



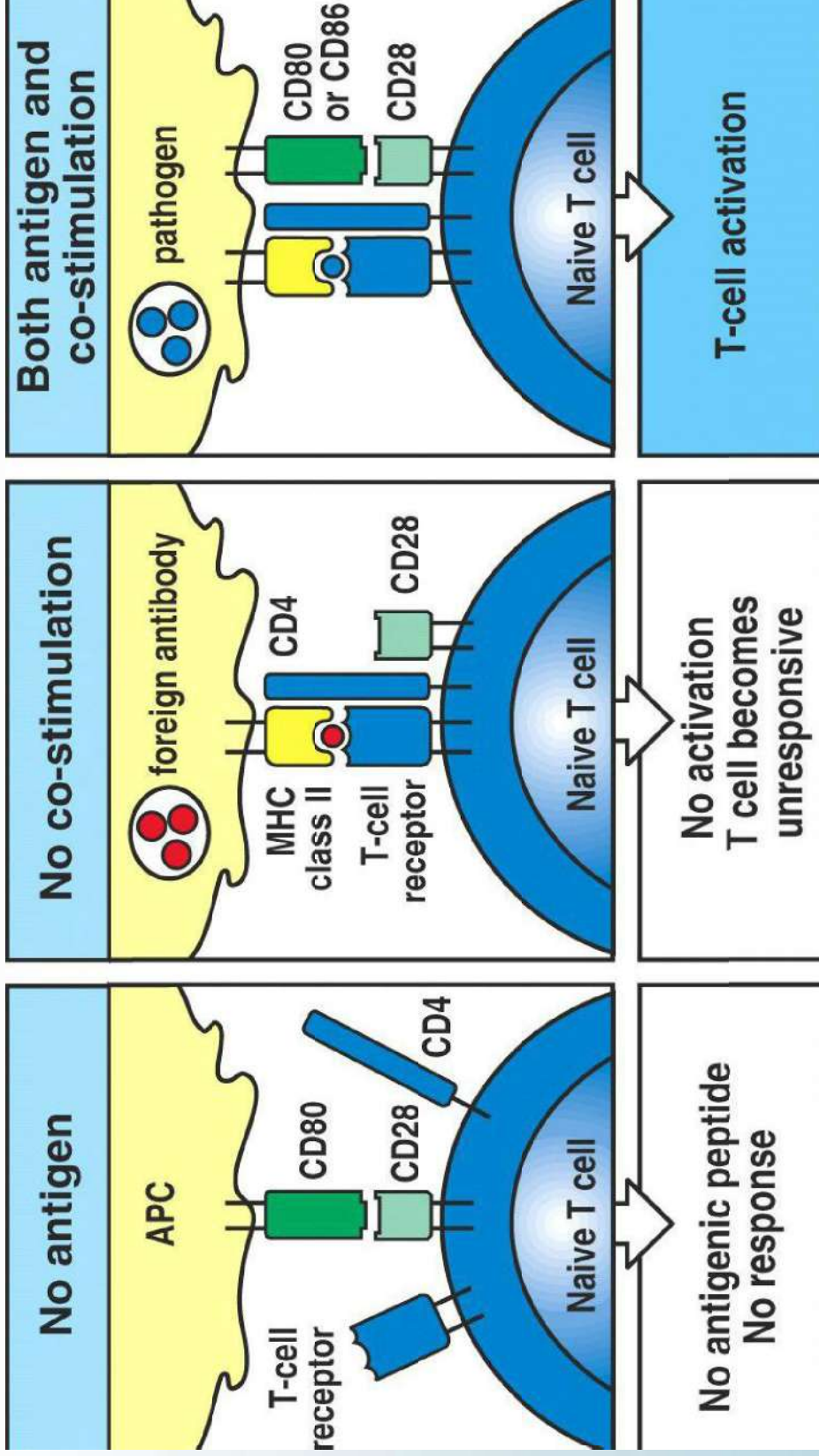
第十一章

抗原提呈细胞与抗原的加工及提呈

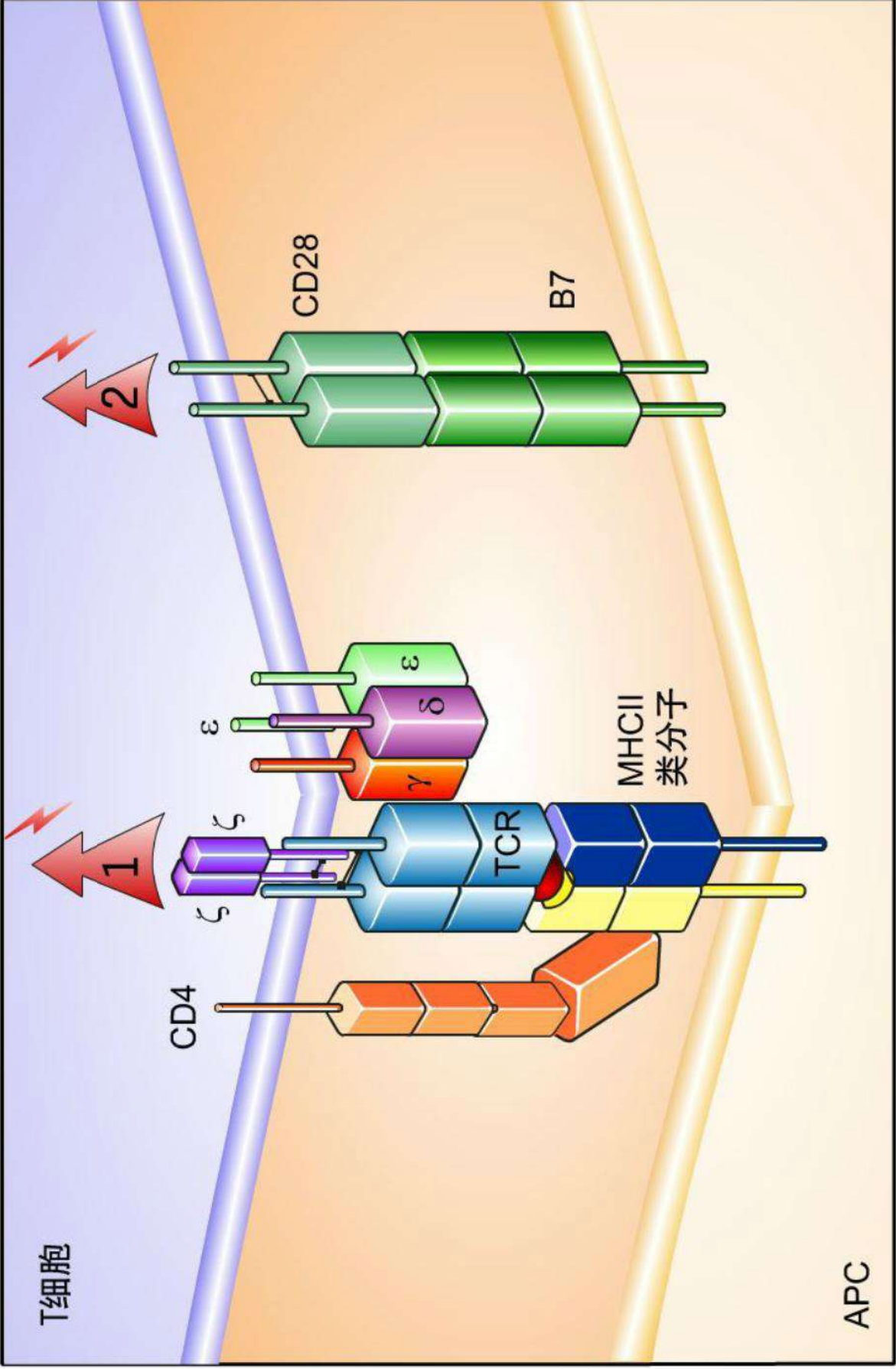
南华大学医学免疫学教研室



初始T细胞的完全活化需要两种活化信号的协同作用。“双信号”



T细胞活化双信号示意图



T细胞

APC

CD4

MHCII
类分子

TCR

ε

δ

γ

ζ

ζ

ε

CD28

B7

2

1



南
華
大
學

第一节 抗原提呈细胞的种类与特点

USC

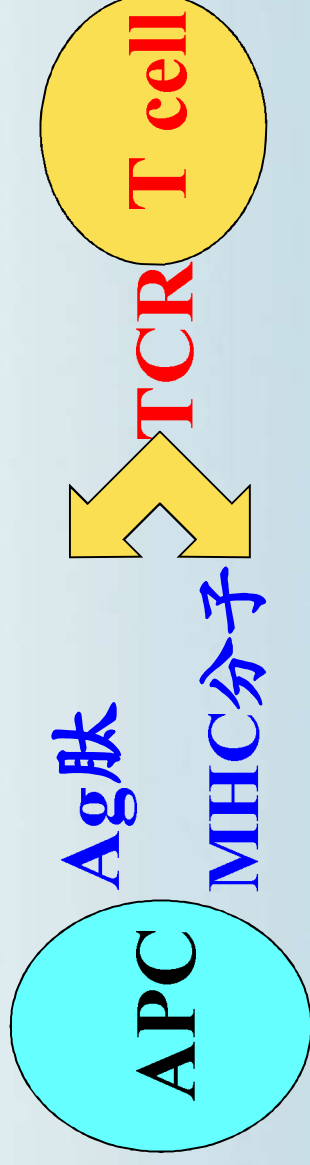
University of South China

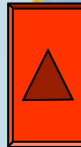




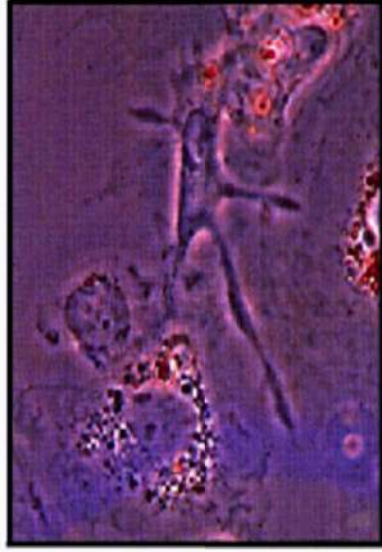
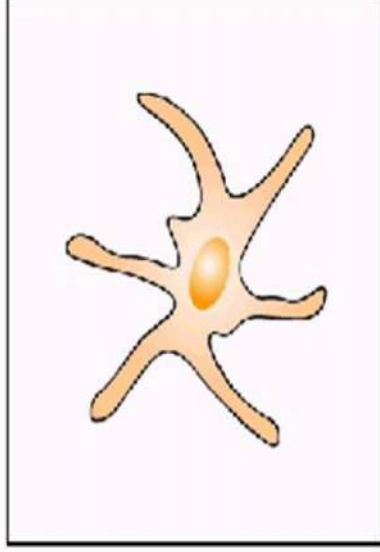
抗原提呈细胞 (Antigen-presenting cell, APC)

能够加工抗原并以抗原肽-MHC分子复合物的形式将抗原肽提呈给T细胞的一类细胞，在机体的免疫识别、免疫应答与免疫调节中起重要作用。

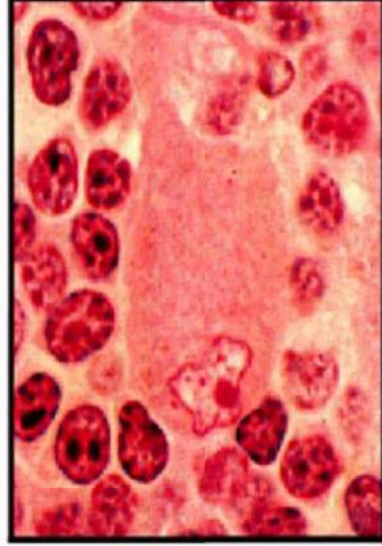
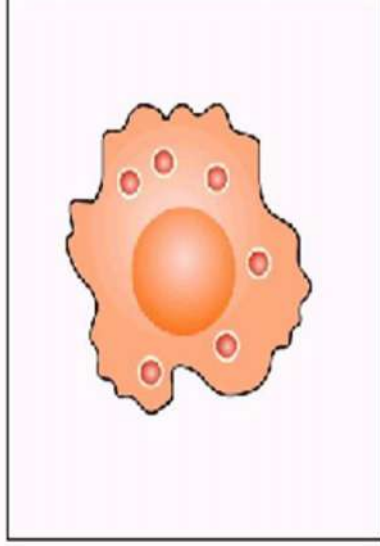




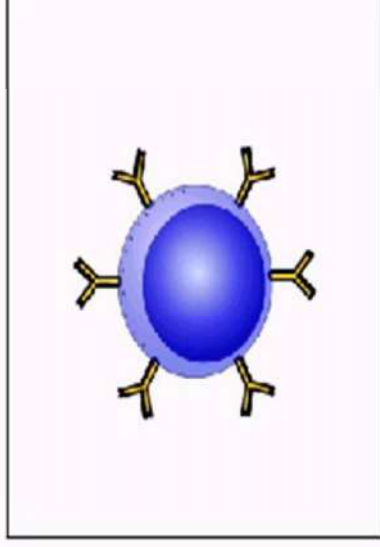
树突状细胞 (DC)



巨噬细胞 (Mφ)



B细胞



抗原提呈细胞 (APC) 染色



还原图像大小



图 14-01





南
華
大
學

二、专职性抗原提呈细胞

USC

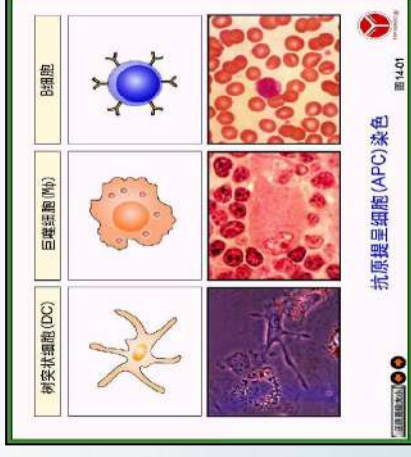
University of South China





美国学者Steinman于1973年发现。

- * 成熟时伸出许多**树突状或伪足样突起**而得名。
- * 体内**功能最强**和最重要的 APC;
- * 能显著刺激初始T细胞增殖。



—DC是机体适应性T细胞免疫应答的**始动者**

—连接固有免疫和适应性免疫的**桥梁**



1、DC的类型

经典DC (conventional DC): 来自髓样干细胞

“髓系DC”，主要参与免疫应答的诱导与启动。

浆细胞样DC (plasmacytoid DC): 来自淋巴样干C

通过分泌I型IFN而参与抗病毒固有免疫；参与自身免疫病的发生发展；加工提呈抗原。

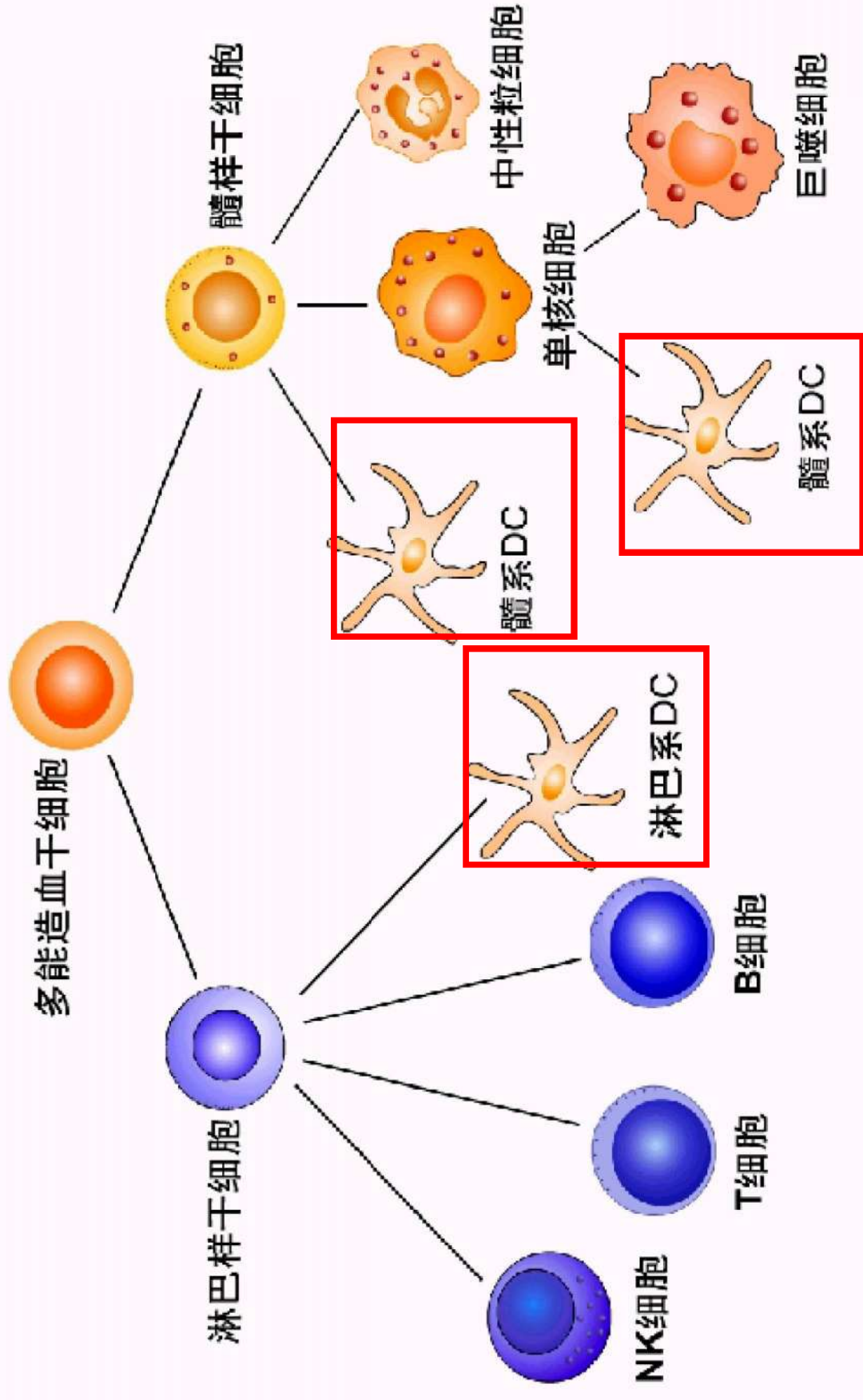


Fig. 树突状细胞的来源



- 未成熟DC { 间质DC: 分布于非免疫器官组织间质
朗格汉斯细胞(LC): 皮肤, 含Birbeck颗粒

- 表达模式识别受体, 识别和摄取外源性抗原
- 抗原加工能力强
- 低表达MHC II类分子、共刺激分子和AM
- 迁移期DC
 - 隐蔽细胞: 在输入淋巴管和淋巴液中迁移的DC
 - 外周血DC: 迁移的DC和DC前体
- 成熟DC: 并指状DC (IDC)



◆ 成熟DC

- ▶ 表面有许多树突样突起
- ▶ 低表达模式识别受体，识别和摄取外源性抗原的能力弱
- ▶ 加工抗原的能力弱
- ▶ 高表达表达MHC II类分子、共刺激分子和AM，

有效提呈抗原和激活T细胞，启动适应性免疫应答



未成熟DC **成熟DC**

FcR及甘露糖R

++

-/+

MHC-II分子

+

++

共刺激分子

-/+

++

Ag摄取加工能力

++

-/+

Ag提呈能力

-/+

++

迁移倾向性

炎症组织

外周淋巴组织

主要功能

摄取/加工/处理Ag

提呈Ag



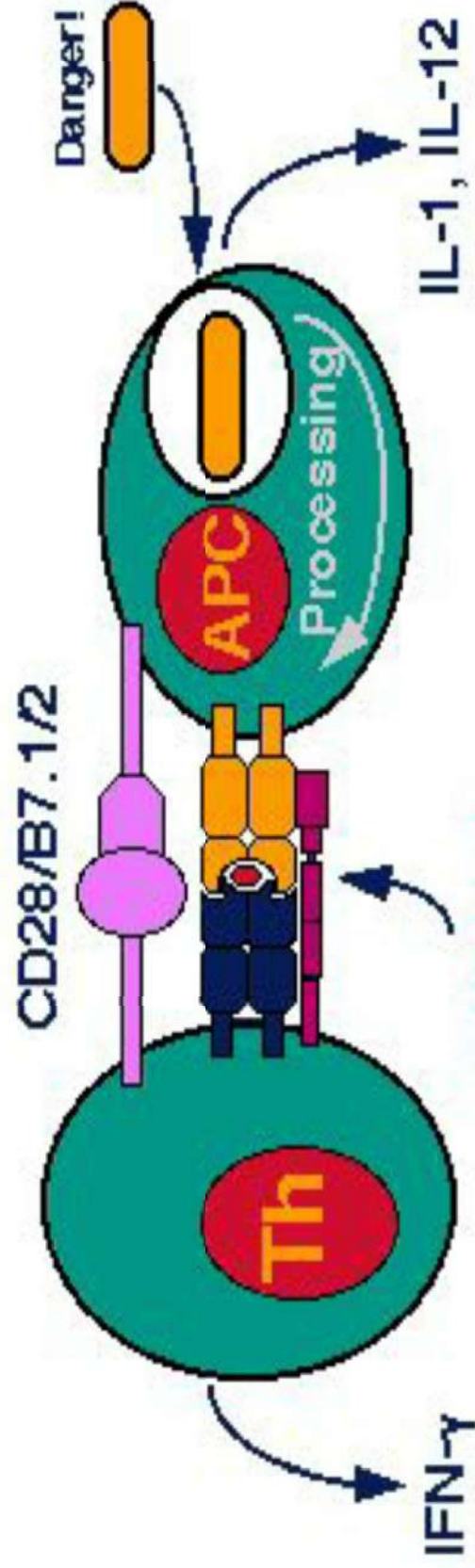
- (1) 识别、摄取和加工抗原，参与固有免疫**
- **通过模式识别受体和Fc受体识别病原微生物或抗原-抗体复合物**
 - **通过胞饮作用、吞噬作用和受体介导的内吞作用等摄取抗原**
 - **pDC产生I型干扰素，参与抗病毒固有免疫**



Co-stimulation of T helper cells by professional APC

SIGNAL 2

Cognate T-professional APC co-stimulatory interaction



Antigen recognition
& co-receptor ligation
induces CD28 on T cells

Signal 1 & signal 2 are required for T cell clonal proliferation and differentiation to effector cells



- ② 产生CKs诱导活化T细胞增殖和分化
- ③ 高表达ICAM-1等黏附分子，有利于细胞间的相互作用
- ④ DC是唯一能激活初始T细胞的专职性APC
- ⑤ 促进B细胞的增殖与分化

诱导Ig类别转换/释放某些可溶性因子。



(3) 免疫调节作用：分泌CKs和趋化因子调节其他免疫细胞的功能。

如：Th0 $\xrightarrow{\text{IL-12}}$ Th1 $\xrightarrow{\text{IL-12}}$ 细胞免疫

(4) 免疫耐受的诱导与维持

① 诱导中枢免疫耐受：胸腺DC

在胸腺，T细胞通过识别DC表面的自身pMHC而发生凋亡（阴性选择），从而排除自身应答性T细胞克隆。

② 诱导外周免疫耐受：非成熟DC



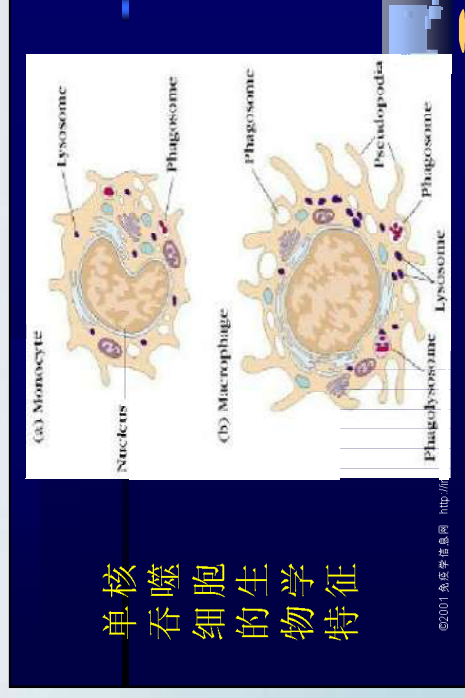
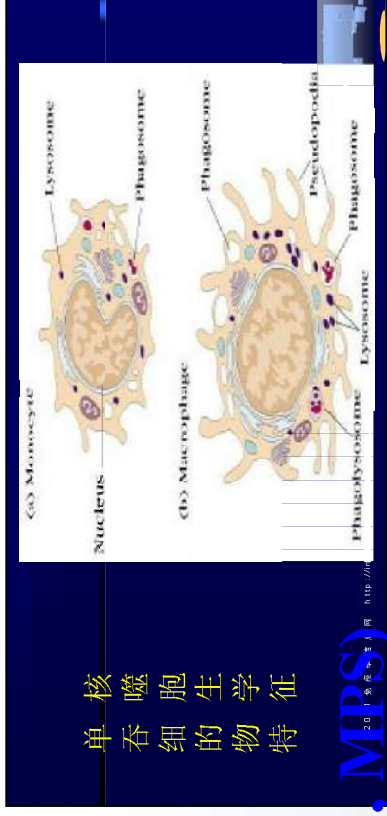
1、组成及分布

单核吞噬细胞系统

(Mononuclear Phagocyte System, MPS)

单核细胞(Mo) —— 外周血

MΦ —— 组织





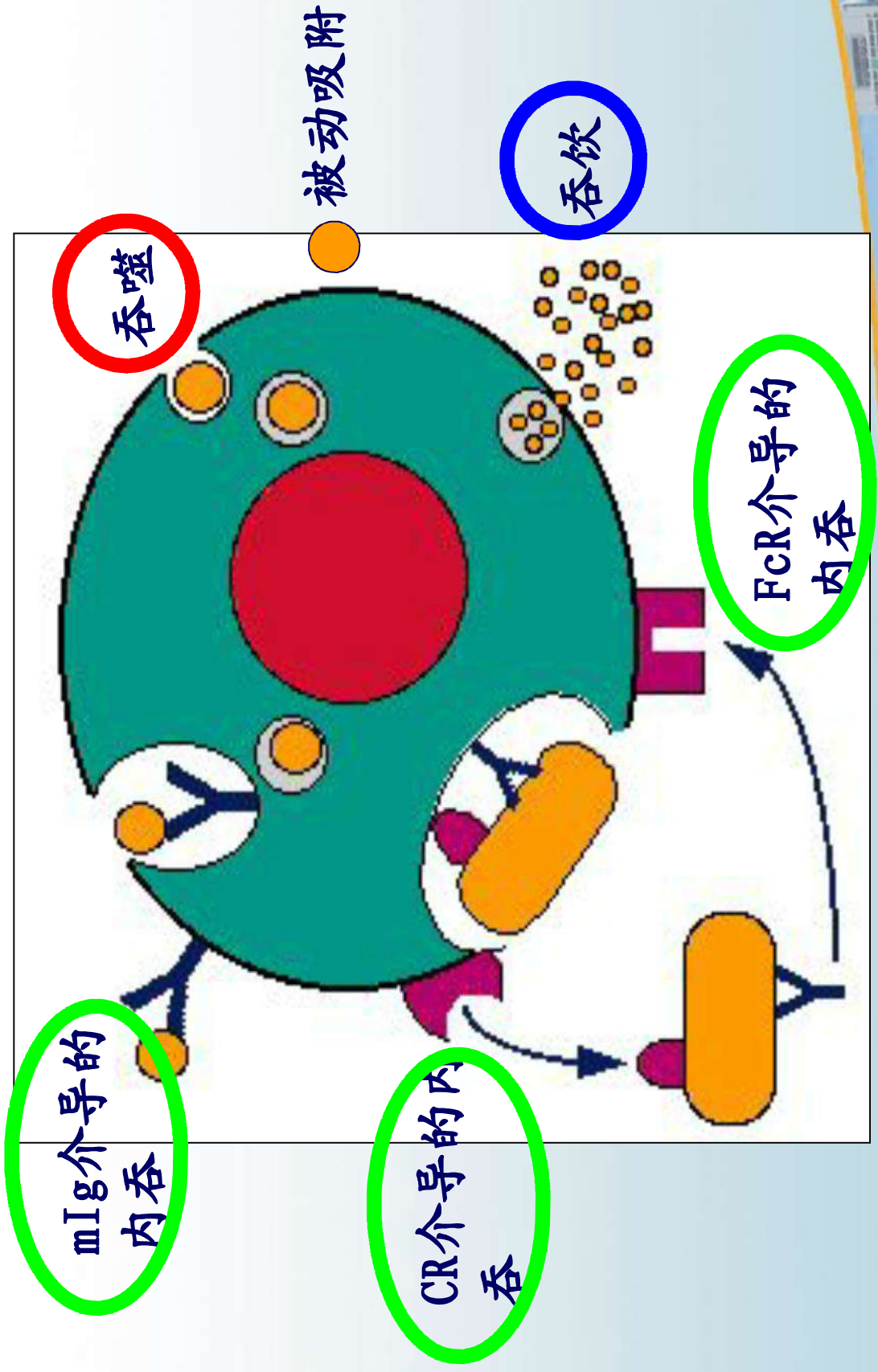


3、MΦ的Ag提呈作用特点

- (1) 摄取和加工力强
- (2) 正常情况提呈力较弱 (MHC I/II 类分子及共刺激分子较低)，活化后明显增强；
- (3) 仅激活已活化或记忆性T细胞。



- ▶ 无吞噬功能，BCR特异性识别浓集和内化抗原或胞饮作用摄取抗原为主；
- ▶ 只提呈可溶性Ag；
- ▶ 活化和记忆性B细胞才能提呈Ag（静息状态不表达CD80、CD86等共刺激分子）。
- ▶ Ag浓度较低和再次应答时重要作用；
- ▶ 同时具有体液免疫效应细胞和APC的重功能



类型	缩写	体内分布	吞噬作用	MHC II 类分子	FcR	C3R	Birbeck 颗粒
巨噬细胞	Mφ	全身组织、器官	+	+	+	+	-
树突状细胞	DC						
并指状树突状细胞	IDC	胸腺、淋巴样组织 胸腺依赖区	-	+	-	-	-
朗格汉斯细胞	LC	皮肤表皮、 淋巴结副皮质区	+	+	+	+	+
B细胞	无	外周血、淋巴结	-	+	+	+	-

专职性抗原提呈细胞的特性比较



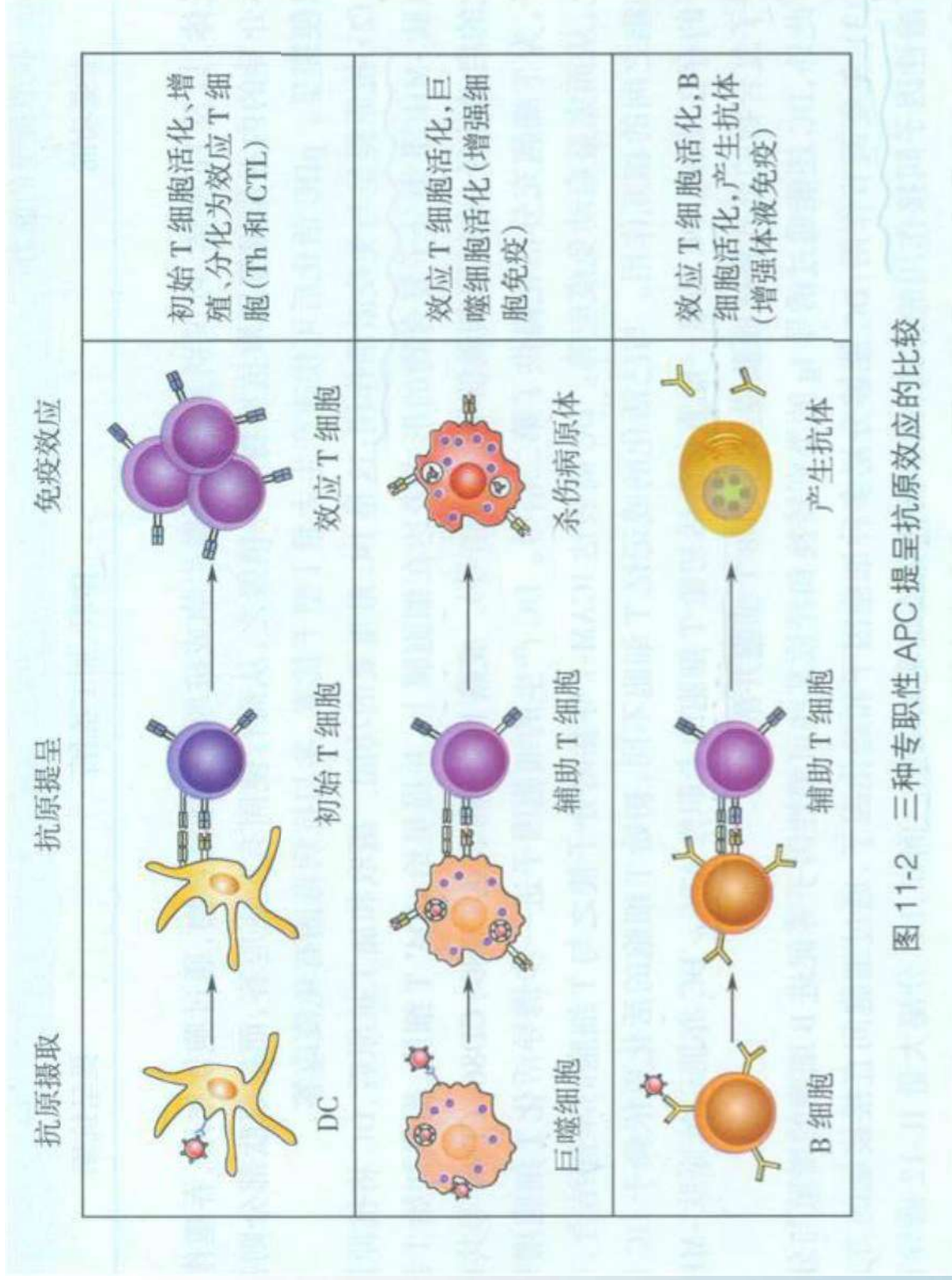


图 11-2 三种专职性 APC 提呈抗原效应的比较



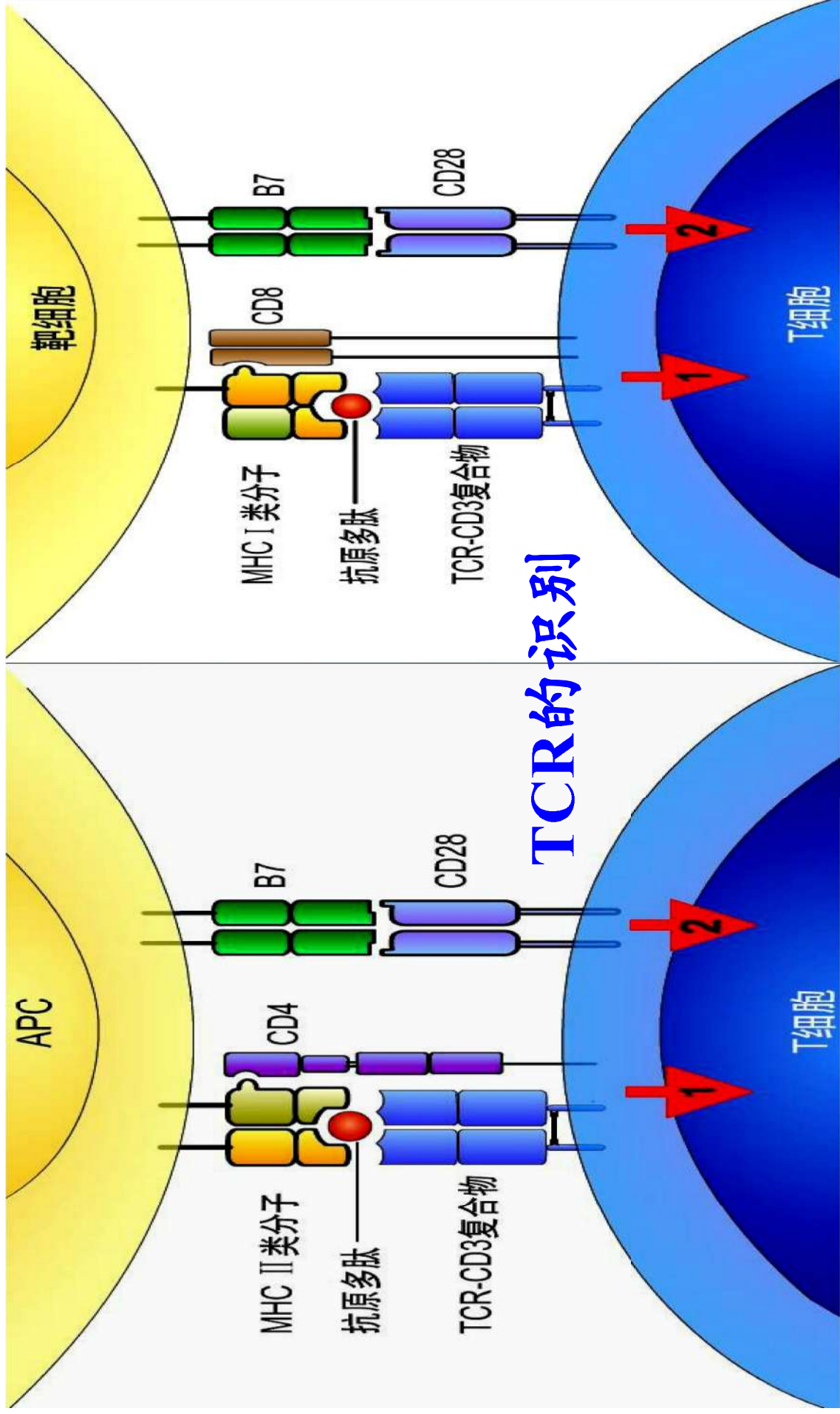
南
華
大
學

第二节 抗原的加工和提呈

USC

University of South China





TCR的识别



根据抗原是否在APC内合成分类:

1、内源性抗原(endogenous antigen)

在APC内新合成的抗原。

eg.: 病毒感染细胞 → 细胞内合成的病毒蛋白
突变细胞 → 细胞内合成突变蛋白

2、外源性抗原(exogenous antigen)

并非由APC合成、来源于APC外的抗原。

eg.: 细菌、细胞等



❖ Summary

MHC I 类分子途径——内源性Ag提呈途径

MHC II 类分子途径——外源性Ag提呈途径

非经典的抗原提呈途径

脂类抗原的CD1分子提呈途径



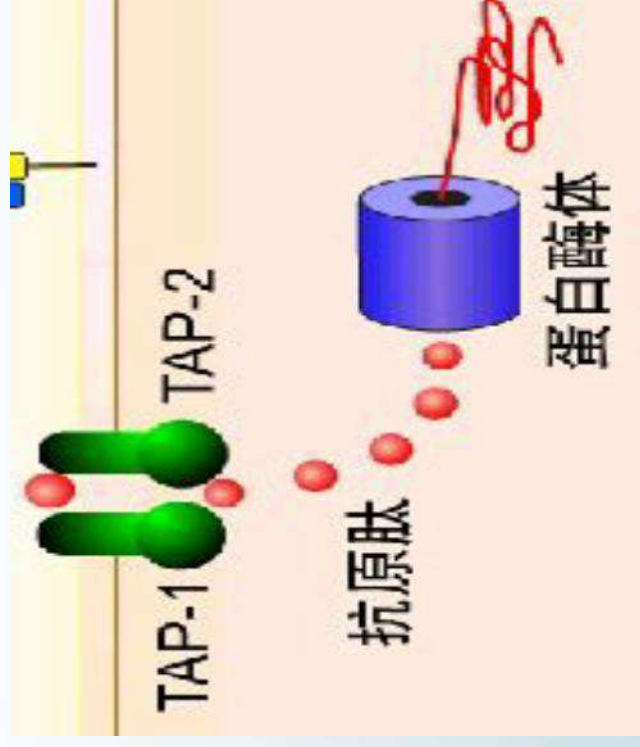
- **内源性Ag主要通过MHC I类分子途径加工处理与提呈。**
- **参与细胞：所有有核细胞。**

- 1、内源性抗原的加工与转运
- 2、MHC I类分子的生成与组装
- 3、抗原肽- MHC I类分子复合物的形成与Ag提呈



1、内源性抗原的加工与转运

- 细胞内蛋白与泛素结合形成泛素化蛋白，被**蛋白酶体**降解
- 蛋白酶体（20S）：大分子蛋白水解酶复合体，主要负责将溶酶体外的蛋白质降解为多肽。
- 免疫蛋白酶体（26S）具有较强的酶活性，其 β 亚单位又称低分子量多肽（LMP）



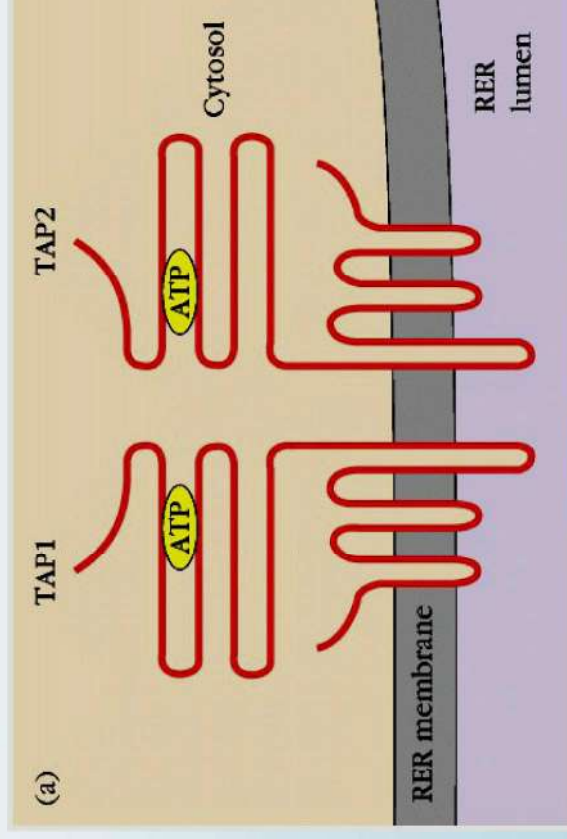


TAP (transporter associated with antigen processing) :

抗原加工相关转运物

- 位于内质网表面，
- TAP1和TAP2各跨ER膜6次，
 共同在ER膜上形成孔道
- TAP选择性转运适合与MHC

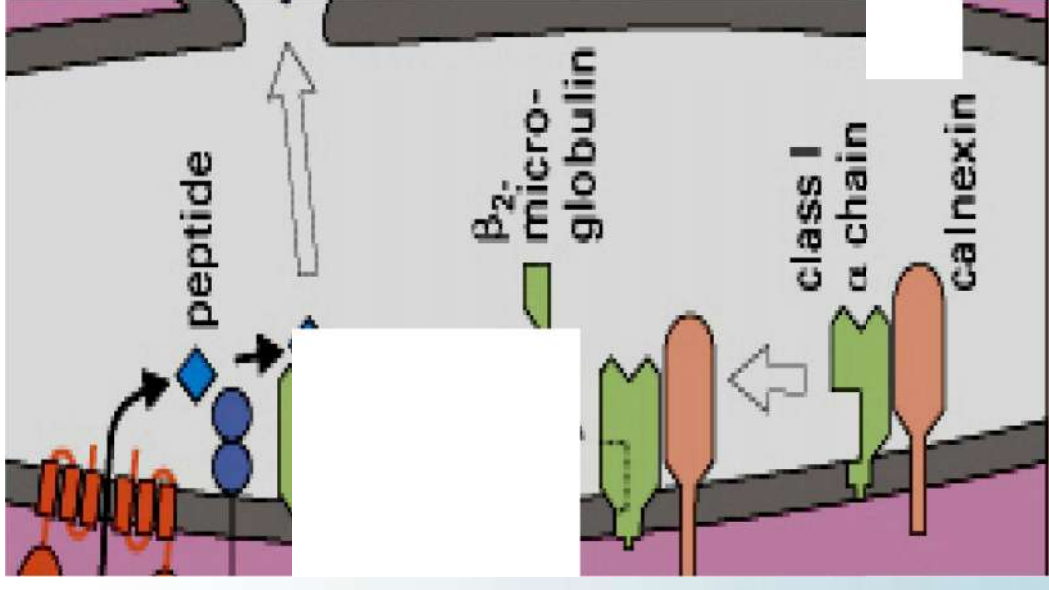
I类分子结合的含8-16个AA
的抗原肽





2、MHC I 类分子的生成与组装

- α 链、 β_2m 合成部位：ER
- 伴侣蛋白
- 钙联蛋白、钙网蛋白和TAP相关
- 蛋白（tapsin）
- 参与 α 链的折叠； α 链与 β_2m 组装成MHC I分子；保护 α 链不被降解；



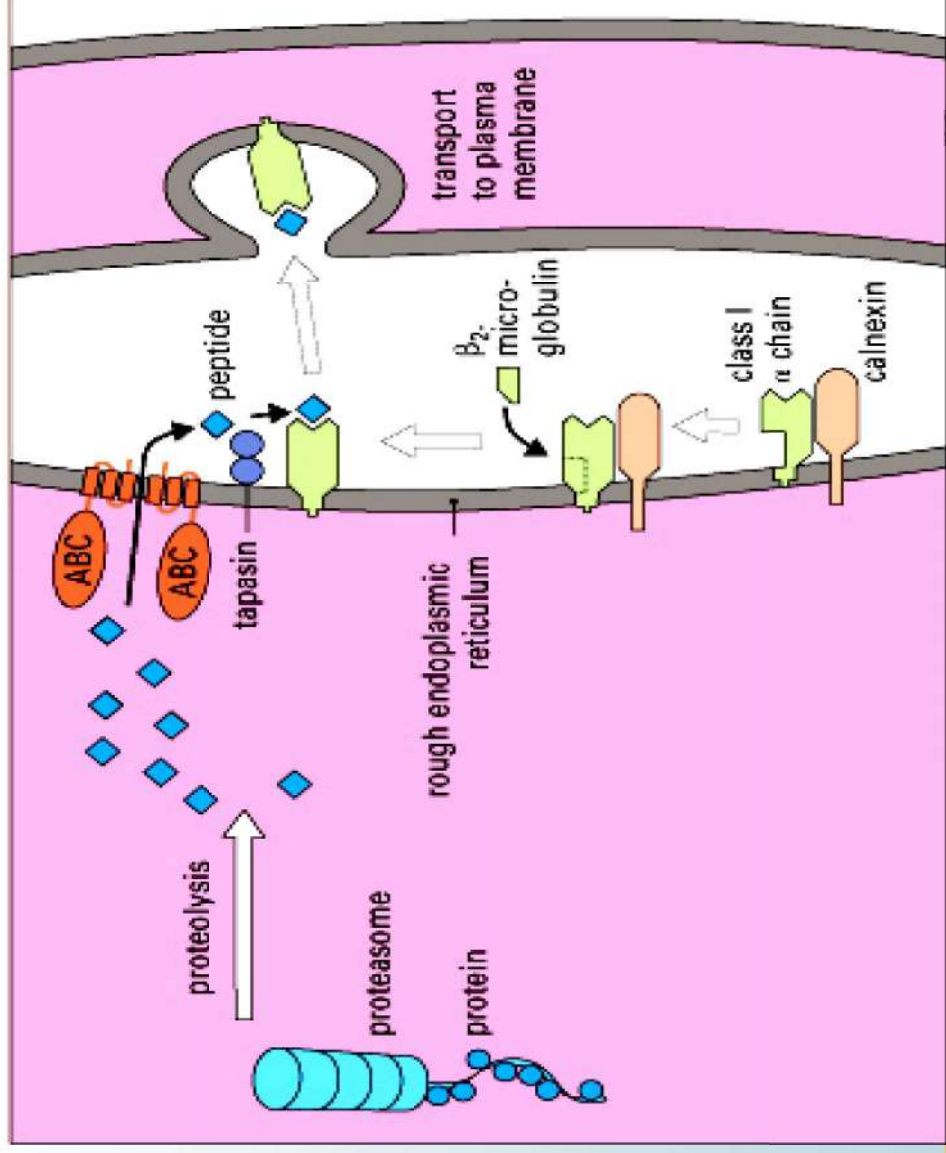
Tapsin介导I类分子与TAP的结合



3、抗原肽- MHC I 类分子复合物的形成与Ag提呈

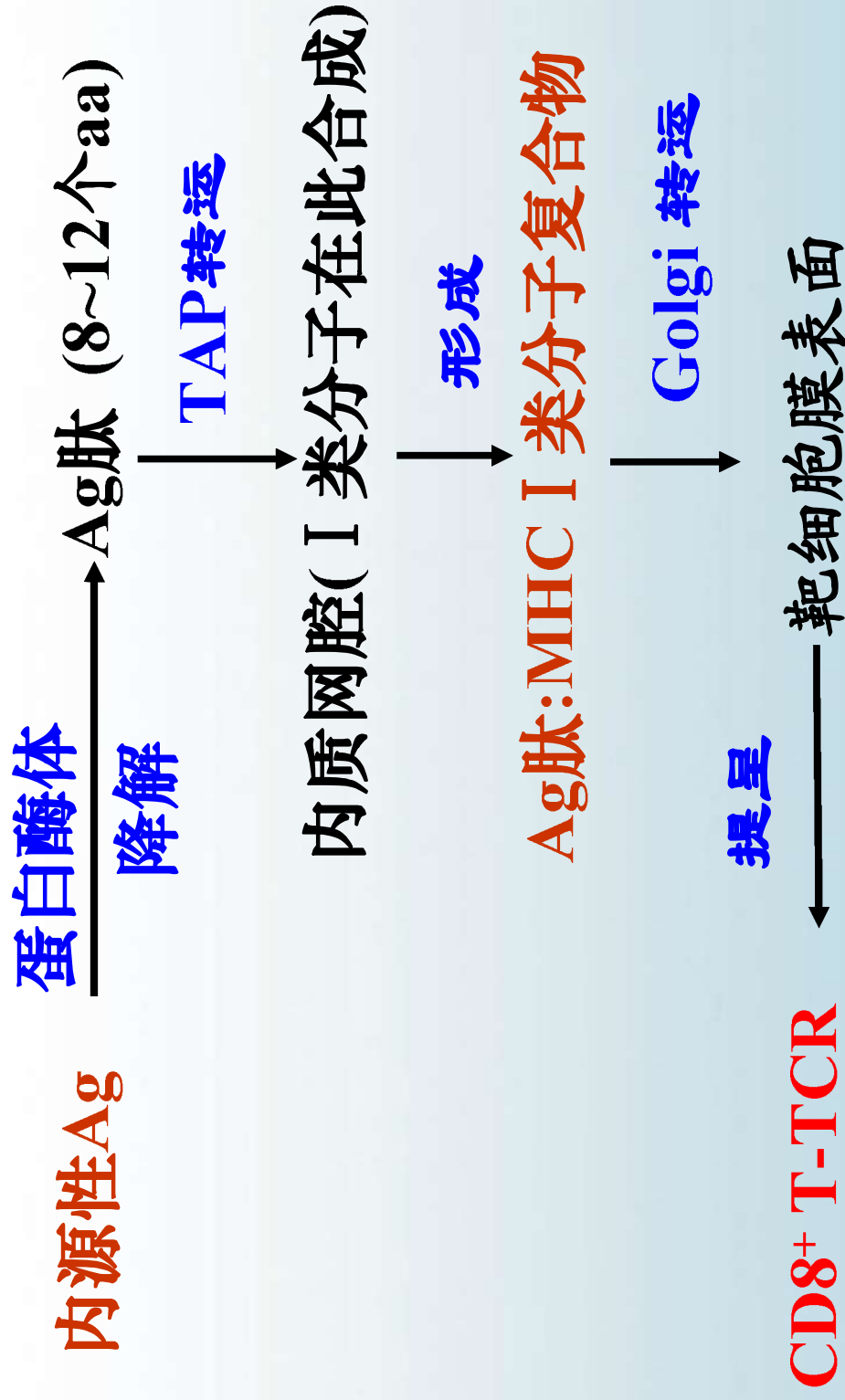
- 抗原肽结合槽: $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 功能区
- 内质网的氨基肽酶 (ERAP): 修剪Ag肽
- 羟基氧化还原酶 (Erp57): 催化 $\alpha 2$ 功能区二硫键断裂和重建

Assembly of endogenous peptides with MHC class I molecules





Summary



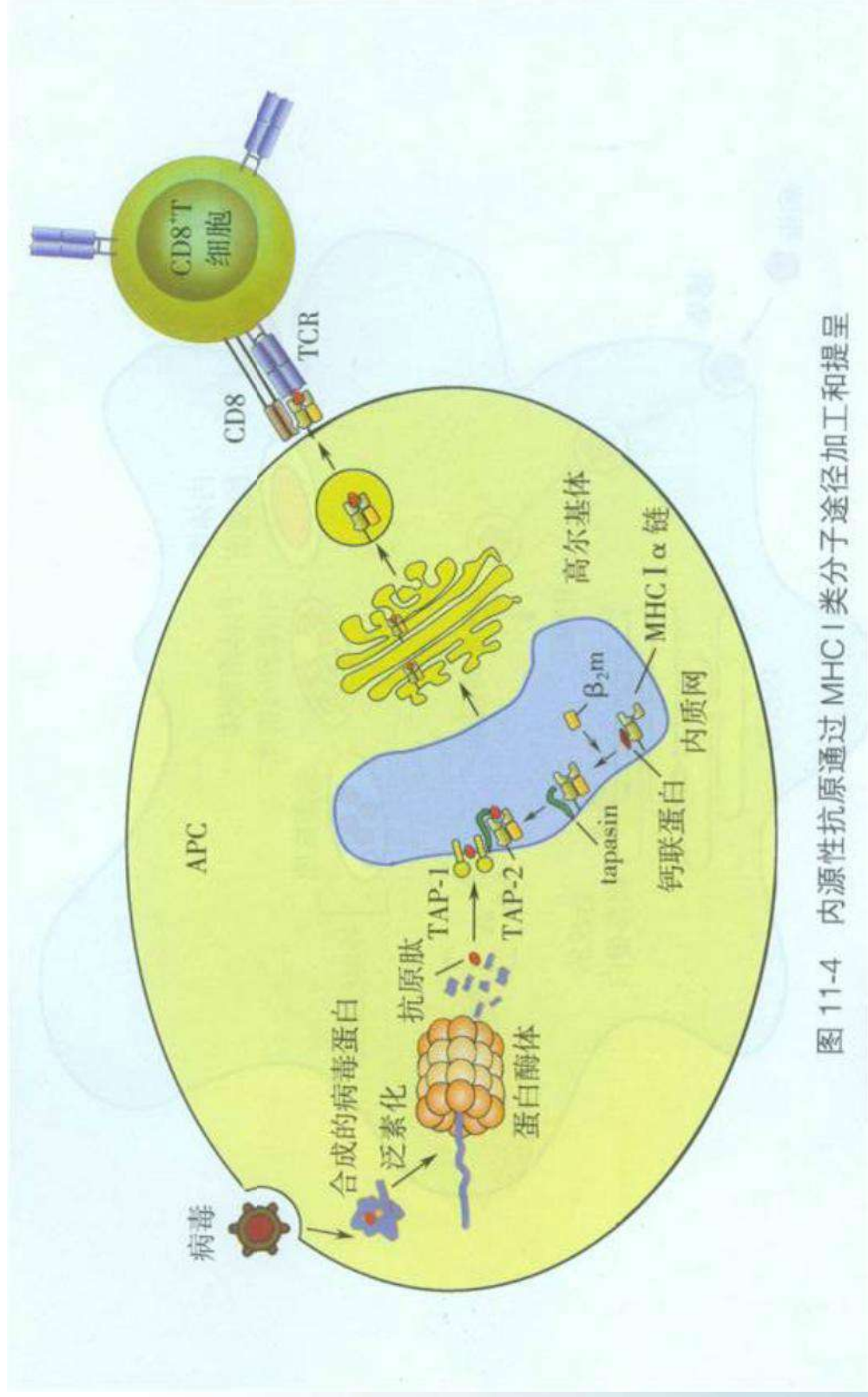


图 11-4 内源性抗原通过 MHC I 类分子途径加工和提呈

内源性抗原通过MHC I 类分子途径加工处理和提呈



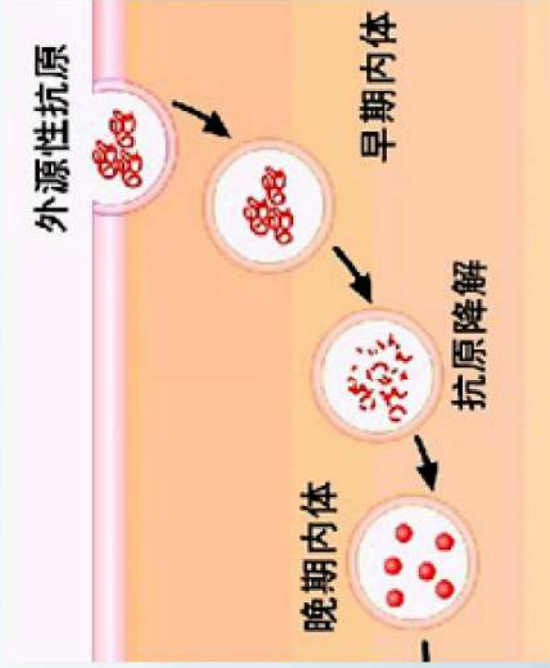
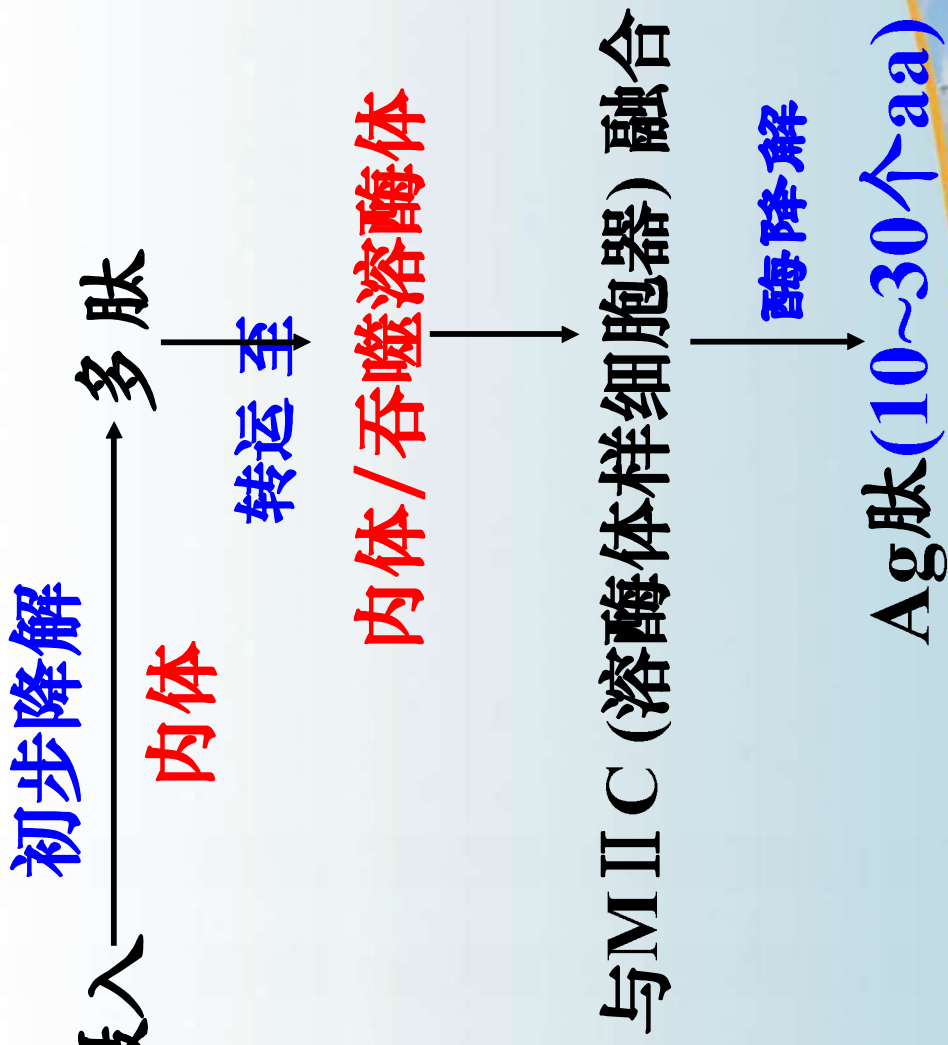
(二) MHC II 类分子途径

外源性Ag主要通过**MHC II**类分子途径
加工处理与提呈。

- 1、外源性抗原的摄取与加工
- 2、MHC II 类分子的合成与转运
- 3、MHC II 类分子的组装和抗原肽的提呈



Ag降解场所：内体/溶酶体





内质网中新合成的MHC II分子与内质网膜上**Ia**相关

恒定链 (Ia-associated invariant chain, Ii) 结合成

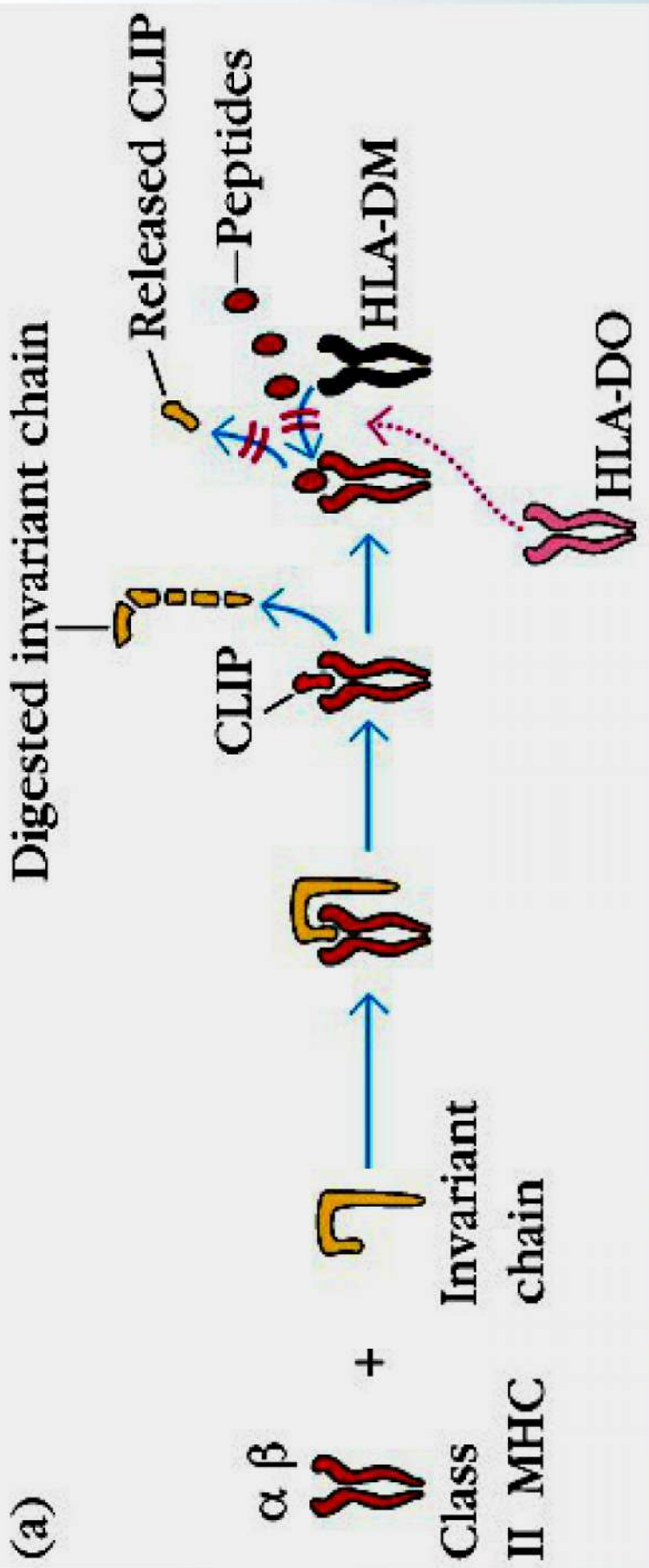
($\alpha\beta$ Ii)九聚体。

Ii的主要功能:

- ◆ 促进MHC II类分子 α 链与 β 链组装和折叠及二聚体的形成;
- ◆ 阻止MHC II类分子与其他内源性多肽结合;
- ◆ 促进MHC II类分子通过Golgi从ER转运到MII C。



(a)



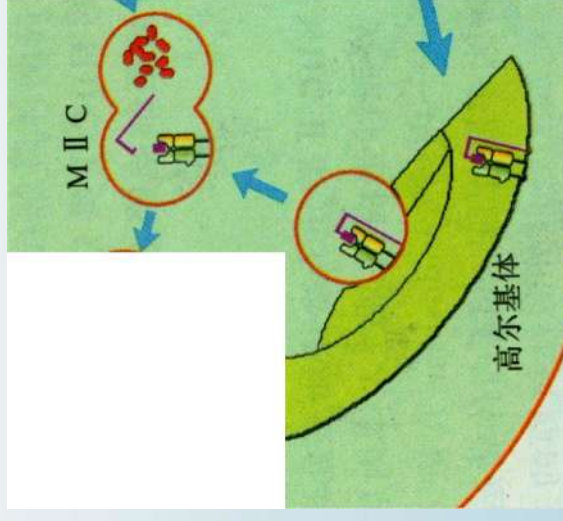


M II C: MHC II 类分子小室

CLIP— MHC II 类分子相关的恒定链多肽

(class II associated invariant chain peptide)

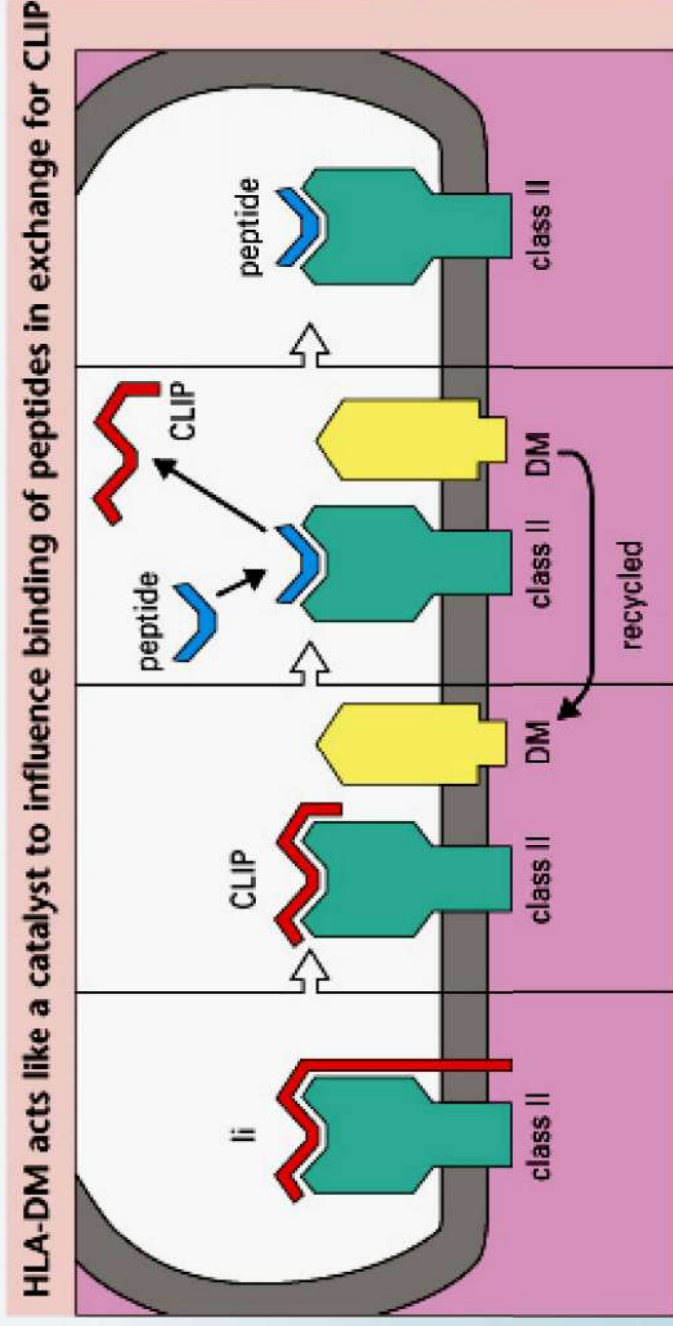
作用：封闭MHC II 类分子的抗原肽结合槽。





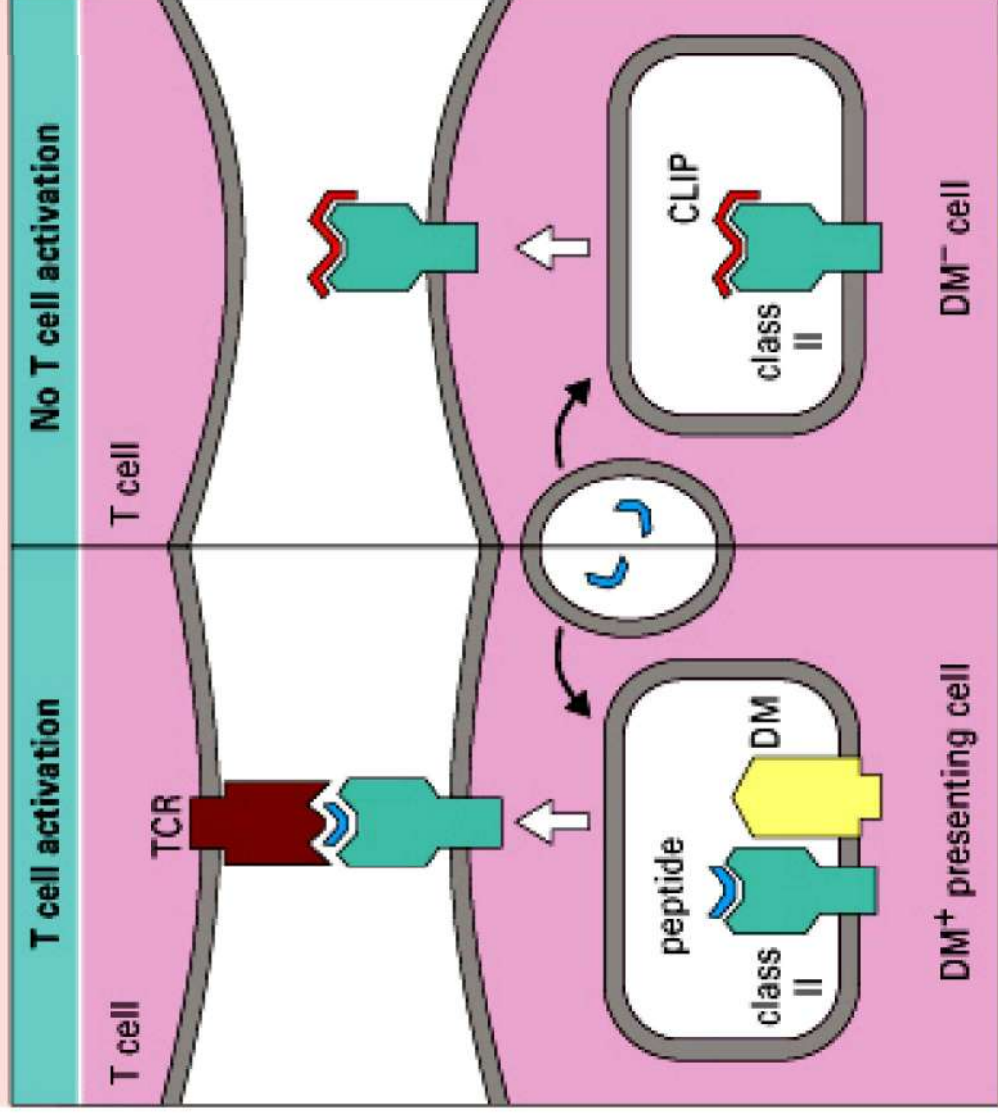
抗原肽结合槽: $\alpha 1 + \beta 1$, 结合13-18 aa

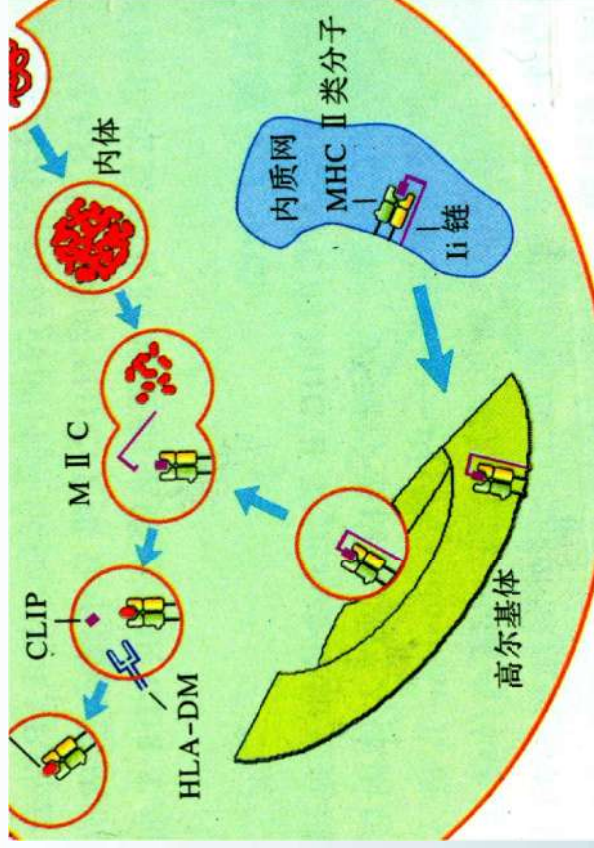
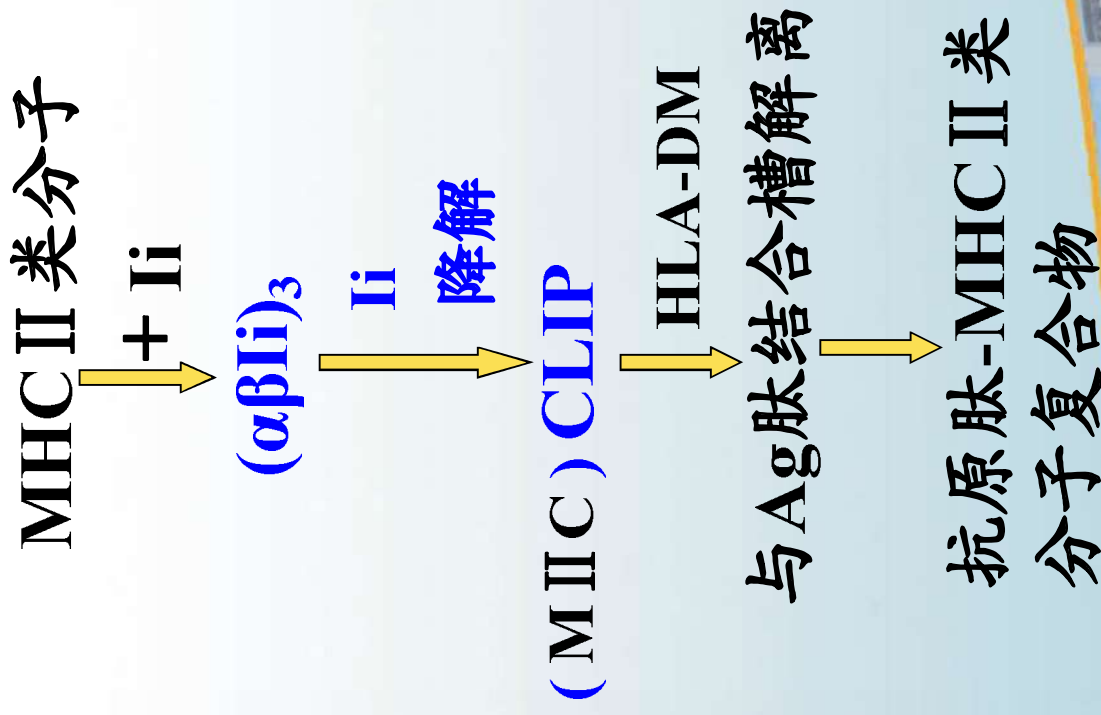
HLA-DM分子: 使CLIP与抗原肽结合槽解离

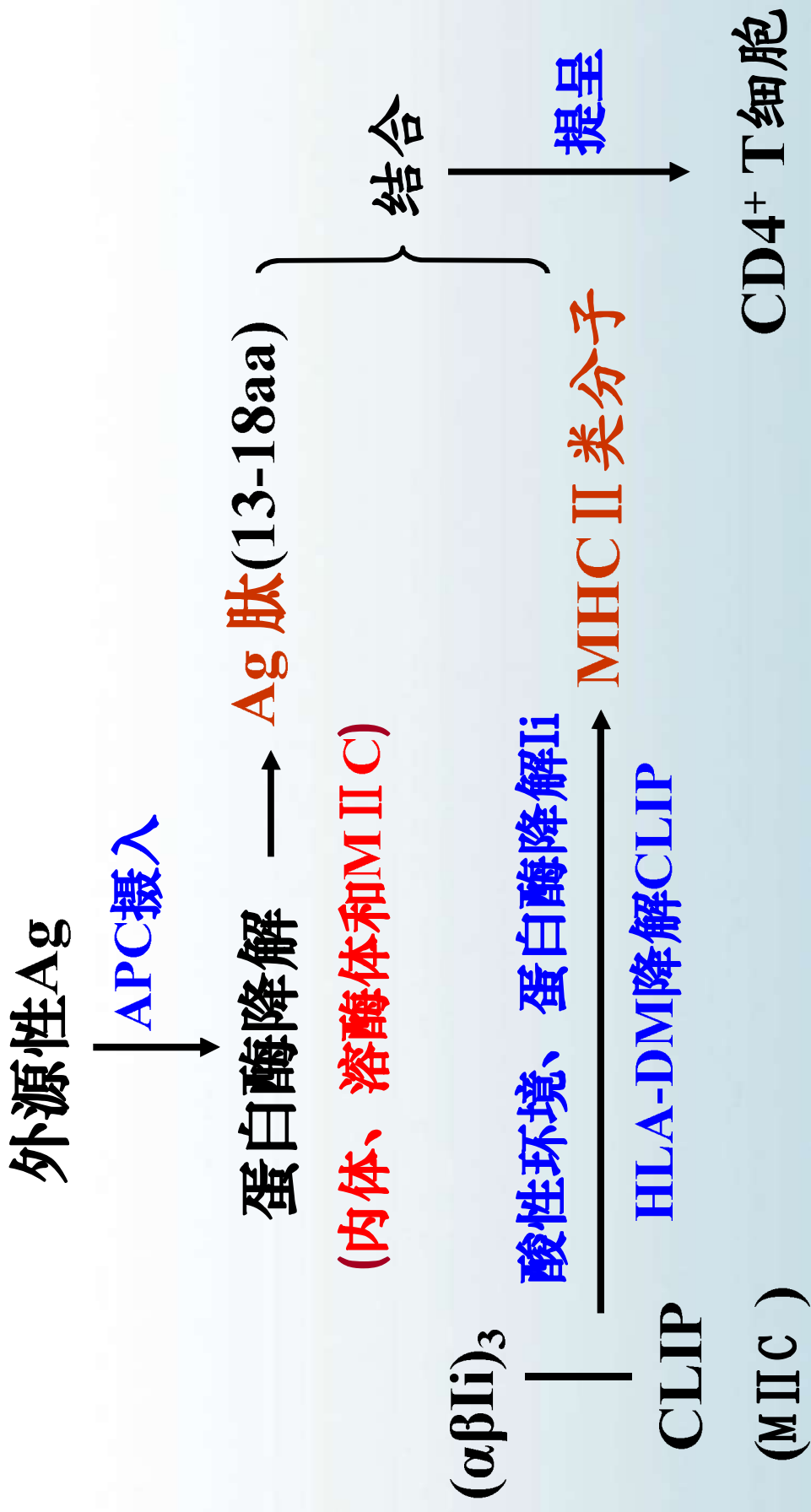


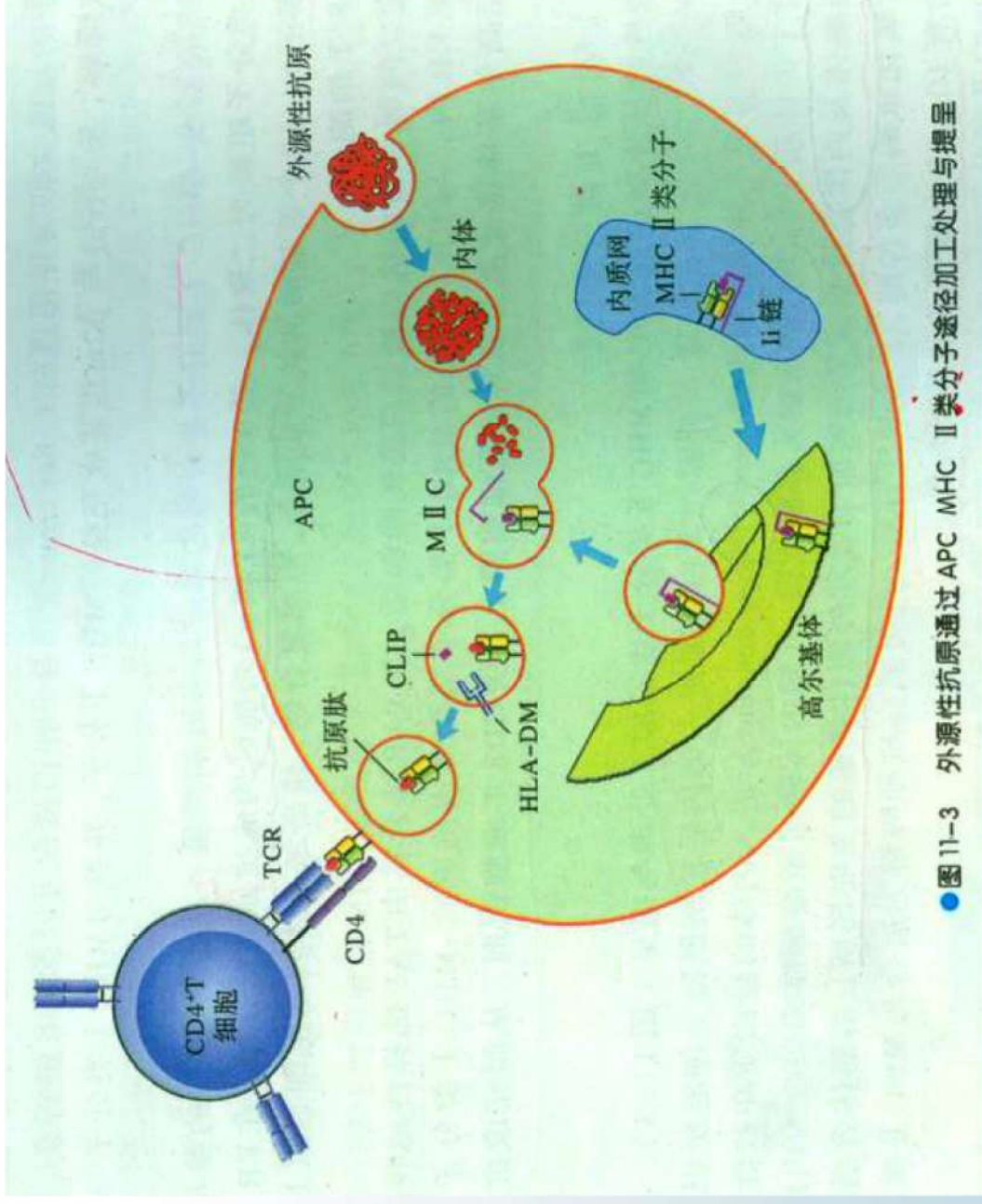


Absence of HLA-DM leads to failure of MHC class II molecules to bind appropriate peptides









● 图 11-3 外源性抗原通过 APC MHC II 类分子途径加工与提呈

外源性抗原通过MHC II类分子途径加工处理和提呈



MHC I 类分子途径 MHC II 类分子途径

Ag来源

内源性Ag

外源性Ag

Ag降解的胞内位置

蛋白酶体

内体、溶酶体和MIIIC

Ag与MHC分子结合部位

内质网

MIIC

提呈抗原的MHC分子

MHC I 类分子

MHC II 类分子

伴侣分子

TAP、钙联蛋白

Ii链、钙联蛋白

处理和提呈Ag的细胞

所有有核细胞

专职性APC

识别和应答细胞

CD8⁺T(主要为Tc)

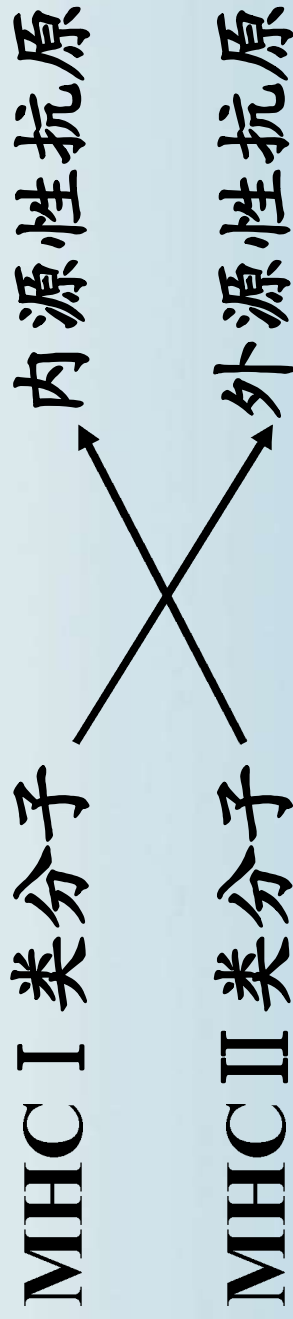
CD4⁺T(主要为Th)





(三) 非经典的抗原提呈途径 (MHC分子对抗原的交叉提呈)

- ❖ MHC I 类分子能提呈外源性Ag
- ❖ MHC II 类分子也能提呈内源性Ag





❖ 外源性Ag交叉提呈的机制

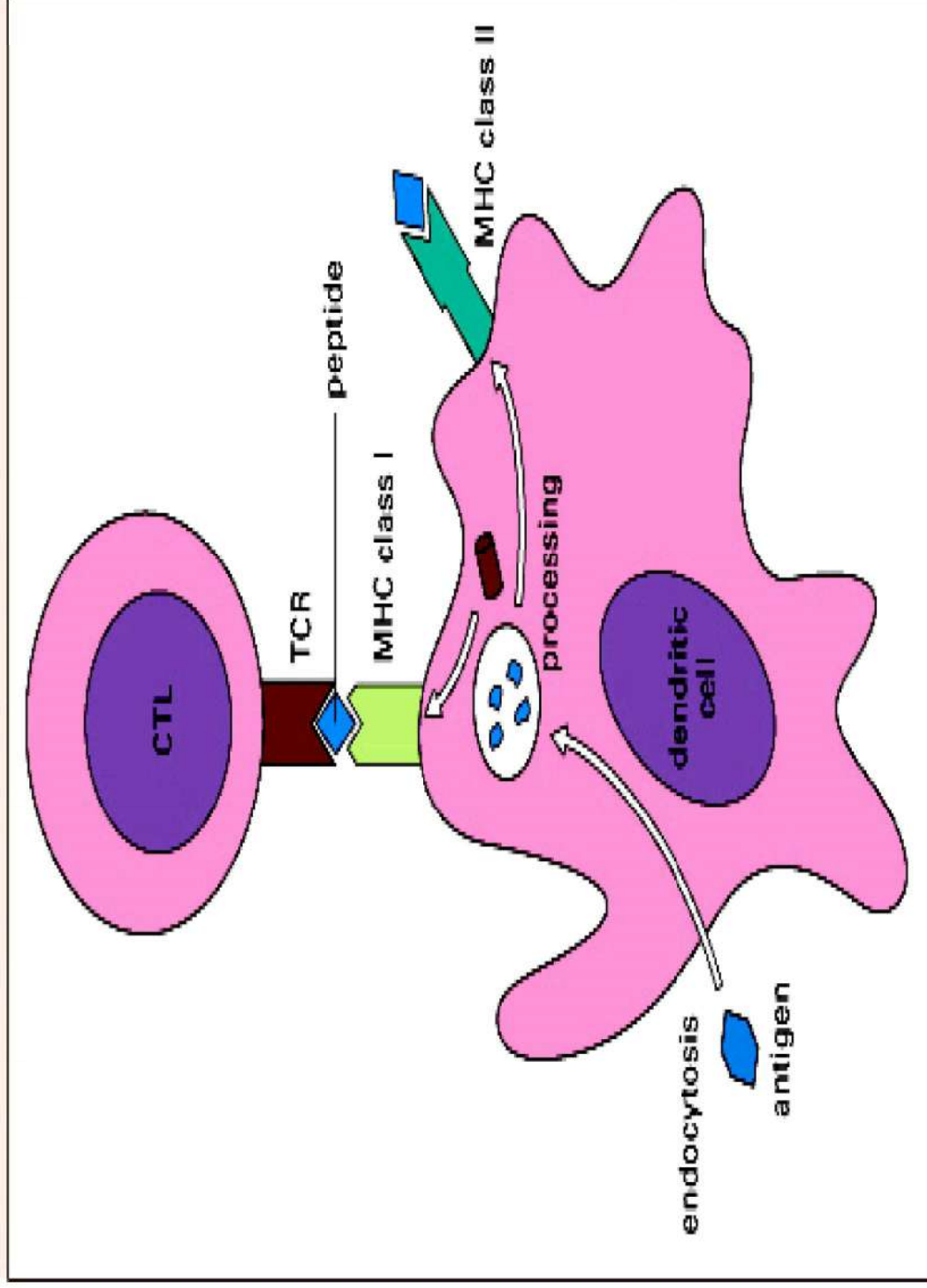
- 外源性抗原从内体或吞噬溶酶体中溢出或直接穿越细胞膜进入胞质
- 溶酶体中抗原肽通过胞吐作用排出并与细胞膜表面空载MHC I类分子结合
- 细胞表面的和新合成的MHC I类分子进入内体直接
与外源性抗原肽结合



- ❖ **内源性Ag交叉提呈的机制**
- 含内源性抗原的细胞或凋亡小体被APC摄取
形成内体
- 内源性抗原肽被释放到胞外，与细胞膜表面空
载的MHC II类分子结合为复合物



Cross-presentation when exogenous peptides are presented by MHC class I molecules

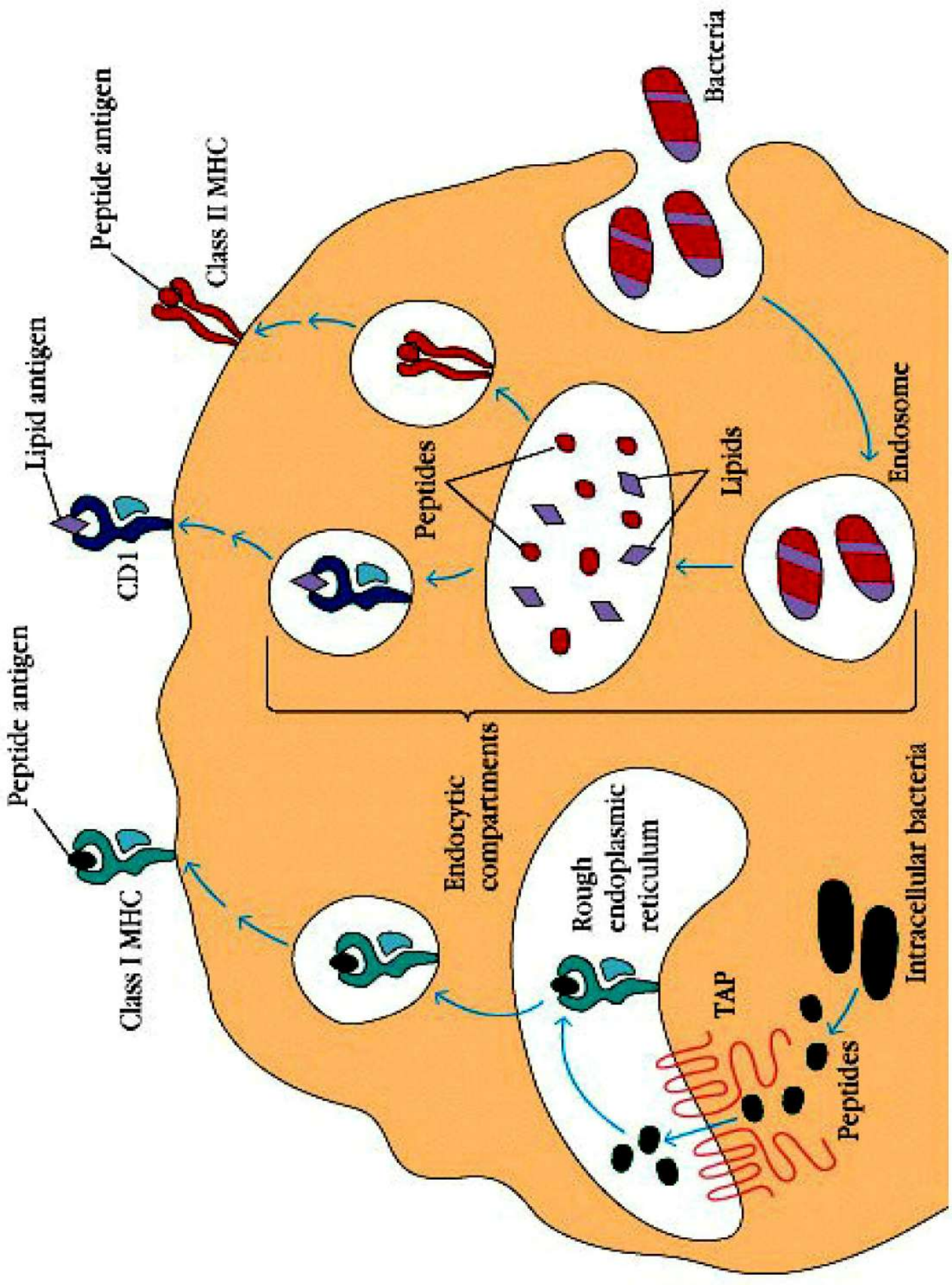




脂类抗原与APC表面的CD1分子结合而被提呈

- CD1与 $\beta 2m$ 组成**MHC I**类样分子而提呈脂类Ag;
- CD1a~c对脂类Ag加工、提呈，活化特异性T细胞，介导适应性免疫应答；
- CD1d对脂类Ag加工、提呈，活化NKT细胞，参与固有免疫应答。







思考題

1. APC的概念，专职性APC的种类和特点。
2. 抗原加工处理、抗原提呈的含义？
3. DC、M ϕ 及B细胞摄取抗原的方式有何异同？
4. MHC I 类分子途径和MHC II 类分子途径的比较。

聚南國精英
育华夏俊才

賀清华大学五十华诞

陈竺
二〇〇六年八月

馆
书