

分享:   

免疫系統抵抗病毒入侵的第一道防線是Natural antibody(自然抗體)與Complement(補體)中和病毒，當病毒越過這道防線才會進入細胞繁殖，此時要靠CTL去偵察入侵的病毒抗原被Class I HLA表現在細胞膜上，在此之前，IgM-B1b cell若能抓住病毒外膜的蛋白就會活化產生抗體，但並非每個人都有Natural antibody能中和病毒，也並非每個人都有CTL能偵察到病毒入侵，當然也不是每個人都有IgM-B1b cell能抓住病毒外膜的蛋白。

不管你身上有些甚麼抗體，只要病毒外膜的蛋白發生突變，抗體的防線就可能被病毒突破，即使是Natural antibody，去年有效，今年來個Epsilon mutant，就可能被病毒突破。CTL偵察到病毒抗原的存在是啟動T cell immunity的鑰匙，如果CTL沒偵察到病毒，悲劇很快就會發生，天擇不僅發生於新冠病毒，也發生於流感病毒。

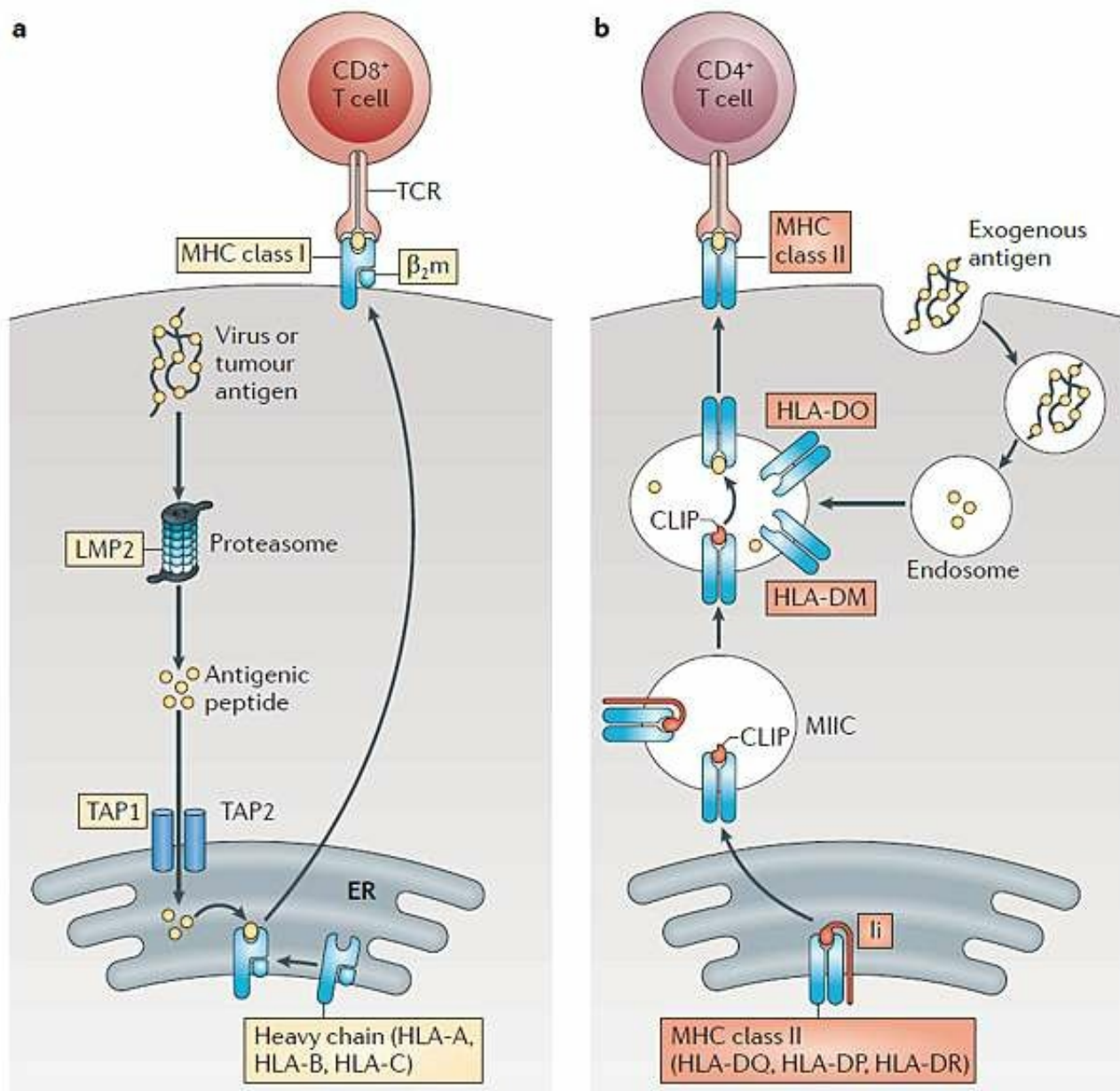
「不是感冒而已嗎？怎麼插管了...」一位母親的心痛回憶：那天起，孩子再也沒機會叫媽媽

<https://health.businessweekly.com.tw/Article.aspx?id=ARTL003001005>

CTL-T cell receptor與Class I HLA之間的接觸與辨識在下文中有詳述：

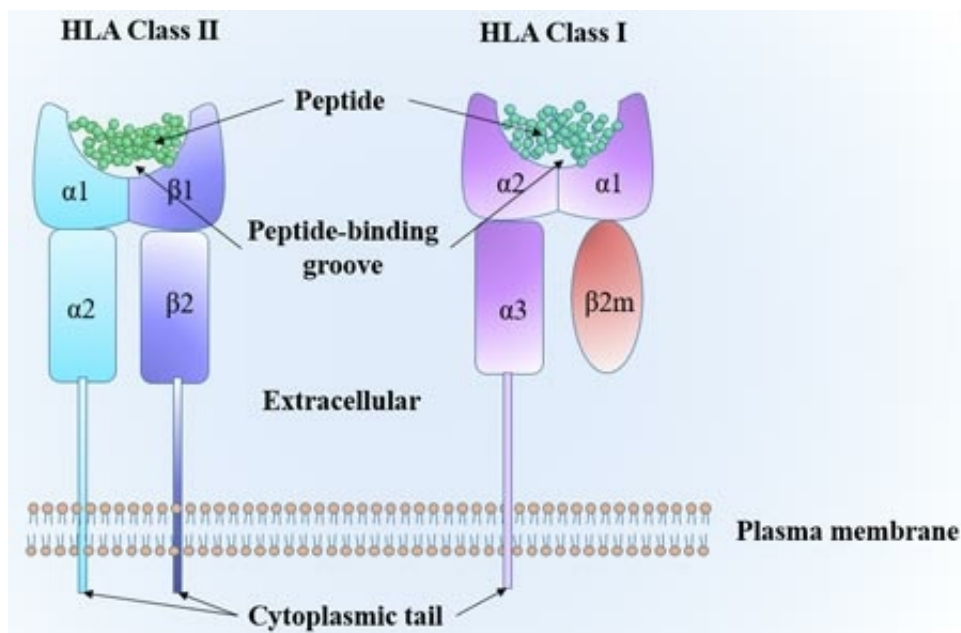
<https://wleemc.pixnet.net/blog/post/121129394>

當CTL(CD8<sup>+</sup> T cell)發現外來抗原被Class I HLA表現在細胞膜上，會攻擊細胞，摧毀病毒，釋放Cytokines(IFN-g與TNF-a)，吸引Macrophage與Dendritic cell過來吞食病毒蛋白。Macrophage留在原地分泌Cytokines製造感染的熱點，Dendritic cell回到局部淋巴結把病毒抗原用Class II HLA推上細胞膜讓Th cell(CD4<sup>+</sup> T cell)用T cell receptor辨識。



圖一：Class I HLA存在於**所有細胞**的胞膜上，只要細胞表現外來抗原被CD8<sup>+</sup> T cell發現，CD8<sup>+</sup> T cell就會攻擊該細胞。

Class II HLA只存在於Dendritic cell、Macrophage、B cell，免疫系統靠這三種細胞將外來抗原訊息傳遞給CD4<sup>+</sup> T cell(Th cell)。



圖二：Class I HLA-A(6921 alleles)、-B(8181 alleles)、-C(6779 alleles)的 bsubunit是固定的b2-microglobulin(b2m)。「allele」是基因型，比方說，人類的HLA-A有6921種基因型。

Class I HLA與Class II HLA的基因型如下面網頁

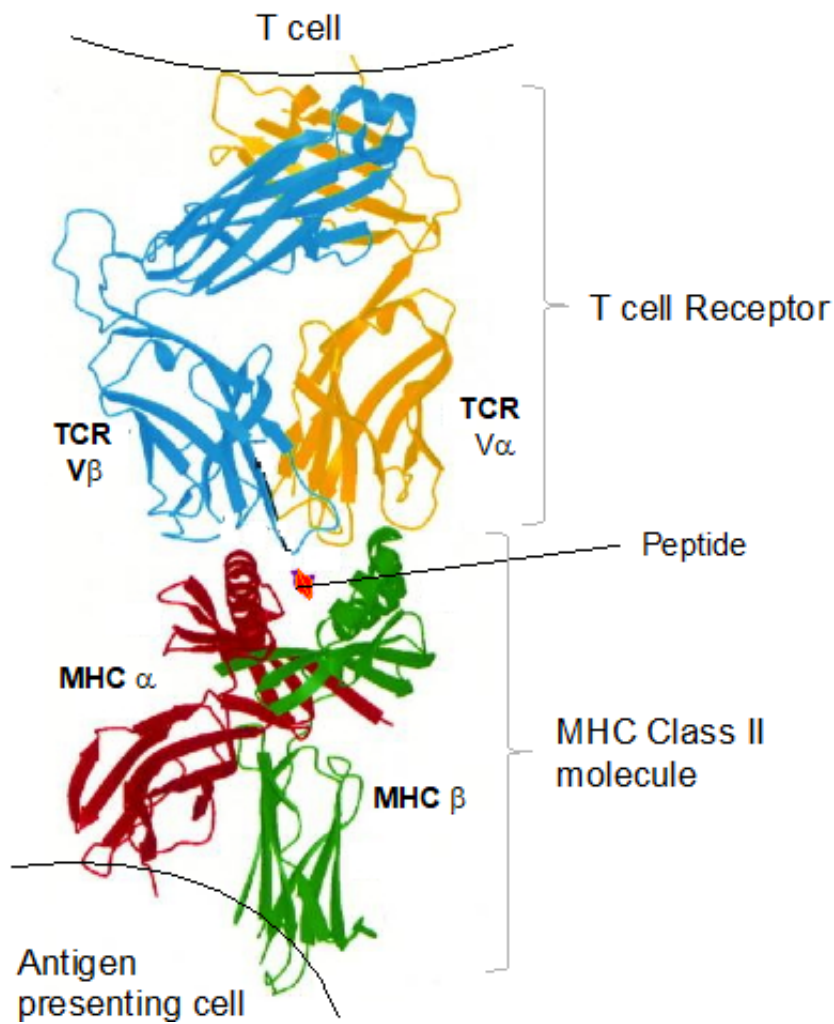
<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

Class II HLA(-D)與Class I HLA(-A, -B, -C)不同之處在：

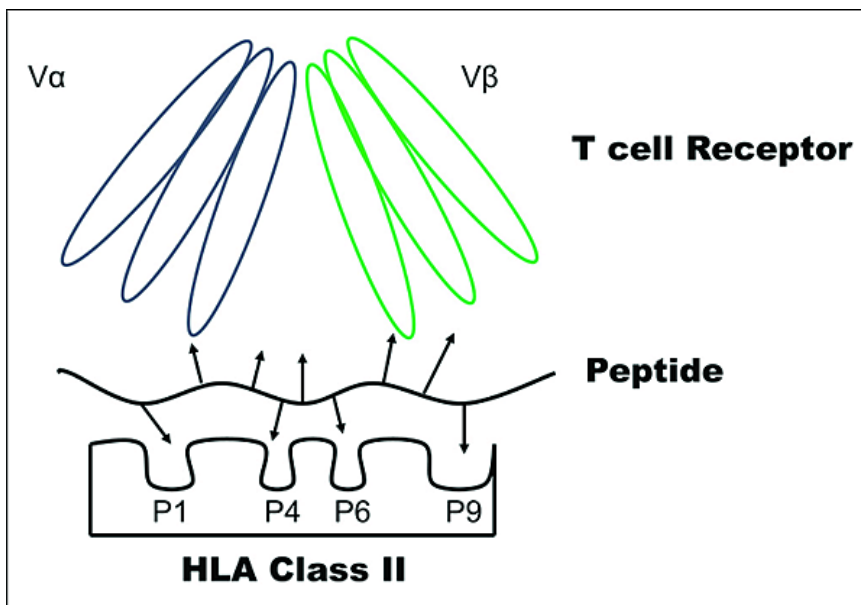
1. Class II HLA由a subunit與b subunit組成的heterodimer。
2. HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR都由其特定的DPa-DPb、DQa-DQb、DRa-DRb組成Heterodimer。
3. DPa、DPb、DQa、DQb、DRa、DRb，都來自不同的基因。
4. HLA-D基因的複雜度簡述如下，(allele number)是人類基因型的數目：
  - DPa：DPA1(298)，DPA2(5)---所有的人都有這兩個基因
  - DPb：DPB1(1862)，DPB2(6)---所有的人都有這兩個基因
  - DQa：DQA1(343)，DQA2(40)---所有的人都有這兩個基因
  - DQb：DQB1(2033)
  - DRa：DRA(29)
  - DRb：DRB1(3018)，DRB3(404)，DRB4(203)，DRB5(163)---所有的人都有這四個基因。DRB2(1)，DRB6(3)，DRB7(2)，DRB8(1)，DRB9(6)---有些人有這五個基因。

一個人的非免疫細胞如腦、心、肝、肺、腎，最多有六種Class I HLA蛋白，但Dendritic cell(DC)、Macrophage、B cell至少有320種Class II HLA蛋白。Class II HLA的種類繁多，因此Th cell幾乎都能從Dendritic cell辨識入侵的外來抗原。CTL在鼻咽若偵察不到病毒入侵，可在氣管偵察到，若在氣管沒偵察到，可在支氣管偵察到，如果在支氣管沒偵察到，病毒就會進入肺臟，代表CTL真的不行，Alveolar macrophage會直接活化吞食並分解病毒，釋放Cytokines把大量Dendritic cell叫過來，Dendritic cell回到胸腔四處的淋巴結把Th cell及B cell叫出來(活化、分裂、移動至感染處)。走到這一步就是肺炎，是否引發重症，要看Th-TCR與DC-HLA(II)之間的結合與辨識，對外來抗原的辨識度越強，越能擴大免疫反應，用抗體(來自B cell)與纖維組織(來自Fibroblast)及早將病毒包圍在肺臟形成完整的CXR Pneumonia patch；辨識度越弱，病毒越能散開造成瀰漫性的感染(CXR整片白色)。

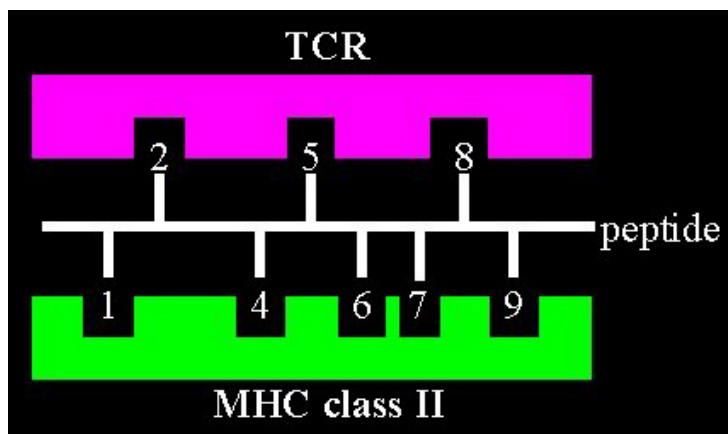
病毒一旦進入肺泡細胞繁殖，CTL-TCR與Class I HLA之間基本上已經沒有實質的結合、辨識、活化功能，必須靠Th-TCR去辨識Dendritic cell上的Class II HLA-peptide：



上圖MHC(major histocompatibility)即HLA(Human leukocyte antigen)



圖三：Th-TCR與APC-HLA(II)之間的Peptide接觸有九個胺基酸。Antigen-presenting cell(APC)包含Dendritic cell,Macrophage,B cell.



圖四：Th-TCR與APC-HLA(II)之間的九個胺基酸接合點，接合之後Th cell的活化如下文

<https://wleemc.pixnet.net/blog/post/120587632>

如果Th-TCR與APC-HLA(II)之間沒讓Th cell有反應而活化，發病一兩天就可能死亡，臨床上屢有案例。

結論：

- 1.CTL如果完全無法在上呼吸道偵察到病毒，即TCR-peptide-HLA(I)無反應，會引發重症。
- 2.Th cell如果完全無法辨識DC-HLA(II)-peptide為外來抗原，會猝死。
- 3.Cytokine storm並非免疫反應太強，而是CTL/Th-TCR與HLA-I/HLA-II的結合辨識力不足的結果。