用 (图 2)



免疫应答中：

表位-载体作用

B 细胞识别半抗原，将载体表位提呈给 CD4+T 细胞，即以载体 (T 细胞决定基) 把特异 T-B 细胞连接起来，T 细胞才能激活 B 细胞，称载体效应。

1. 共同抗原表位与交叉反应：

应用：协助实验室诊断；发病机制的研究

共同抗原表位和交叉反应

1) **共同抗原表位**：不同抗原之间含有的相同或相似的抗原表位

2) **交叉反应**：抗体或致敏淋巴细胞对具有相同或相似表位的不同抗原的反应

交叉反应

血清：Ab1、Ab2 + AgA → 特异性反应
+ AgB → 交叉反应

意义

- 与疾病发生有关：如急性肾小球肾炎
- 用于疾病诊断：如外斐反应
- 引起生物学假阳性：如肥达反应

第二节 影响抗原免疫应答的因素

一、抗原分子的理化特性

1. 化学性质

天然抗原多为大分子有机物。

蛋白质——良好抗原；糖蛋白、脂蛋白——有免疫原性；

多糖类、脂多糖——有免疫原性；

脂类——难以诱导免疫应答

哺乳动物细胞核成分：DNA、组蛋白——难以诱导免疫应答

细胞突变（肿瘤细胞）、或过活化：染色质、DNA、组蛋白——具有免疫原性

2. 分子量大小

一般 10kDa 以上；分子量越大、Ag-D 越多、不易被降解；

> 100kDa——强抗原；<10kDa——免疫原性弱 / 无

3. 结构的复杂性

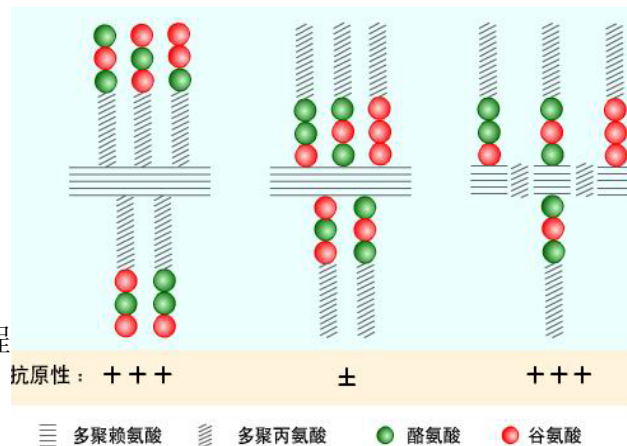
分子量大小非绝对因素；

明胶、胰岛素为例；芳香族

氨基酸的作用。

4. 分子构象 (conformation)

抗原分子的空间构象很大程度上影响抗原的免疫原性



5. 易接近性 (accessibility) (图 4)

图 4 抗原的易接近性

指抗原表位能否被淋巴细胞抗原受体所接近的程度。

6. 物理状态

聚合、颗粒性 Ag 的抗原性强于单体；可溶性 Ag；

www.med126.com

将免疫原性弱的吸附在某些大颗粒表面——免疫原性增强

二、宿主方面的因素

1. 遗传因素

遗传背景不同免疫应答能力不同：MHC、人不会得鸡瘟

2. 年龄、性别与健康状态

青壮年免疫应答 > 老年和幼年；新生和婴儿对多糖类不应答 (B 不成熟)

雌性抗体生成 > 雄性；怀孕应答能力受抑制；感染或免疫抑制剂可干扰和抑制免疫应答

三、抗原进入机体方式的影响

抗原进入机体的剂量：适中，过高或过低易致免疫耐受

进入途径：皮内最佳>皮下>腹腔和静脉，口服易致耐受
 两次免疫间的时间间隔：适当，
 免疫次数：不要太频
 免疫佐剂的应用和佐剂的类型：弗氏佐剂诱导 IgG，明矾佐剂诱导 IgE

第三节 抗原的种类

一、根据诱生抗体时需否 Th 细胞参与分

1. 胸腺依赖性抗原 (thymus dependent antigen, TD-Ag)

绝大多数蛋白质抗原属于 TD-Ag，需要 T 细胞 (T H) 辅助才能激活 B 细胞分化为浆细胞产生抗体，称这类抗原为胸腺依赖性抗原。

2. 胸腺非依赖性抗原 (thymus independent antigen, TI-Ag)

这类抗原不需 T H 细胞辅助，直接激活 B 细胞分化成浆细胞产生抗体。

TD 抗原与 TI 抗原特性的比较

	TD-Ag	TI-Ag
组成	B 和 T 表位	重复 B 表位
T 细胞辅助	必需	无需
免疫应答	体液和细胞免疫	体液免疫
抗体类型	多种	IgM
免疫记忆	有	无

二、根据抗原与抗体的亲缘关系而分类

1. 异嗜性抗原 (heterophilic antigen) 又叫 Forssman 抗原

指与种属无关的存在于人、动物及微生物之间的共同抗原。

2. 异种抗原 (xenogenic antigen)

指来自于另一物种的抗原性物质。

抗血清对人而言，一是特异性抗体，另一是特异性抗原，可致超敏反应。

3. 同种异型抗原 (allogenic antigen)

同一种属不同个体之间所存在的抗原。

如 ABO 血型、HLA 及 Ig 的同种异型。

4. 自身抗原 (autoantigen)

可诱导特异性免疫应答的自身成分。

隐蔽抗原、被修饰、改良的组织的自身组织的抗原结构。

5. 独特型抗原 (idiotypic antigen)

存在于 TCR、BCR 和 Ig 的 V 区的独特的氨基酸顺序和空间构象，可诱导自体产生特异性抗体。

形成 Id-抗 Id 网络，参与免疫调节。

三、根据抗原是否在抗原提呈细胞内合成分类

- 1、内源性抗原 (endogenous antigen)
指在 APC 内新合成的抗原。
- 2、外源性抗原 (exogenous antigen)
并非由 APC 合成，来源于细胞外是抗原。

四、其他分类

抗原产生方式——天然抗原、人工抗原

物理形状——颗粒性抗原、可溶性抗原

化学性质——蛋白质抗原、多糖抗原、多肽抗原

抗原诱导免疫应答的作用——移植抗原、肿瘤抗原、变应原、过敏原、耐受原等。

第四节 超抗原和佐剂

一、超抗原

1. **概念：**超抗原 (superantigen, SAg) 是指某些抗原物质，只需要极低浓度 (1~10/ml) 即可激活 2~20% T 细胞克隆，产生极强的免疫应答。

2. 作用机制：

以完整蛋白形式激活 T 细胞；

不涉及 V β 的 CDR3 及 TCR α 的识别；

与 TCR 的 V β 链的 CDR3 外侧区域结合、MHC II 抗原结合槽外部结合。

不受 MHC 限

超抗原与普通抗原特性的比较

	普通抗原	超抗原
化学性质	普通蛋白质、多糖等	细菌外毒素、逆转录病毒蛋白
MHC 结合部位	多态区肽结合槽	非多态区
TCR 结合部位	V α 、J α 及 V β 、D β 、J β	V β
MHC 限制性	+	-
应答特点	APC 处理后被 T 识别	直接刺激 T 细胞
反应细胞	T、B	CD4+T、
T 细胞反应频率	1/10 ⁶ - 10 ⁴	1/20-1/5

SAg 效应：多克隆激活剂；通过分泌大量的 CKs 参与某些病理生理过程。

3、临床常见的 SAg

外源性 SAg：金黄色葡萄球菌肠毒素 A~E

内源性 SAg：小鼠乳腺肿瘤病毒蛋白

作用于 TCR γ δ +T 的 SAg：热休克蛋白

B 细胞 SA_g: SPA、HIVgp120

二、佐剂

1. **概念:** 佐剂 Adjuvant 预先或与抗原同时注入体内, 可增强机体对该抗原的免疫应答或改变免疫应答类型的非特异性免疫增强物质。

2. **种类:** 生物性: 卡介苗、短小棒状杆菌、LPS、CK

无机化合物: 氢氧化铝、poly I:C、poly A:U、矿物油等。

近年: 脂质体、免疫刺激复合物、含 CpG 脱氧寡核苷酸。

最常用: 弗氏完全佐剂 (Freund's complete adjuvant, FCA) 产生 CMI、HI

弗氏不完全佐剂 (Freund's incomplete adjuvant, FIA) 产生 HI

3. **作用机制:**

改变抗原物理性状, 延缓抗原降解和排除, 延长抗原在体内滞留时间;

刺激单核-巨噬细胞系统, 增强其对抗原的处理和提呈能力;

刺激淋巴细胞的增殖分化, 从而增强和扩大免疫应答能力

4. **应用:**

特异性免疫应答: 预防接种, 制备动物免疫血清

非特异性免疫增强剂: 抗肿瘤、抗感染的辅助治疗

三、丝裂原

1. **概念:** 丝裂原 (mitogen) 因可致细胞发生有丝分裂而得名。

在体外能刺激静止的淋巴细胞转化为淋巴母细胞和有丝分裂, 激活某一类淋巴细胞的全部克隆——非特异性淋巴细胞多克隆激活剂。

2. **丝裂原受体分布**

www.med126.com 作用于人和小鼠 B 淋巴细胞的丝裂原

	人		小鼠	
	T	B	T	B
ConA (刀豆蛋白 A)	+	-	+	-
PHA (植物血凝素)	+	-	+	-
PWM (美洲商陆)	+	+	+	-
LPS (脂多糖)	-	-	-	+
SPA (葡萄球菌蛋白 A)	-	+	-	-

小结

1. 抗原是指能与 T 细胞的 TCR 及 B 细胞的 BCR 结合，促使其增殖、分化，产生抗体或致敏淋巴细胞，并与之结合，进而发挥免疫效应的物质。抗原具有免疫原性和抗原性两个重要特性；只有抗原性而没有免疫原性的物质称为半抗原。
2. 抗原免疫原性的本质是异物性。抗原特异性指抗原刺激机体产生免疫应答及其与应答产物发生反应所显示的专一性。抗原决定基是指抗原分子中决定抗原特异性的特殊化学基团，它是与 TCR/BCR 及抗体特异结合的基本单位。Ag-D 的性质、数目、位置和空间构象决定着 Ag 表位的特异性。
3. 抗原有多种分类方法：按该抗原诱生抗体时需否 Th 细胞参与分为 TD 抗原与 TI 抗原。
4. 非特异性免疫刺激剂：超抗原、佐剂、丝裂原。