

《感染与免疫 I》

1. 淋巴细胞的克隆选择学：右图。

2. 影响人体健康的主要病原体：

- 病毒**：形态最微小，结构最简单的微生物。无细胞结构，只有一种核酸作遗传物质，非细胞型微生物。
- 真菌**：真核细胞型微生物，分单细胞真菌和多细胞真菌两类。细胞核高度分化，有核膜核仁，胞质内有完整细胞器，仅少部分对人体有害。
- 寄生虫**：包括原生动物和蠕虫，原生动物是单细胞真核生物，至少有一段时期在宿主细胞内生存；蠕虫是多细胞生物，具有在宿主主体外生存的能力。
- 细菌**：原核生物界的单细胞微生物。形体微小，结构简单，具有细胞壁和原始核质，无核仁核膜，仅核糖体一个细胞器。包括细菌，放线菌，支原体，衣原体，立克次体，螺旋体。

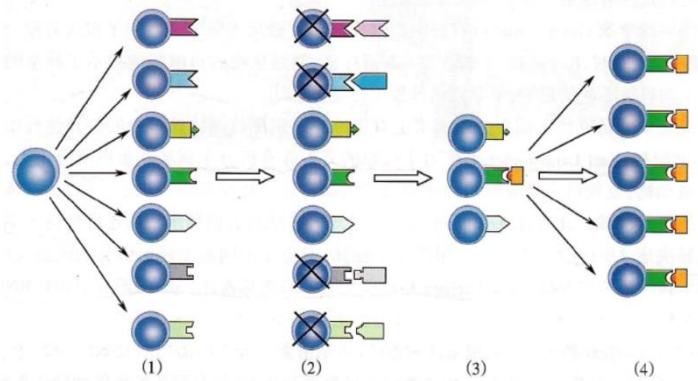


图 1-2 淋巴细胞的克隆选择示意图

淋巴细胞的克隆选择过程大致包括四个阶段：(1) 淋巴干细胞分化为多种多样的淋巴细胞克隆；(2) 未成熟淋巴细胞结合自身抗原后被克隆删除，发生自身免疫耐受；(3) 成熟淋巴细胞识别外来抗原发生活化和增殖；(4) 受抗原刺激的淋巴细胞分化为效应细胞并清除抗原。

3. 免疫系统的组成：

- 免疫器官**：中枢（骨髓、胸腺），外周（脾脏、淋巴结、黏膜相关淋巴结、皮肤相关淋巴结）
- 免疫细胞**：固有免疫的组成细胞（吞噬细胞、树突状细胞、NK 细胞、NKT 细胞、粒细胞（中性、嗜酸性和嗜碱性）），适应性免疫应答细胞（T 细胞、B 细胞）
- 免疫分子**：膜型分子（TCR、BCR、CD 分子、黏附分子、MHC 分子、细胞因子受体），分泌型分子（免疫球蛋白、补体、细胞因子）。

4. 淋巴细胞的组成：髓系细胞（粒细胞，单核细胞，巨噬细胞，树突细胞），淋巴系细胞（T 淋巴细胞，B 淋巴细胞，NK 细胞，NKT 细胞）

5. T 细胞的发育过程：右图。

6. 抗原和抗体的概念：

- 抗原**：是指所有能激活和诱导免疫应答的物质，通常指能被 T、B 淋巴细胞表面异性抗原受体识别及结合，激活 T、B 细胞

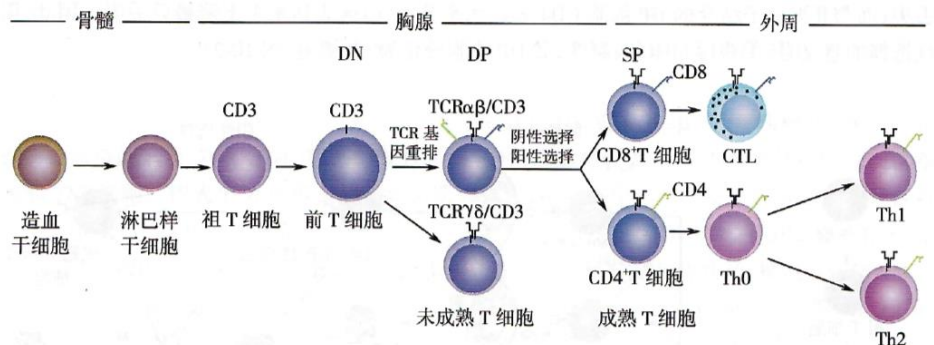


图 10-1 T 细胞的发育

DN：双阴性 ($CD4^-CD8^-$)；DP：双阳性 ($CD4^+CD8^+$)；SP：单阳性 ($CD4^+CD8^-$ 或 $CD4^-CD8^+$)；CTL：细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte)

增殖、分化、产生免疫应答效应产物，并与效应产物结合，进而发挥适应性免疫应答效应的物质。具有**免疫原性**、**免疫反应性**。抗原表位（抗原决定簇）是抗原分子中决定免疫应答特异性的特殊化学基团，是抗原与 T/B 细胞 抗原受体（TCR/BCR）特异性结合的最小结构与功能单位。

- 抗体**：作为介导体液免疫的重要效应分子，是免疫系统在抗原刺激下，由 B 淋巴细胞或记忆 B 细胞增殖分化成的浆细胞所产生的，可与相应抗原发生特异性结合的免疫球蛋白，主要分布在血清中，也分布于组织液、外分泌液及某些细胞膜表面。

7. 固有免疫和适应性免疫的区别：

- 免疫应答**：免疫系统将入侵的病原微生物以及机体内突变的细胞和衰老、凋亡细胞认为是“非己”的物质。免疫应答是指免疫系统识别和清除非己物质的整个过程。分固有免疫和适应性免疫两类。
- 固有免疫**：先天性，发挥作用快速（数分钟~4 天），**模式识别受体**，无免疫记忆，如抑菌杀菌物质，补体，炎症因子，NK 细胞和 NKT 细胞。
- 适应性免疫**：**获得性免疫**，需要抗原激发，发挥作用较慢（4~5 天后），**特异性抗原识别受体**（由于细胞发育中基因重排产生多样性），产生**记忆细胞**，如 T 细胞，B 细胞等。

《感染与免疫 II》

1. 模式识别受体 (PRR) 和病原体相关模式分子 (PAMP) 的概念

- 模式识别受体是指存在于吞噬细胞和树突细胞等多种免疫细胞膜表面、胞内细胞器室膜上和血清中的一类能够直接识别病原体及其产物或宿主凋亡细胞和衰老损伤细胞表面某些共有特定分子结构的受体。
- 病原体相关模式分子是指某些病原体或其产物所共有的高度保守、可被模式识别受体识别结合的特定分子。

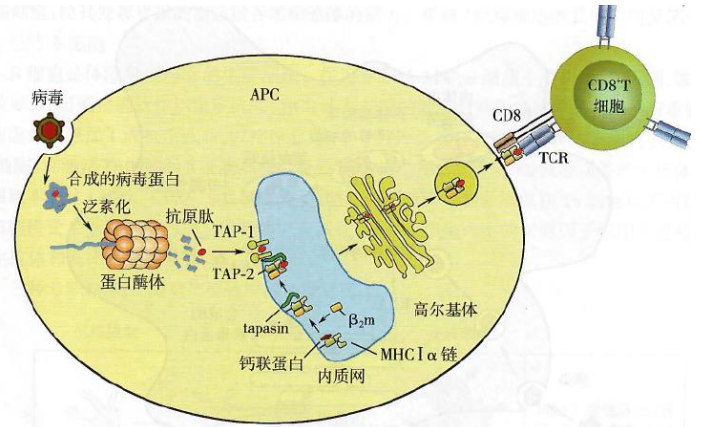
2. 抗原加工和提呈:

- 抗原加工是抗原提呈细胞 (APC) 将摄摄入胞内的外源性抗原或者胞质内自身产生的内源性抗原降解并加工成一定大小的多肽片段, 使抗原肽适合与 MHC 分子结合, 抗原肽-MHC 分子复合物再转运到细胞表面的过程。

- 抗原提呈是是表达于 APC 表面的抗原肽-MHC 分子复合物被 T 细胞识别, 从而将抗原肽提呈给 T 细胞, 诱导 T 细胞活化的过程。

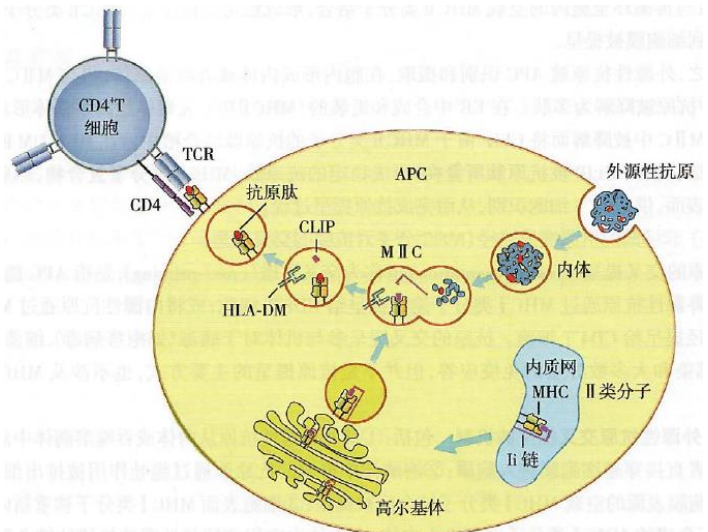
3. MHC I 类分子抗原提呈途径: 所有有核细胞 (也包括 APC 细胞) 均表达 MHC I 类分子。

- 内源性抗原的加工与转运: 细胞内蛋白与泛素结合, 泛素化蛋白呈线性进入胞质内的蛋白酶体被降解为抗原肽, 抗原肽经内质网膜上的 TAP (抗原加工相关转运物) 转移至内质网腔中。
- MHC I 类分子 α 链和 β_2 微球蛋白 (β_2m) 在内质网中合成, MHC I 类分子 α 链与伴侣蛋白 (钙连蛋白, 钙网蛋白, TAP 相关蛋白) 结合。
- 抗原肽-MHC I 类分子复合物的形成与抗原提呈: 抗原肽和新组装的 MHC I 类分子结合, 经高尔基体转运至细胞膜上, 提呈给 $CD8^+$ T 细胞 (杀伤性 T 细胞)。



4. MHC II 类分子抗原提呈途径:

- 模式识别受体识别外源性抗原, 通过胞饮作用、吞噬作用、受体介导的内吞作用和内化等方式摄取抗原。摄取的蛋白质抗原与内体融合, 形成吞噬体, 吞噬体与溶酶体融合为吞噬溶酶体。
- 在内质网中合成和组装的(MHC II/Ii)₃ 九聚体经高尔基体形成 MHC II 类小室 (MIIC), 吞噬溶酶体与 MIIC 融合, 将抗原降解为 10~30 个氨基酸的短肽。
- Ii 链在 MIIC 中被降解而将 CLIP 留于 MHC II 类分子的抗原肽结合槽中。
- 在 HLA-DM 的作用下抗原肽结合槽的 CLIP 被抗原肽所置换, 形成稳定的抗原肽-MHC II 类分子复合物, 然后转运至 APC 膜表面, 供 $CD4^+$ T 细胞识别 (辅助性 T 细胞)。



5. 免疫系统的功能:

- 免疫防御 (immune defense): 防止外界病原体的入侵及清除已入侵病原体 (如细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体、寄生虫等) 及其他有害物质。
- 免疫监视 (immune surveillance): 随时发现和清除体内出现的“非己”成分, 如由基因突变而产生的肿瘤细胞以及衰老、凋亡细胞。
- 免疫自身稳定 (immune homeostasis): 通过自身免疫耐受和免疫调节两种主要的机制来达到免疫系统内环境的稳定。

6. 了解常见免疫学检测技术: 免疫标记技术、免疫荧光技术、放射免疫测定法、免疫胶体金技术、免疫印迹技术。

《干细胞 I》

1. 干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞，分为全能干细胞、亚全能干细胞、多能干细胞、单能干细胞。分裂方式有对称分裂和不对称分裂。干细胞的基本特征：
 - a) 具有无限分裂的能力；
 - b) 是未分化的细胞；
 - c) 分裂产生的子细胞只能在两种途径中选其一：①仍为干细胞（自我更新）；②向终末分化（分化）；
 - d) 干细胞维持干性需要微环境。
2. 微环境构成了生物体组织生理学的基本单位，在组织代谢、生长、维护和修复过程中起重要的作用。干细胞微环境通过整合内外的信号分子，介导干细胞对机体生长、修复的需求产生应答，诱导干细胞发生迁移、分化，形成终末分化的组织特异性功能。干细胞的生长、迁移、增殖、分化等生物学行为受到多种因素特别是干细胞所处微环境（niche）的调节，干细胞微环境已被证明是调控干细胞的主要结构。主要功能：
 - a) **锚定干细胞并调控其处于 G0 期**：钙粘蛋白和整合素介导的细胞粘附是普遍存在的微环境锚定干细胞机制；
 - b) **维持干细胞的自我更新和分化间的平衡**：微环境结构是不对称的，与干细胞分裂共同决定干细胞分裂方式；
 - c) **调控干细胞命运**：干细胞微环境为干细胞提供保护，屏蔽外部分化因素对干细胞的影响从而维持干细胞的未分化状态。
3. 胚胎干细胞存在于早期胚胎组织中，具有高度增殖能力和多向分化潜能。成体干细胞存在于成体各种组织器官的未分化细胞，在体内具有终生自我更新能力和分化潜能。
4. 胚胎干细胞的局限性：
 - a) 需要破坏胚胎，存在伦理问题。
 - b) 不能获得病人特异性的干细胞系。
 - c) 宿主的免疫排斥。
5. 胚胎干细胞干性维持的主要分子：
 - a) Oct4: (POU 家族转录因子) 表达在胚胎发育的早期植入阶段，表达的蛋白质是细胞全能性的重要标志；
 - b) Nanog: (NK-2 家族转录因子) 在发育过程中主要表达桑葚胚的内部细胞，囊胚内细胞团等；
 - c) SOX2: (HMG 转录调控因子家族) SOX2 的表达并不限于多潜能性细胞，除了内细胞团，外胚层和生殖细胞，在原始外胚层和神经外胚层中也可检测到 SOX2 的表达。

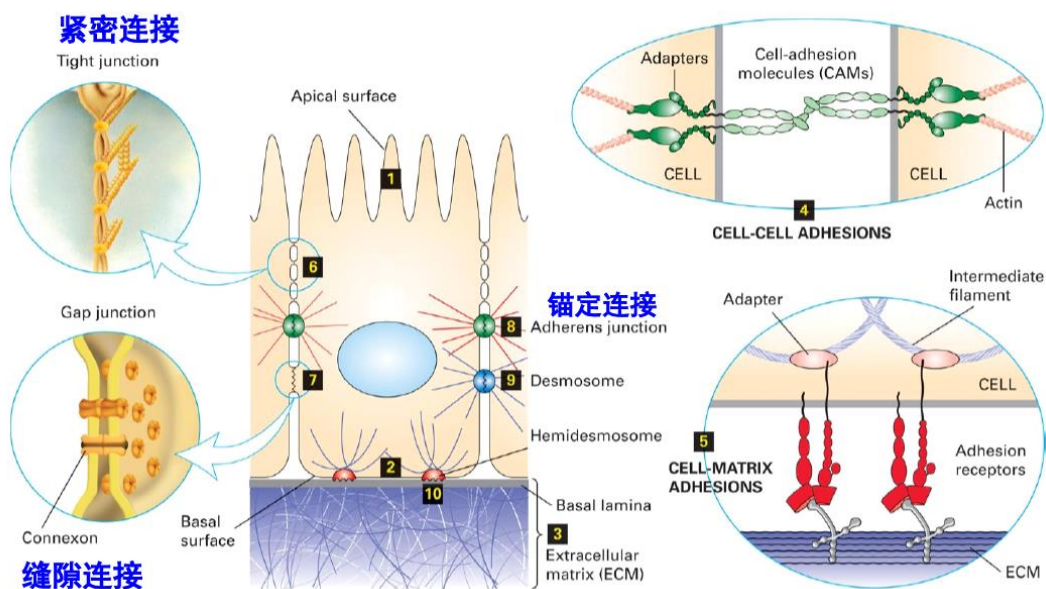
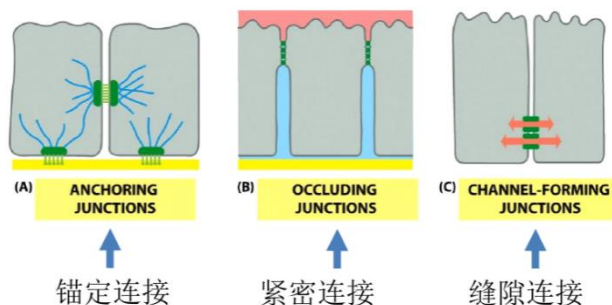
《干细胞 II》

1. 诱导型多潜能干细胞 (iPSc) 通过多种转录因子将终末分化的体细胞重编程为多潜能干细胞。
2. 制备 iPSc 常用的转录因子: Oct3/4、Sox2、c-Myc 和 Klf4。
3. iPSc 诱导方法：
 - a) 应用逆转录病毒导入特定的转录因子可将成体细胞重编程为干细胞。但其可能使外源基因插入细胞的基因组中引起插入突变，致瘤性等存在安全隐患，另外转染效率也较低。
 - b) 利用质粒，腺病毒，mRNA，miRNA 及蛋白质等多种诱导方法以避免基因插入突变及提高诱导效率。
 - c) 使用小分子化合物来替代细胞重编程中使用的外源基因。
4. iPSc 常用鉴定方法：
 - a) 形态学特性
 - b) 特异性标志分子的表达
 - c) qPCR
 - d) 染色体组型分析 (Karyotyping)
 - e) 体内 (畸胎瘤 Teratoma Formation)、体外 (culture) 分化能力检测
 - f) 表观遗传学特性: 亚硫酸氢盐测序检测甲基化。

比较	胚胎干细胞（ES）	诱导多能干细胞（iPS）	成体干细胞（AS）
起源	胚囊	分化的细胞	成体组织
体外增殖	无限	无限	有限
分化	所有组织	所有组织	特定组织类型
成瘤风险	有	有	无
获得渠道	有限（人）	广泛	有限
伦理问题	严重（人）	较少	较少
临床验证	尚无	尚无	有
治疗面临的问题	避免诱导过程中的成瘤隐患	避免诱导过程中的成瘤隐患	体外培养过程中的干性丢失

《细胞的社会性 I》

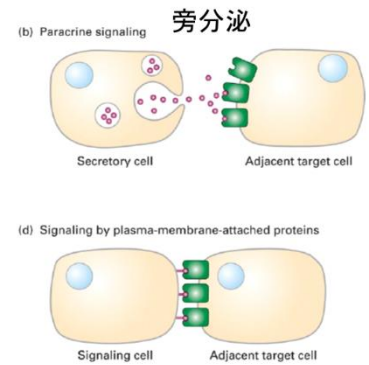
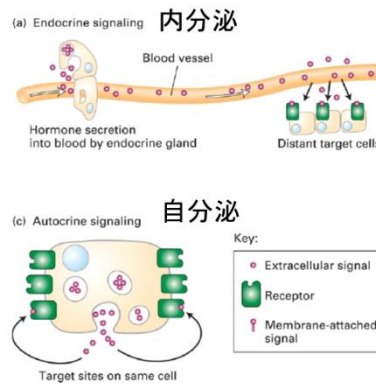
- 细胞-细胞间的连接：紧密连接（意义：血液和组织的屏障，防止大分子、水溶性物质通过，维持上皮细胞极性以防止膜蛋白、糖脂随机分布）、锚定连接（意义：维持细胞形态，维持细胞层张力、持久性和硬度，细胞间信号传递，防止发生上皮间质转换）、缝隙连接（意义：通过相邻细胞间的物质交换发生信号的交流）。
- 细胞-细胞间、细胞-基质间的粘附：细胞粘附分子（CAMs）（钙桥连蛋白、桥粒、整合素、封闭蛋白、连接素）、细胞外基质（ECM）（参与细胞粘附，信号通路及其他很多功能）。



《细胞的社会性 II》

1. 细胞信号转导是指细胞通过细胞膜或胞内受体感受外部信号的刺激，经细胞内信号转导系统转换，从而影响细胞生物学功能的过程

- a) 部分脂溶性信号直接通过细胞膜，进入胞内，与胞浆或核内受体结合，通过改变靶基因的转录活性，诱发细胞特定的应答反应。
- b) 水溶性信号及前列腺素类（脂溶性）必须首先与胞膜受体结合，启动细胞内信号转导的级联反应，将细胞外的信号跨膜转导至胞内；



相邻细胞膜上的信号

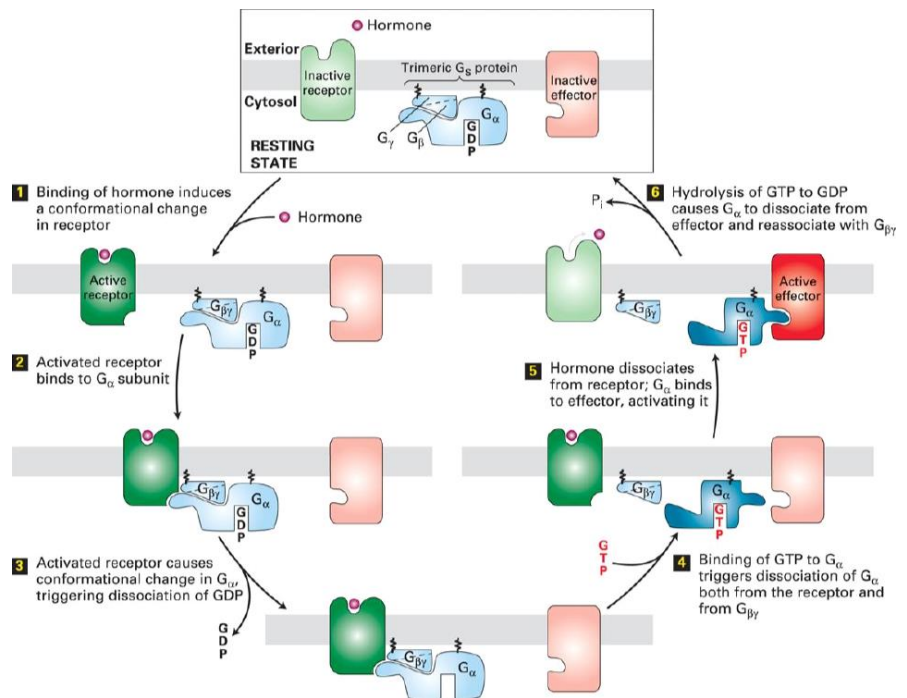
2. 信号通路主要分内分泌，旁分泌，自分泌，相邻细胞上的蛋白四类。
3. 细胞信号转导的主要方式：第二信使（cAMP，cGMP，DAG，IP₃），蛋白激酶和蛋白磷酸酶（可逆的蛋白质磷酸化作用），GTP 结合蛋白（GTP 结合蛋白结合 GTP 是活化形式，结合 GDP 是失活形式，GEF 激活蛋白，GAP 失活蛋白）。

4. 蛋白质活性调节开关的工作原理：

- a) GTP 结合蛋白
- b) kinase 激酶 / phosphatase 磷酸酶

5. G 蛋白偶联受体 (GPCR) 工作原理

- a) 血流中的激素 (hormone) 与细胞膜上的受体结合，受体构象改变而激活；
- b) 激活的受体与 G 蛋白的 α 亚基结合
- c) G 蛋白的 α 亚基构象改变，GDP 解离
- d) GTP 和 G 蛋白的 α 亚基结合，使 α 亚基同时与受体以及 G 蛋白的 β ， γ 亚基解离
- e) α 亚基与效应蛋白结合，催化其下游的信号通路；同时激素分子与受体脱离，受体构象恢复，
- f) GTP 水解变回 GDP，使 α 亚基与效应蛋白解离，重新与 β 、 γ 亚基结合，回到初始状态



6. 动脉平滑肌细胞舒张的调控过程

- a) 血流中的乙酰胆碱是信号分子，通过内分泌途径，与血管内皮细胞膜表面的乙酰胆碱受体（一种 GPCR）结合，激活效应蛋白及其下游的信号通路，催化精氨酸氧化，生成 NO（一氧化氮）
- b) NO 是气体分子，可通过自由扩散，从内皮细胞释放，作为信号分子，通过旁分泌途径，激活其相邻的平滑肌细胞中的第二信使 cGMP，将信号传递至下游，最后造成平滑肌细胞舒张。
- c) 结果：血管舒张，血流增强。

《人造器官与组织工程》

1. 组织工程定义：应用生命科学与工程学的原理与技术，在正确认识哺乳动物的正常及病理两种状态下的组织结构与功能关系的基础上，研究、开发用于修复、维护、促进人体各种组织或器官损伤后的功能和形态的生物替代物的一门新兴学科。

2. 组织工程意义：组织工程的发展将从根本上解决组织和器官缺损所致的功能障碍或丧失治疗的问题。
3. 组织工程三要素：外部信号（作用：细胞存活、生长、运动、分化，包括：生长因子、化学成分（药物）、机械传导（流体剪切力）、microRNAs），（种子）细胞（胚胎干细胞、成体干细胞、iPSc、祖细胞），支架（ECM）（提供临时结构支撑以维持组织基本形态，提供细胞生长的微环境以便于细胞粘附、迁徙，材料：天然多聚物（软性多聚物，生物陶瓷）、人工合成多聚物）。