

# 生物学导论

## 绪论

**古菌**：生活在不常见的环境的细菌，如高温高湿、极端酸碱度等

## 1 生命的化学基础

### 速查

**组成元素**：20余种，C、H、O、N、P、S占95%

**蛋白质**：

氨基酸是蛋白质的基本结构单位

蛋白质是氨基酸的聚合体

蛋白质的四级结构

蛋白质的变构和变性

**核酸**：

核酸的分类和分布

核酸的化学组成

核酸的一级结构

**脂类**：

脂肪

磷脂

类固醇

**糖类**：

单糖

寡糖

多糖

**维生素**：

维生素B2

## 1.1 组成

**组成元素：**20余种，C、H、O、N、P、S占95%

人体必需25种元素中：

常量元素11种，其中的C、H、O、N、P、S、Ca占比99.35%，C、H、O、N占比96.3%

微量元素14种

水是细胞中不可缺少的物质（细胞中水含量占70%-80%）

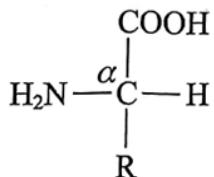
**分子构成：**蛋白质、核酸、脂类、糖类、维生素

前四个为大分子

## 1.2 蛋白质

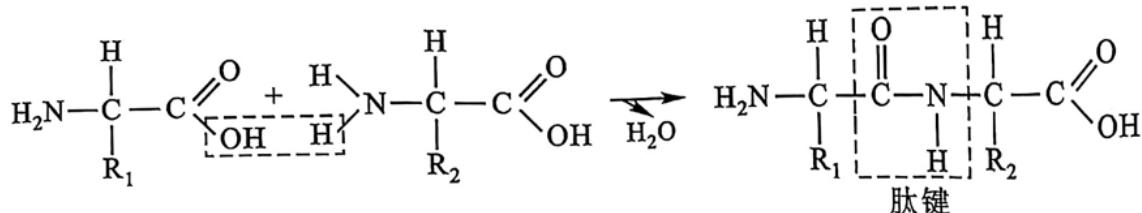
**元素组成：**C、H、O、N、S

**氨基酸**是蛋白质的基本结构单位



**蛋白质是氨基酸的聚合体**

一个氨基酸分子的 $\alpha$ -羧基与另一个的 $\alpha$ -氨基脱水缩合形成的共价键为**肽键**



其中游离的氨基为肽链的头部（N端），羧基为尾部（C端）

N端的第一个氨基酸一定是**甲硫氨酸**（真核）/**甲酰甲硫氨酸**（原核）

蛋白质的结构决定其功能

将蛋白质分子**特定的空间结构**称为**构象**

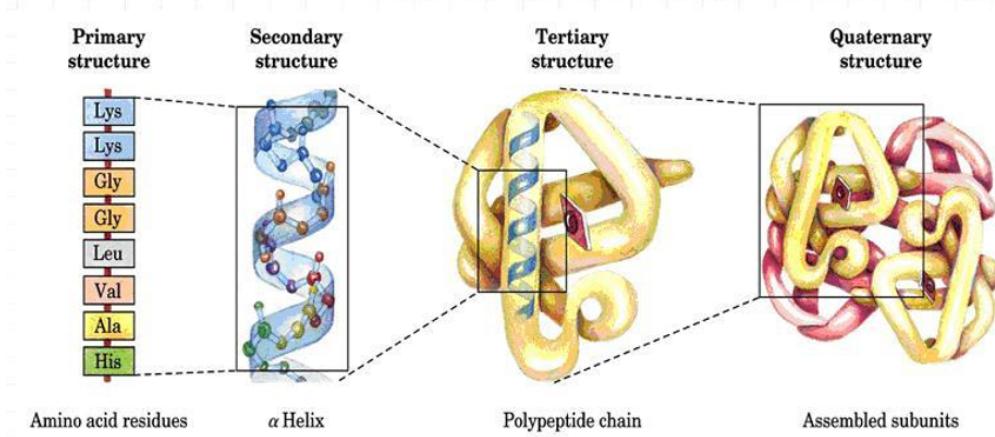
分为四级结构：

一级结构：**多肽链的氨基酸残基顺序**

二级结构：**一条肽链的部分**形成的有周期性重复的主体构象

三级结构：**一条多肽链的整体三维形状**

## 四级结构：多条多肽链相互结合的构象



## 蛋白质的结构层次

### 变构和变性

变构：小分子物质与蛋白质分子的亚单位结合，使构象变化，活性也改变

变性：在刺激条件下，多肽链松开，失去构象，失活

## 1.3 核酸

### 分类和分布

**脱氧核糖核酸 (DNA)**：90%分布在核，其他在线粒体、叶绿体、质粒等

携带遗传信息，决定基因型

**核糖核酸 (RNA)**：核、质、液泡等

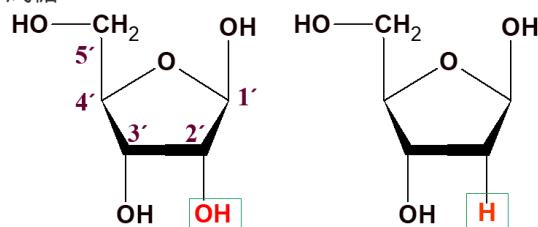
传递遗传信息，可作为病毒的遗传信息载体

### 化学组成

元素：C、H、O、N、P

分子：碱基+戊糖=核苷，核苷+磷酸=核苷酸，核苷酸聚合为核酸

戊糖：



脱氧脱在2号位，5号位与磷酸链接形成核苷酸，3号位与下一个的磷酸链接

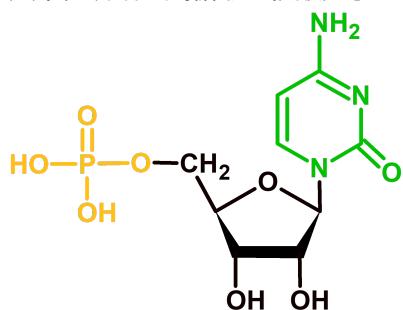
碱基：

分为嘌呤 (A腺, G鸟) 和嘧啶 (T胸腺, C胞, U尿)

## 结构与命名

结构如上所述

其中，磷脂与戊糖形成核酸分子的骨架，碱基和戊糖通过核苷键连接，核苷和磷脂通过磷酸脂键连接

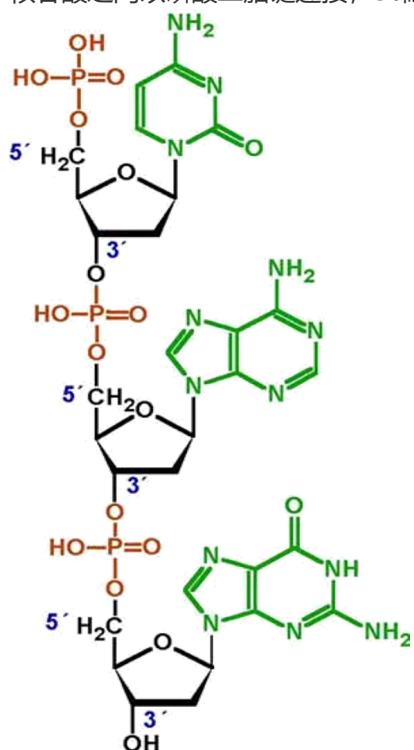


核苷酸：AMP、GMP、UMP、CMP

脱氧核苷酸：dAMP、dGMP、dTMP、dCMP

核酸的一级结构：核苷酸的排序序列（碱基序列）

核苷酸之间以磷酸二脂键连接，5'端为起点



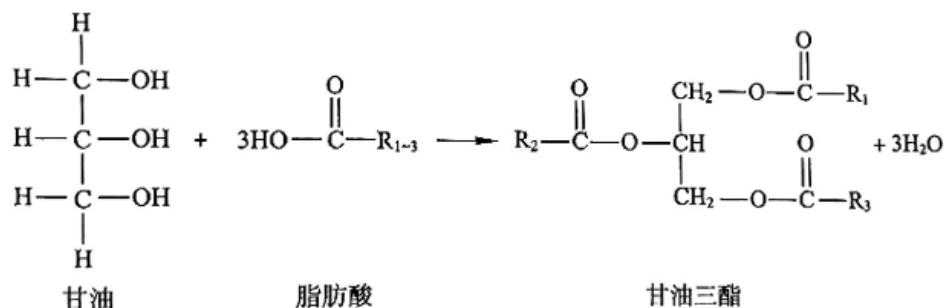
## 1.4 脂质

是一类低溶于水，高溶于非极性溶剂，结构各异的疏水分子

分为单脂（脂肪），复脂（磷脂、糖脂），衍生脂质（胆固醇、脂蛋白）

### 脂肪

甘油三酯或三脂酰甘油



脂肪酸分为饱和与不饱和，其中不饱和脂肪酸在人体内为固体，易形成血栓

### 磷脂

包括甘油磷脂和鞘磷脂，主要存在于膜系统

磷脂双分子层上的磷脂和糖脂分布不对称

### 类固醇

高密度胆固醇适当多，低密度胆固醇少一点好

## 1.5 糖类

### 分类（依据水解状况）

单糖：不可再水解，五碳糖（核糖）和六碳糖（葡萄糖、果糖）

寡糖：少量单糖（2-20个）组成，麦芽糖、蔗糖、乳糖等

多糖：多个单糖，淀粉

膜上的多糖：糖蛋白（蛋白多），糖脂，蛋白聚糖（糖多）

例子：ABO血型中的抗原（膜上）就是糖

## 1.6 维生素

维生素B2又叫核黄素，是一种核糖醇和6,7-二甲基异咯嗪的缩合物

生理功能：传递氢的辅酶，参与生物氧化作用

动物不能合成，摄入过量则排出

长期缺乏，会眼角膜和口角血管增生，引起白内障、角膜炎、舌炎和阴囊炎等

## 2 细胞与疾病

### 速查

细胞学说

显微镜

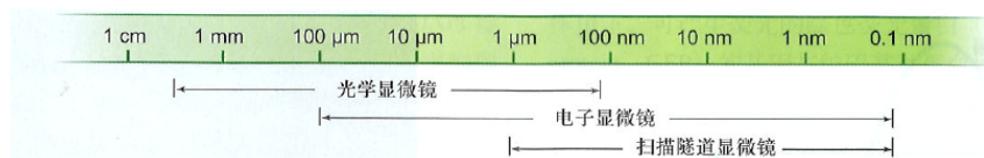
真核细胞的结构特征与功能

## 2.1 细胞学说

内容：

- 所有生物都是由一个或多个细胞组成的，新陈代谢和遗传等生命活动以细胞为单位进行
- 细胞是最小的独立生命形式，是生物的基本单位
- 细胞只能由原来的细胞分裂而来

## 2.2 显微镜



几种显微镜可观察的样品大小（箭头之间的范围）及其分辨能力（右侧箭头所指位置）

## 2.3 真核细胞的结构特征与功能

### 结构

1. 质膜
2. 细胞核
3. 细胞器
  1. 线粒体
  2. 无膜细胞器
    1. 核糖体
    2. 中心体
  3. 内膜系统
    1. 内质网
    2. 高尔基体
    3. 溶酶体
    4. 过氧化物酶体
  4. 细胞骨架

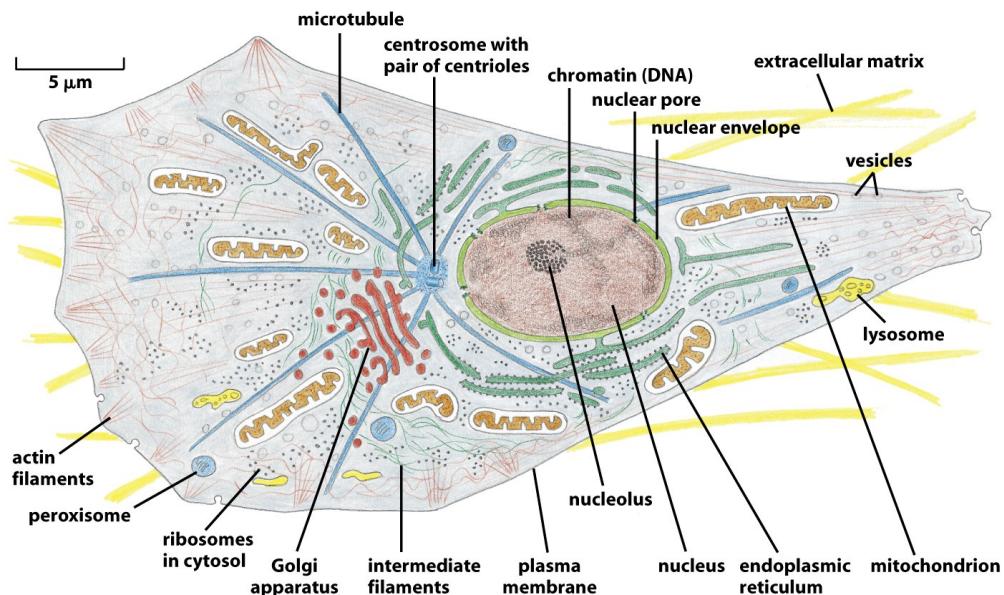


Figure 1-30 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

## 2.4 线粒体病

线粒体自身拥有遗传物质和遗传系统，是半自主细胞器

除了供能之外，还参与细胞分化、凋亡，拥有调控细胞生长、细胞周期的能力

在利用氧分子时会产生活性氧自由基，强氧化性

线粒体病是一大类遗传代谢病，由核基因和线粒体基因共同造成，属于母系遗传

## 3 遗传的基本规律

## 3.1 DNA复制

### 3.1.1 DNA的空间结构与功能

DNA的二级结构：**双螺旋**

发现背景（Chargaff法则）：

1. A=T, C=G
2. 不同生物的DNA碱基组成不同
3. 同一生物不同细胞的碱基组成相同

发现意义：

1. 揭开遗传信息存储和表达的分子机制
2. 开创分子生物学

**DNA双螺旋结构：**

DNA分子由两条相互平行但反向的脱氧核苷酸链组成，以-脱氧核糖-磷酸-为骨架，以右手螺旋方向绕碱基垂直螺旋轴居于内侧，与对侧碱基形成氢键配对（A=T, C≡G）  
氢键维持双链横向稳定，碱基堆积力维持纵向稳定

**DNA的超螺旋结构：**

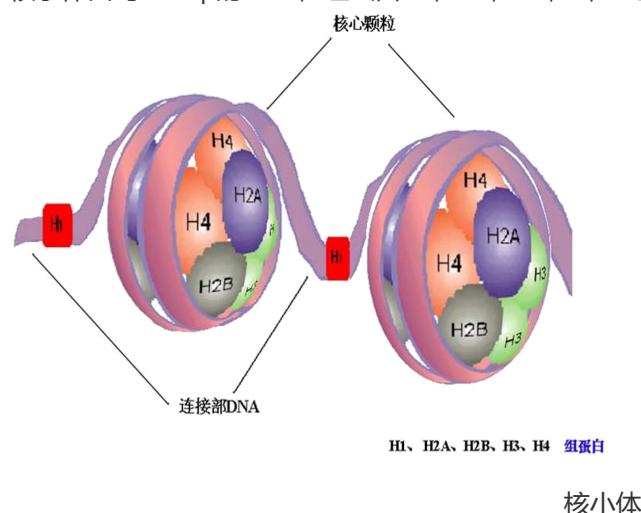
由DNA双螺旋链再盘绕形成，分为正超螺旋（盘绕方向与DNA双螺旋方向一致）和负超螺旋

意义：DNA超螺旋结构整体或局部的拓扑学变化及其调控对于DNA复制和RNA转录过程有关键作用

DNA在真核生物细胞核内的组装：

染色体由DNA和蛋白质构成，基本单位是**核小体**

核小体由约200bp的DNA，组蛋白H1,H2A,H2B,H3,H4组成



DNA—(压缩7倍) → 核小体—(压缩6倍) → 螺线管—(压缩40倍) → 超螺线管—(压缩5倍) → 染色单体  
总共压缩8400倍

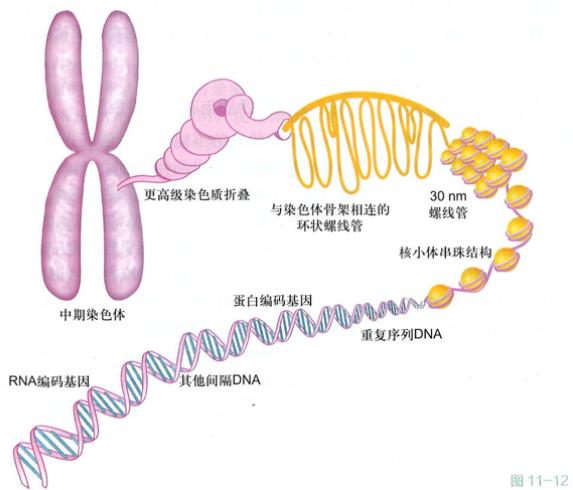


图 11-12

DNA功能：

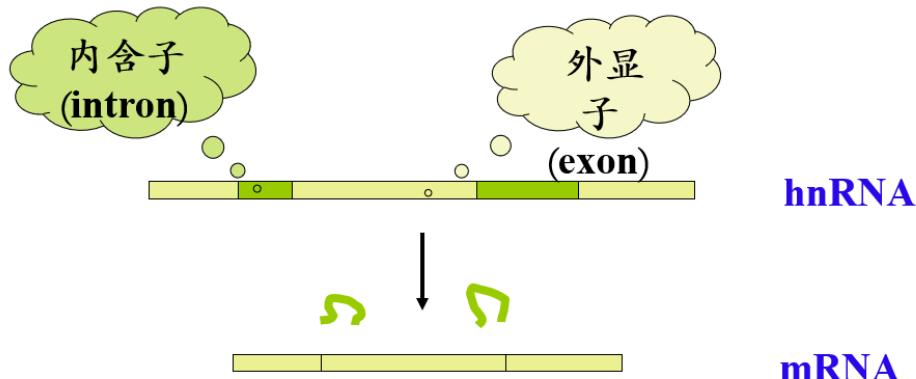
以基因的形式荷载遗传信息，并作为基因复制和转录的模板

**基因在结构上的定义**是指DNA分子中的特定区段，其中的核苷酸序列决定基因的功能

### 3.1.2 RNA的结构与功能

信使RNA (mRNA) :

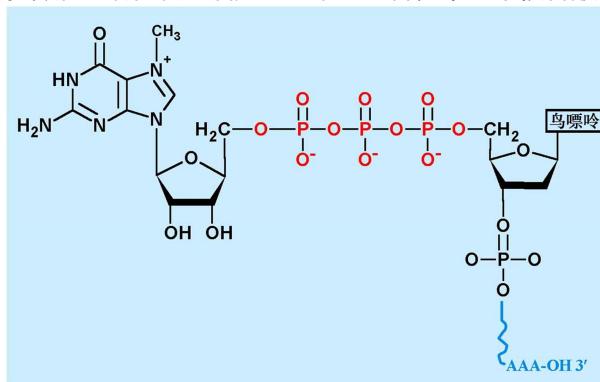
成熟过程 (真核)



其中内含子会被剪去，余下的外显子片段会被拼接，二者都只在DNA的编码区上存在  
hnRNA是mRNA的前体物

#### 结构特点

1. 多数在5'端在转录后加上7-甲基鸟苷，第一个核苷酸的C'2也甲基化，形成帽子结构：m7GpppNm-



2. 多数在3'端有一个多聚腺苷酸 (polyA) , 称多聚A尾



### 帽子结构和多聚A尾的作用

1. mRNA核内向胞质转移
2. mRNA的稳定性维系
3. 翻译起始的调控

### 原核细胞和真核细胞mRNA的比较

#### 原核细胞:

1. 转录和翻译在一个细胞空间
2. 转录和翻译几乎同步进行
3. 5'端没有cap, 3'端没有A尾

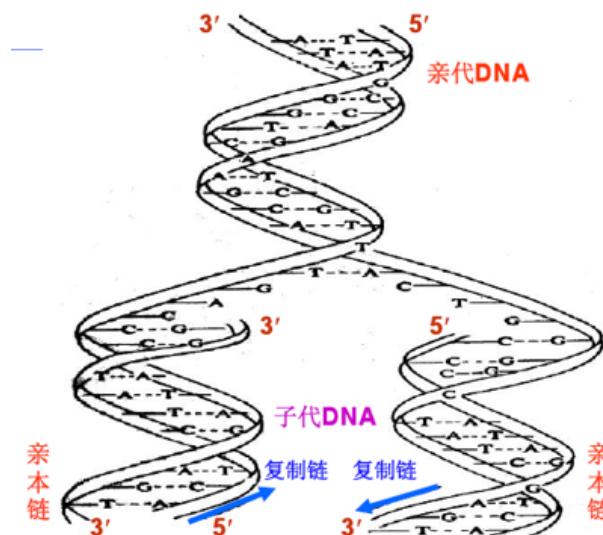
#### 真核细胞:

1. 转录和翻译在不同的细胞空间
2. 不同步
3. hnRNA在核内, 成熟的mRNA才进入细胞质
4. Cap、5'UTR(非编码区)、编码区、3'UTR、polyA尾等构成, 其中中间三个部分均是外显子来的

### 3.1.3 DNA复制

#### 半保留复制

见图, 注意两边的复制方向不同

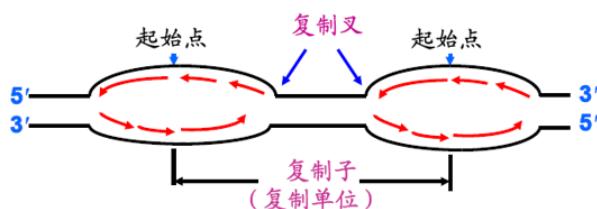


意义:

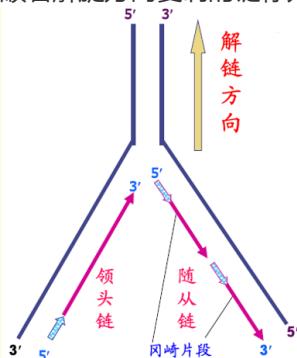
1. 遗传的保守性
2. 存在变异现象

DNA复制时，在一个单链的**双向**同时复制，上图的结构也称为**复制叉**

对于真核细胞，将两个复制起点之间的片段称为**复制子**，注意下图中箭头的断点，是不连续复制的体现，称**半不连续性**，即一条链连续合成，另一条链不连续合成，原因是**合成方向必须是5'→3'**



顺着解旋方向复制的链称为**领头链**，对面的称为**随从链**，随从链不连续，每个片段叫**冈崎片段**



## DNA复制过程

1. 在**解螺旋酶**作用下，双链解开，单链与**单链结合蛋白**结合以稳定DNA链
2. 在**引物酶**指导下合成引物（几个到几十个核苷酸的RNA链）
3. 在**DNA聚合酶Ⅲ**作用下，从引物3'端合成新的DNA链
4. 冈崎片段RNA引物切除核缺口填补由**DNA聚合酶 I**完成，再由**连接酶**将他们连成长链

### 3.1.4 端粒和端粒酶

**端粒**：真核生物染色体线性DNA分子末端的结构

功能：

1. 维持染色体稳定，为染色体末端提供可消耗的缓冲序列（每次在最末端的冈崎片段没有填补缺口的过程）
2. 维持DNA复制的完整性
3. 对有丝分裂进行调控（限制复制次数）

**端粒酶**：RNA-蛋白质复合体，依赖于RNA的DNA聚合酶

人端粒酶的组成：

{ 端粒酶RNA组分(**TR**) ——作为端粒合成的模板  
端粒酶协同蛋白(**TP1**)  
端粒酶逆转录酶(**TERT**,又称端粒酶催化亚单位)  
——催化端粒的合成

## 3.2 转录和翻译

### 3.2.1 中心法则



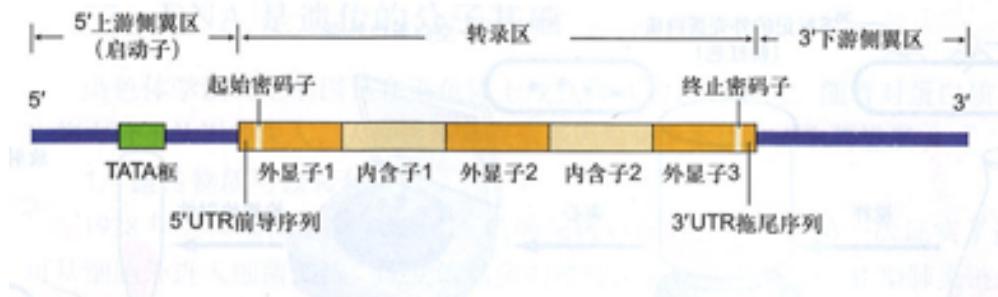
## 3.2.2 RNA转录

### 启动子

是基因转录起始点附近的序列，为RNA聚合酶提供转录起始位点的信号，属于非转录区  
启动子包括一个**TATA盒**

在RNA聚合酶II结合到DNA前，一部分**转录因子**（蛋白质）识别TATA盒，与之结合  
酶结合启动子后，另一些转录因子再与之结合，形成**转录起始复合物**  
酶沿着DNA链3'→5'运动，合成顺序的RNA分子，再加工（见上文）

基因的结构如下图，下面的单链是RNA的模板链，上面的单链是编码链



## 3.2.3 遗传密码和RNA的翻译

### 遗传密码

mRNA中每三个核苷酸序列编码一个**氨基酸或者终止信号**，共64个编码  
起始密码子：开始合成蛋白质的密码子，编码（甲酰）甲硫氨酸

### 特点

1. 方向性：5'→3'
2. 连续性：密码子之间连续排列
3. 简并性：多个密码子对应一个氨基酸或终止信号
4. 摆动性：密码子与反密码子（tRNA上）配对有时不遵从碱基互补配对法则
5. 通用性：所有生物几乎共用一套密码子表

### 翻译

tRNA将氨基酸带到核糖体上，装配成蛋白质的过程

翻译结束后，mRNA水解成单个核苷酸

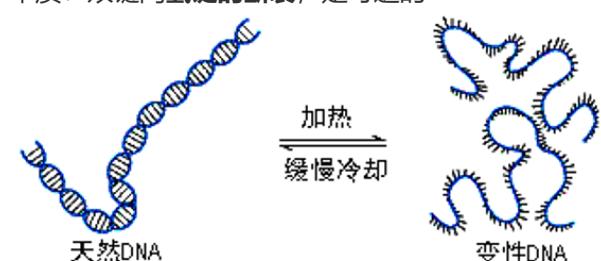
## 3.3 核酸的理化性质

### 3.3.2 DNA的变性

定义：在某些理化因素下，DNA双链解开成单链

方法：过量酸、碱，加热，化学变性试剂

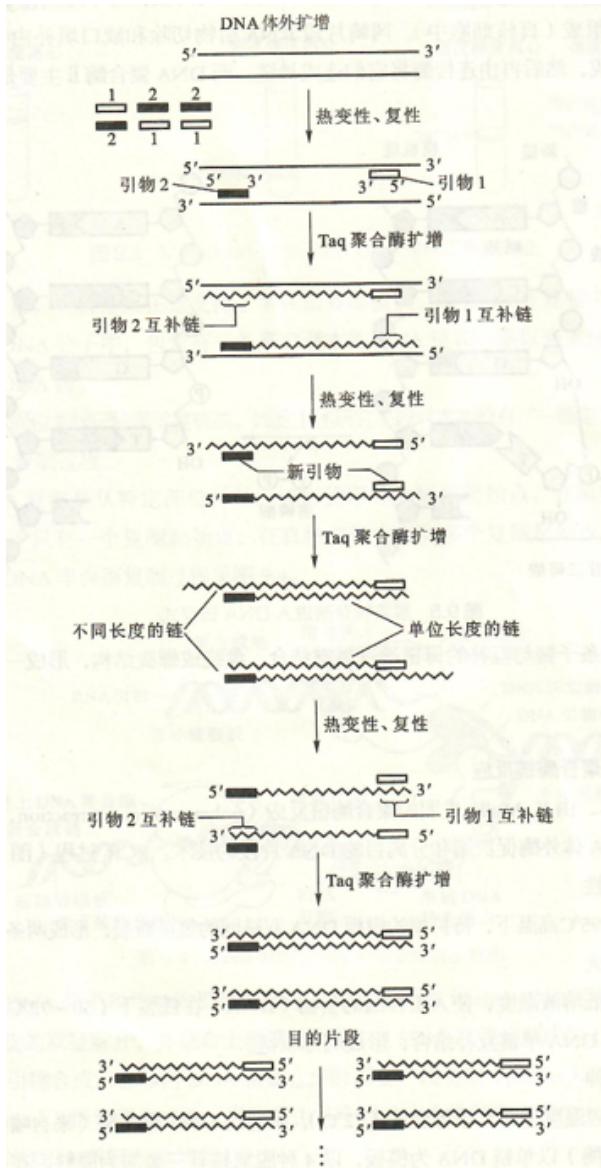
本质：双链间**氢键的断裂**，是可逆的



### 3.3.3 聚合酶链式反应 (PCR)

#### 原理

- 变性：95°C高温变性成单链
- 退火：低温（60°C）引物与单链配对
- 延伸：调整温度为DNA聚合酶最适温度（72°C），开始合成



#### CT值 (cycle threshold)

检测DNA时，表示用了几轮PCR扩增到阈值，越大表示体内含量越少

### 3.3.4 核酸分子杂交

**DNA复性：**变性的两条单链在适当条件下回复双螺旋。DNA复性时，OD260降低

#### 核酸分子杂交

在DNA复性过程中，将不同的DNA单链或者RNA放在同一溶液中，不同分子间可以形成**杂化双链**

#### 应用

- 研究某一基因位置
- 确定两种核酸分子间的序列相似性
- 检测某些序列在样品中是否存在

## 4 发育的遗传基础

### 速查

干细胞 (Stem Cells)

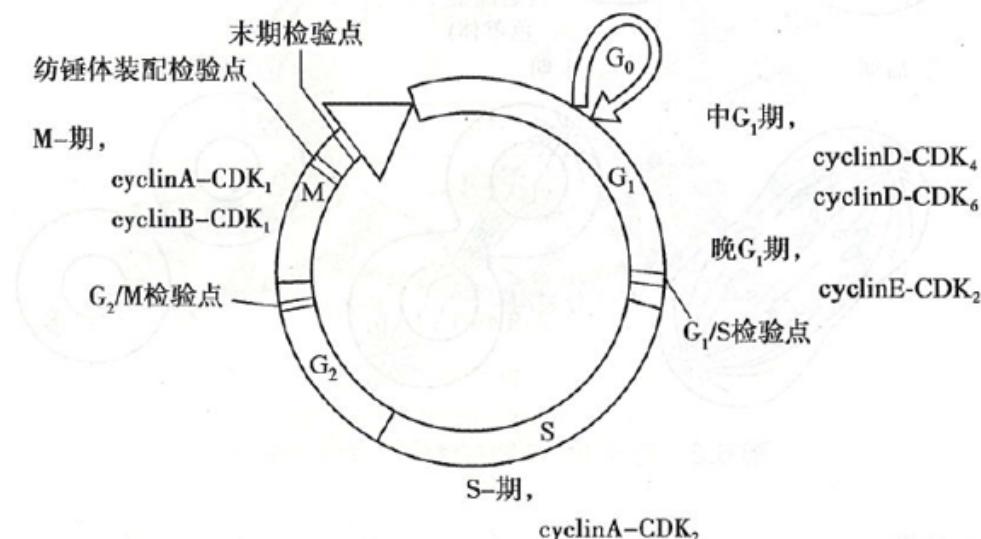
胚胎干细胞 (ES Cells)

诱导型多潜能干细胞 (iPs Cells)

基因工程

### 4.1 真核细胞的细胞周期

分为G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M期和很多个检查点，休眠的细胞进入G<sub>0</sub>



### 4.2 干细胞的基本概念

是一类具有自我更新和分化潜能的细胞

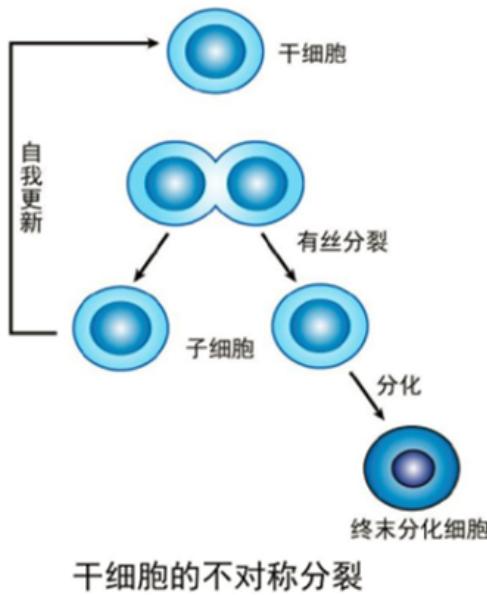
特点：

1. 无限分裂
2. 未分化的细胞
3. 干细胞的子细胞只能在两个进程中选择其一
  1. 保持亲代特性，仍为干细胞
  2. 向终末分化

### 分裂模式

1. 对称分裂 (自我更新)

## 2. 不对称分裂 (向终末分化)



干细胞的不对称分裂

## 干细胞微环境的功能

1. 锚定干细胞并调控其处于G0期：通过钙粘蛋白和整合素介导的细胞粘附
2. 维持干细胞的自我更新和分化的平衡：微环境结构不对称
3. 调控干细胞命运：微环境提供保护、屏蔽外部影响，维持干细胞的未分化状态

## 干细胞分类

### 1. 依据分化潜能

1. 全能干细胞：发育为**完整的个体**；受精卵，8-16细胞之前的卵裂球
2. 亚全能干细胞：不能发育为个体，但是可以**分化出几乎所有细胞**；囊胚的内细胞团，骨髓基质干细胞
3. 多能干细胞：向**少数几种分化**；淋巴，髓样干细胞
4. 单能干细胞：只能分化为**一种**；上皮组织基底层干细胞

### 2. 依据细胞来源

1. 胚胎干细胞：存在于早期胚胎中，有高度增殖力和多向分化潜能
2. 成体干细胞：存在于成体各组织的未分化细胞，有终生自我更新和分化潜能

## 4.3 胚胎干细胞 (ES Cells)

### 胚胎发育过程

受精卵->n细胞->桑葚胚->囊胚

囊胚的内细胞团细胞就是胚胎干细胞，可以分化成三个胚层的所有种类细胞，不能分化为胎盘等附属结构

将胚胎干细胞建系可以使其在体外永久性非分化增殖

### 体内成瘤

可以用来鉴定ES

1. 将细胞注入到同种或免疫缺陷小鼠的皮下或肾包囊
2. 宿主动物体内形成畸胎瘤（内含多种组织细胞和类似的组织结构，如上皮、神经等）

## **嵌合体动物**

子代的所有组织和器官都包含了来源于两种不同基因背景的细胞，可以鉴定ES

1. 将受试细胞注射到正在发育的胚泡中，形成杂合胚胎
2. 如果受试细胞是亚全能的ES，就可以发育成子代（嵌合体）

## **四倍体补偿**

鉴定ES

1. 将发育到二细胞时期的胚胎用电或化学方法细胞融合，成为四倍体（仅能发育成胎盘）
2. 将ES注入四倍体囊胚，可以发育为完整的个体

## **4.4 诱导型多潜能干细胞 (iPS Cells)**

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

## **核移植**

将体细胞的细胞核移植到去核卵母细胞

## **转录因子**

常见的四种：**Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4**，四种蛋白质全部一起加才行，可以调控干性基因表达

## **iPS应用前景**

1. 做疾病模型（疾病的分子机制）
2. 用于药物筛选（制药）
3. 做毒性检测（制药）
4. 做类器官

# **5 神经系统及脑疾病**

---

## **速查**

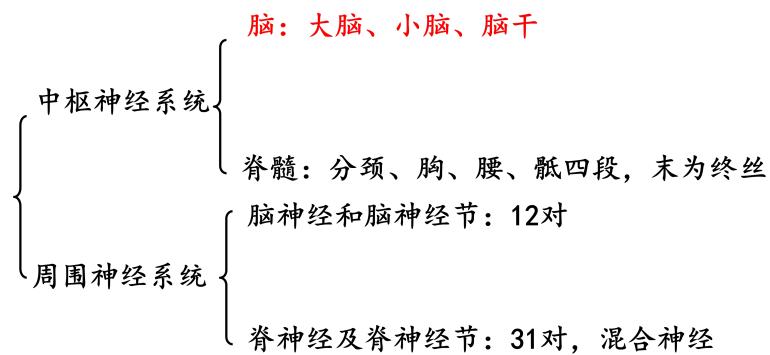
脑的结构和功能

神经系统的细胞组成

血脑屏障

## **5.1 脑的结构和功能**

**神经系统的组成**



## 脑

### 脑干

自上而下分为延髓、脑桥和中脑

作用：

1. 传导兴奋
2. 反射的低级中枢
3. 脑干网状结构，维持一些生理活动

### 小脑

分为原小脑、旧小脑和新小脑

### 大脑皮层

分为左右半球

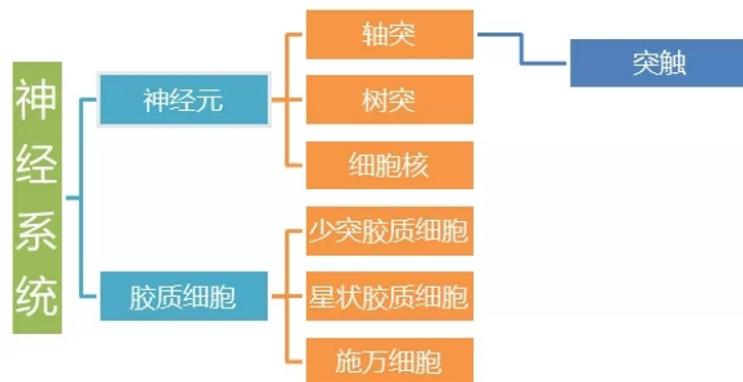
有很多褶皱（沟和回）

有灰质和白质

### 胼胝体

链接左右半球，介导大脑半球之间的通讯

## 5.2 神经系统的细胞组成



### 神经元

有电化学活性，感受刺激，产生神经冲动，分泌神经递质，可以传递和整合信息

### 神经胶质细胞

数量是神经元的几十倍，是绝缘体，无极性；对神经元起**保护、支持、绝缘**作用  
少突胶质细胞可特化为髓鞘；小胶质细胞具有免疫功能，可转变为巨噬细胞

## 突触

神经元与效应器细胞或另一神经元之间的信息传递位点

由突触前膜、突触间隙、突触后膜组成

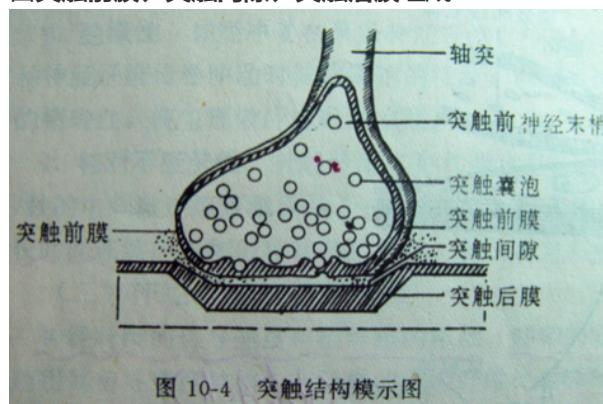


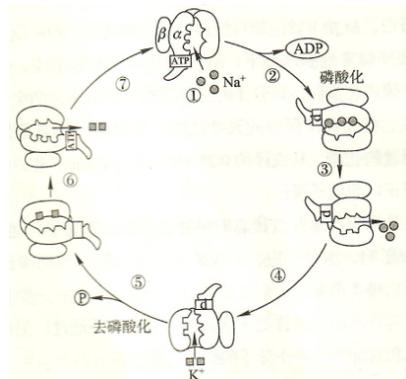
图 10-4 突触结构示意图

## 动作电位

钾钠学说：细胞膜受刺激，钠离子的通透性显著增加，钠离子内流，造成膜内负电位消失（去极化）

## 钠钾泵

是膜上的蛋白质，通过水解1个ATP，输出3个Na<sup>+</sup>，转入2个K<sup>+</sup>，维持极化状态（内负外正）

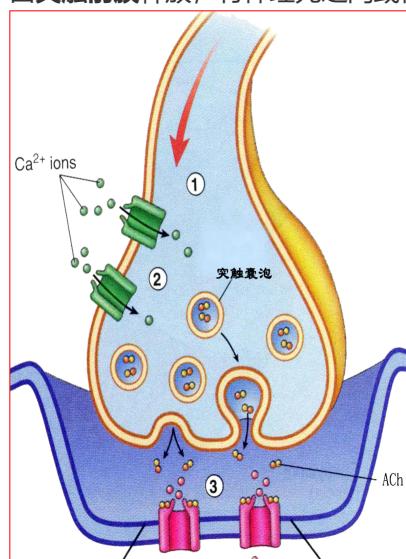


## 细胞膜电位

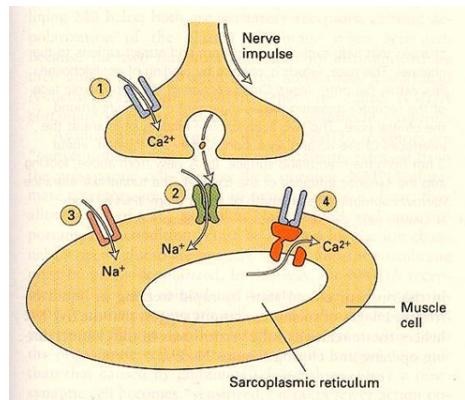
神经元细胞质膜内外有电位差，静息状态下外正内负（两侧离子浓度不同导致）

## 神经递质

由突触前膜释放，有神经元之间或神经元与效应器细胞之间的信息传递功能的化学物质



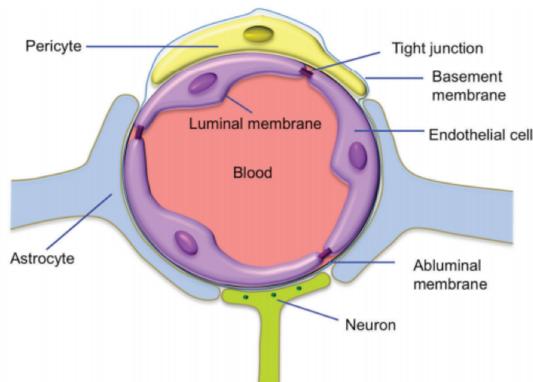
神经-肌接头处粒子通道协同活动



- ① 神经冲动使神经末梢细胞膜去极化→电压门控Ca<sup>2+</sup>通道开放→细胞外Ca<sup>2+</sup>涌入细胞→胞内突触小泡释放乙酰胆碱至突触间隙
- ② 乙酰胆碱结合突触后膜的乙酰胆碱受体→通道开放，Na<sup>+</sup>流入肌细胞→肌细胞膜局部去极化
- ③ 肌细胞去极化诱发膜上电压门控Na<sup>+</sup>通道开放→大量Na<sup>+</sup>涌入肌细胞，使整个肌细胞膜进一步去极化
- ④ 肌细胞膜的去极化使肌浆网上Ca<sup>2+</sup>通道开放→Ca<sup>2+</sup>大量释放到胞质→肌原纤维收缩

## 5.3 血脑屏障

血管和脑之间有一种选择性地组织某些物质由血液进入大脑的“屏障”

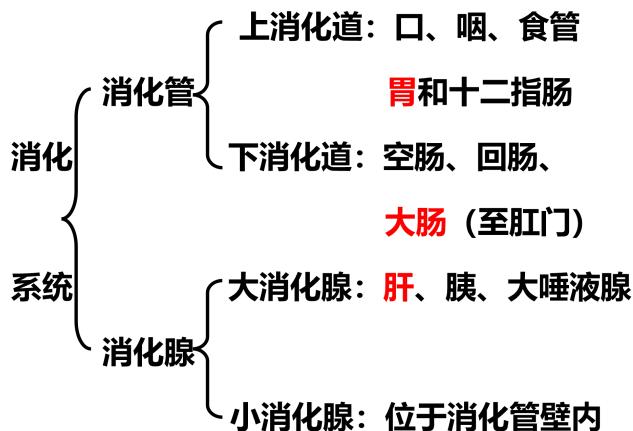


从管内算起，血脑屏障有3层：

1. 脑毛细血管内皮细胞衔接紧密
2. 脑毛细血管内皮细胞外有连续的基底膜
3. 脑毛细血管壁外表面积85%都被神经胶质细胞的终足或称脚板包围

## 6 消化系统及疾病

### 6.1 消化系统的组成



## 6.2 消化系统常见疾病

- 胃炎
- 胃癌
- 肠癌
- 肝硬化
- 肝癌

## 6.3 幽门螺杆菌

革兰氏阴性菌，S形，微需氧菌

通过粪口、口口传播

### 致病机理

定植于胃黏膜上皮表面和胃粘液的底层

损害胃黏膜屏障：

- 细胞毒素：空泡毒素 (Vac) A、空泡形成相关蛋白 (Cag) A
- 尿素酶：氨会降低粘蛋白含量，毒性作用

炎症反应：直接刺激免疫细胞和胃黏膜上皮细胞

胃泌素关联假说：增加胃泌素分泌，使胃酸分泌和蛋白酶活性增加

### 诊断方法

- 尿素酶实验：(酚红+尿素) +HP=粉红色
- 组织学：染色
- 细菌培养，PCR
- $^{14/13}\text{C}$ -尿素 (或 $^{15}\text{N}$ -尿素) 呼吸试验
- 血清学检查

同位素原理：口服含有同位素的尿素胶囊，幽门螺杆菌才会分解尿素产生CO<sub>2</sub>

## 7 感染与免疫

### 7.1 影响人体健康的主要病原体

#### 病毒

类型：RNA病毒，DNA病毒

主要作用方式：

1. 破坏细胞功能/重要脏器细胞
2. 整合病毒基因至宿主细胞

#### 真菌

分类：单细胞，多细胞

绝大多数对人类有益，少数对人类有害

#### 寄生虫

分类：原生动物（单细胞真核），蠕虫（多细胞）

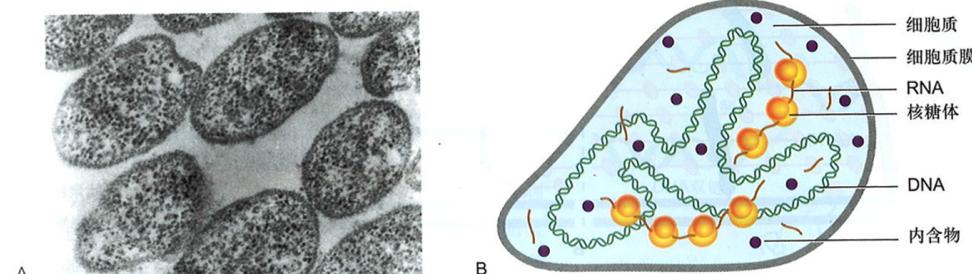
#### 细菌

除了核糖体外无其他细胞器

广义细菌：细菌，放线菌，支原体，衣原体，立克次体，螺旋体

## 支原体

最小最简单的细胞，以二分裂和出芽繁殖



## 7.2 免疫系统

### 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，其他（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

### 免疫系统的分类

	固有免疫	适应性免疫
获得形式	固有性（或先天性） 无需抗原激发	获得性免疫 需抗原激发
发挥作用时相	早期，快速（数分钟至4天）	4~5天后发挥效应
免疫原识别受体	模式识别受体	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
免疫记忆	无	有，产生记忆细胞
举例	抑菌、杀菌物质，补体，炎症因子，NK细胞，NKT细胞	T细胞（细胞免疫—效应T细胞等） B细胞（体液免疫—抗体）

### 免疫细胞的生成

也就是造血过程

- 骨髓细胞
  - 1. 粒细胞：中性粒，嗜碱性粒细胞，嗜酸性粒细胞
  - 2. 单核/巨噬细胞
  - 3. 树突细胞
- 淋巴系细胞

### 1. T淋巴细胞: CD4 T细胞 (helper) , CD8 T细胞 (cytotoxic) , 用特有的膜蛋白命名

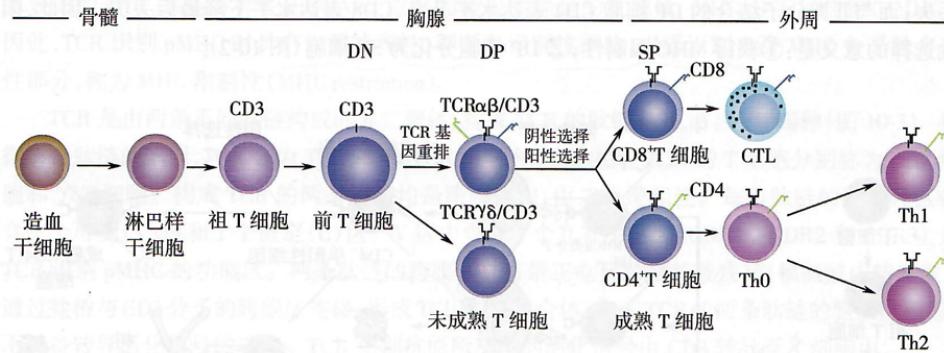


图 10-1 T 细胞的发育

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

### 2. B淋巴细胞: 记忆细胞, 浆细胞, 在成熟过程中出现区别

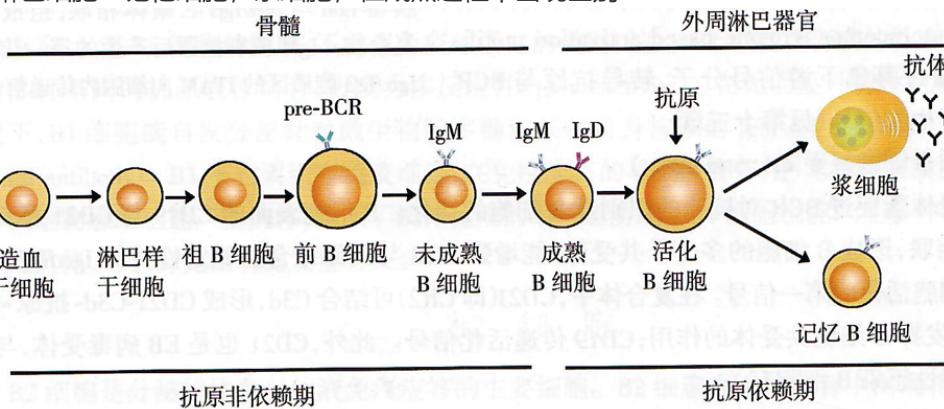
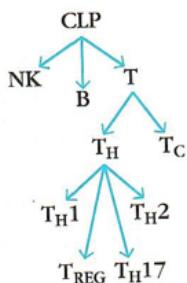


图 9-4 B 细胞的发育阶段

### 3. NK细胞 (natural killer)

#### 淋巴细胞关系图



#### 克隆选择学说

全身的免疫细胞由众多识别不同抗原的细胞克隆而成，同一种细胞表达相同的受体  
受体在接触抗原之前就形成，由**长期的进化**得到

当自身组织的抗原在**胚胎期**被相应的细胞克隆，这些细胞产生**特异性免疫耐受**，用于判断自我和非己

抗原进入身体后，免疫细胞从细胞库中选择能识别这种抗原的淋巴细胞，清楚抗原

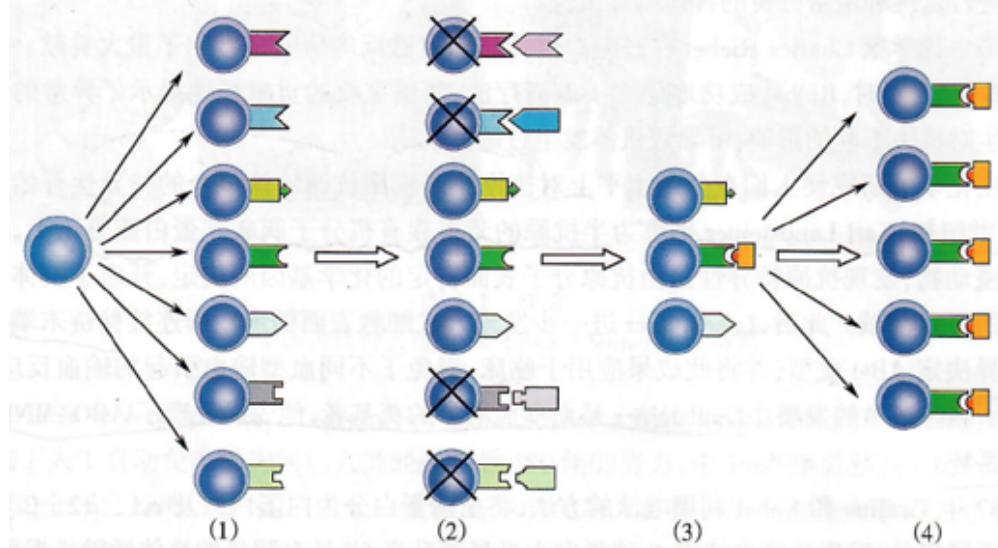


图 1-2 淋巴细胞的克隆选择示意图

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

### 抗原提呈细胞

能加工抗原并以抗原肽-MHC分子复合物的形式提呈给T细胞的细胞

主要是树突状细胞 (DC)

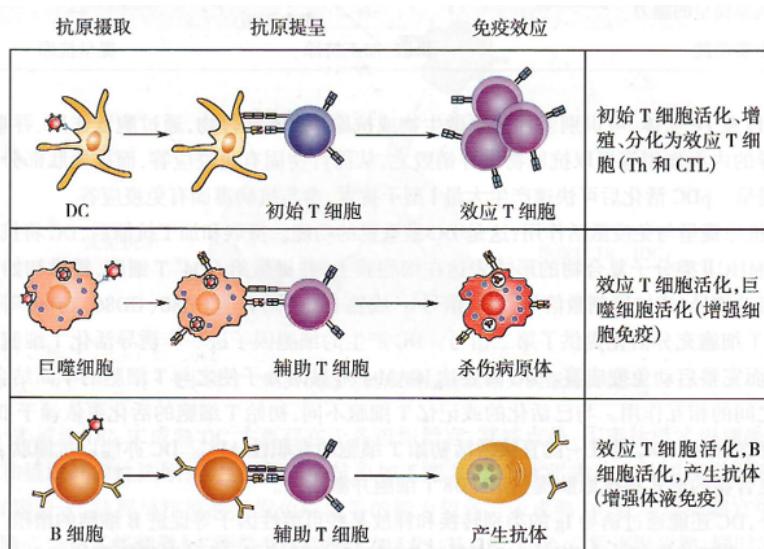
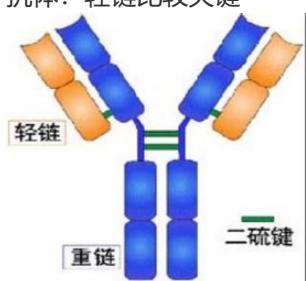


图 11-2 三种专职性 APC 提呈抗原效应的比较

### 重要的免疫分子

- 抗原：免疫原性，免疫反应性  
抗原表位：决定免疫应答特异性的化学基团
- 抗体：轻链比较关键



## 7.3 免疫系统对病原体的识别

### 模式识别受体

能够直接识别病原体等表面特定分子的受体

### 病原体相关模式分子

可以被模式识别受体识别的特定分子

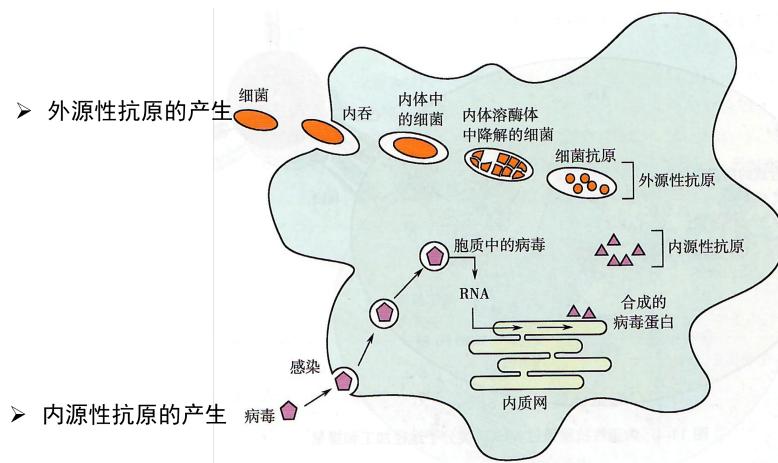
## 7.4 抗原的加工和提呈

### 加工

抗原被降解为多肽，与MHC结合形成抗原肽-MHC分子复合物，随后被转运到细胞表面

### 提呈

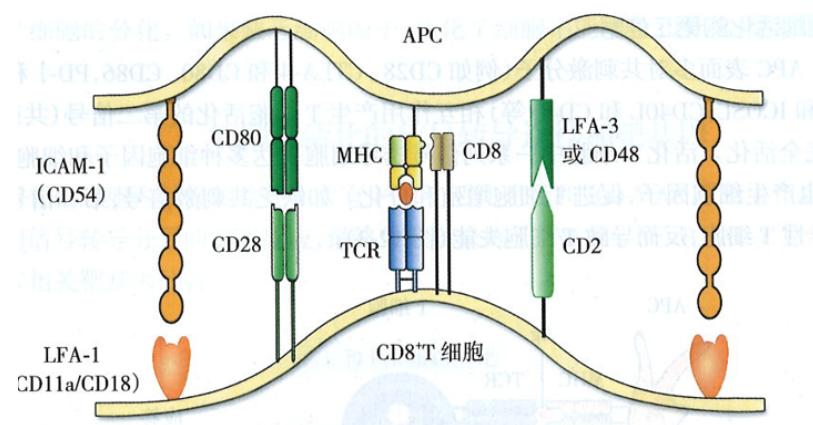
APC (加工提呈细胞) 表面的抗原肽-MHC分子复合物被T细胞识别，提呈给T细胞，诱导其活化



## 7.5 淋巴细胞的免疫应答

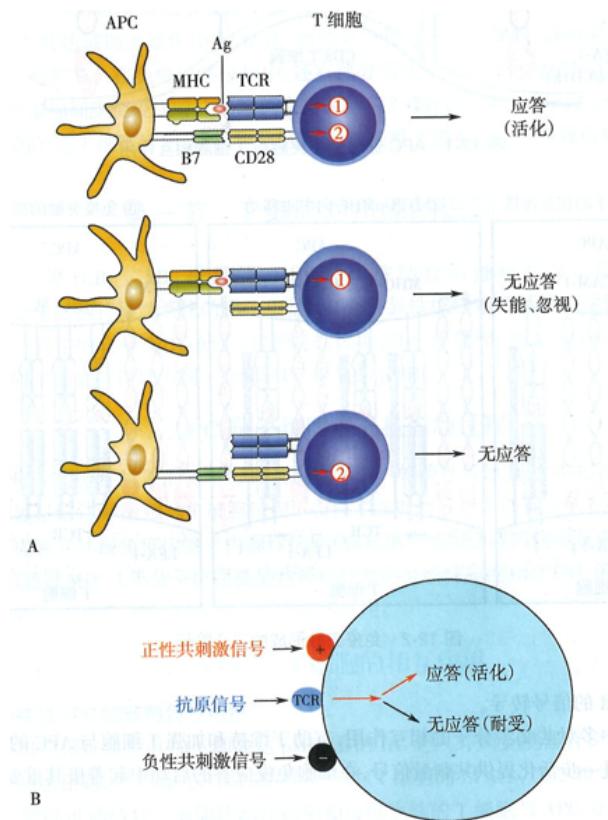
### T细胞特异性识别抗原

APC通过免疫突触与T细胞相互作用（呈递抗原）



### T细胞活化、增殖、分化

只有当没有负性信号，有正性信号和抗原信号时，才会活化



### 效应T细胞的产生和效应

## 7.6 免疫系统的功能

1. 免疫防御：防止外界入侵，清除异己  
过强或持续太久：过敏反应  
过弱：免疫缺陷
2. 免疫监视：发现和清除病原体，肿瘤细胞，衰老、凋亡的细胞等  
过弱：肿瘤，持续性病毒感染等
3. 免疫自身稳定：通过自身免疫耐受和免疫调节，达到免疫系统内环境的稳定

免疫系统与神经系统和内分泌系统一起组成**神经-内分泌-免疫网络**

## 8 肿瘤的致病机理和治疗新方法

### 8.1 肿瘤的致病机理

#### 癌基因

普遍存在于正常细胞内，调控细胞**增殖和分化**的基因  
当受到物理化学生物的因素而活化失控时，才会导致肿瘤

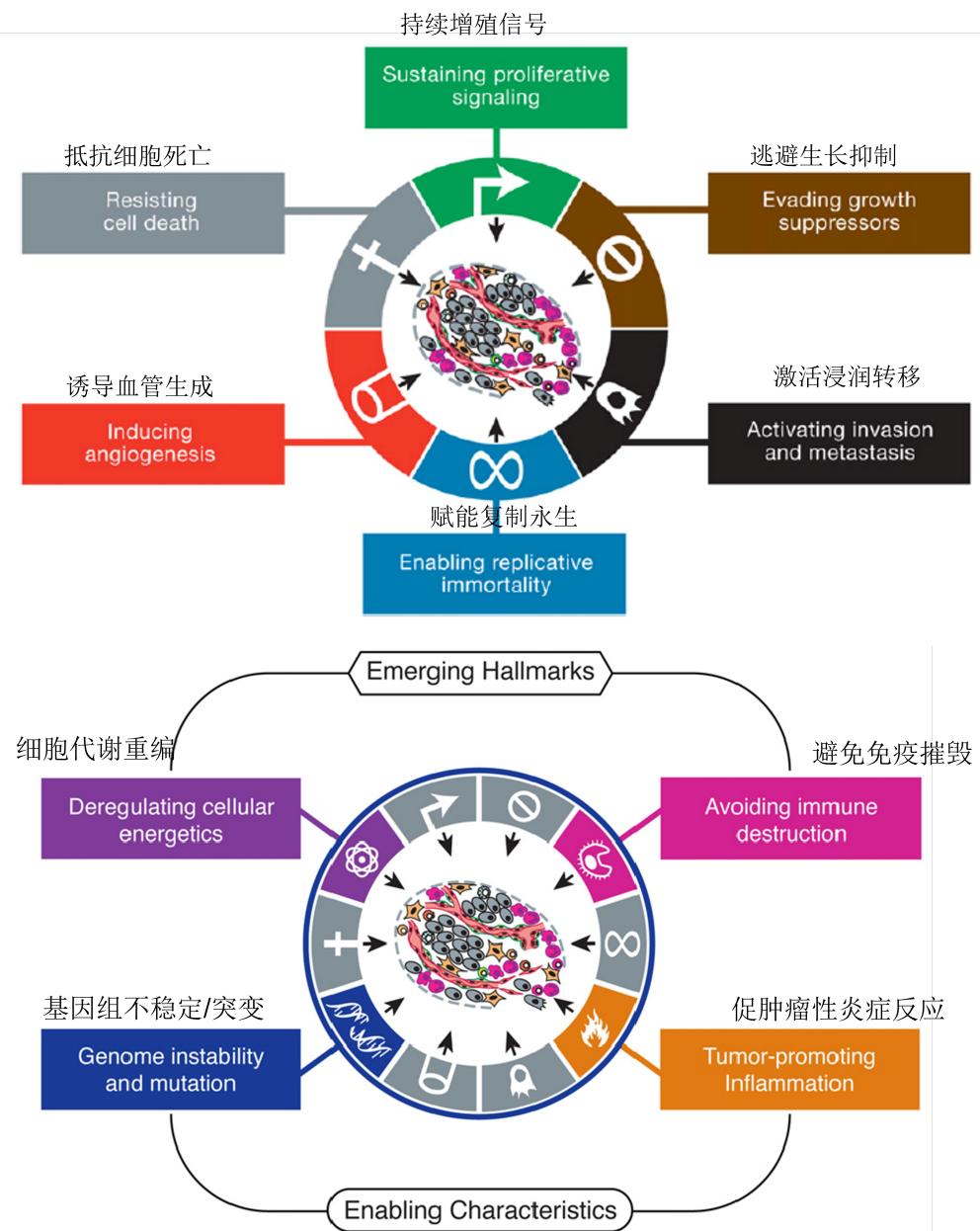
#### 抑癌基因

通常是细胞周期检查蛋白有关基因，抑制癌症

#### 肿瘤免疫

利用免疫学的理论和方法，研究肿瘤和免疫的关系

## 8.2 肿瘤的特征



## 8.3 肿瘤免疫治疗

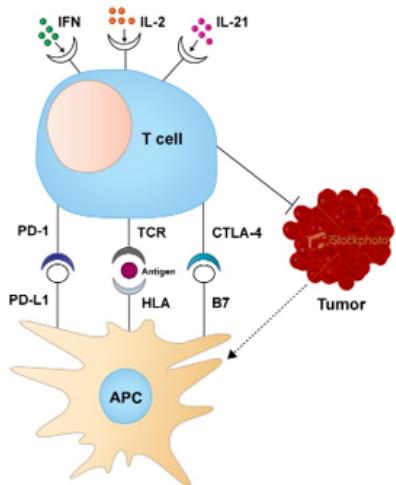
### 历史

用细菌治疗肿瘤；用高剂量白细胞介素2 (IL2) 治疗肿瘤

### 主要方式

1. 消除肿瘤的免疫抑制
2. CAR(chimeric antigen receptor)治疗
3. 肿瘤疫苗

## 消除肿瘤的免疫抑制



APC是抗原提呈细胞

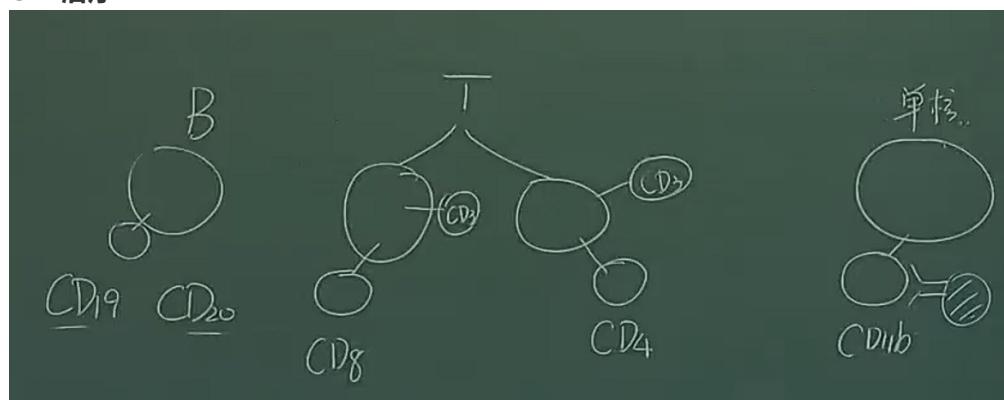
免疫检验点抗体是通过抑制T细胞的关键免疫检查点蛋白来激活自身免疫系统的T细胞，来消灭肿瘤细胞

免疫检查点抗体 (ICNA) 在恶性肿瘤中治疗效果显著

但是很多患者有天然的耐药性

早期对其进行耐药性检测有利于治疗

## CAR治疗

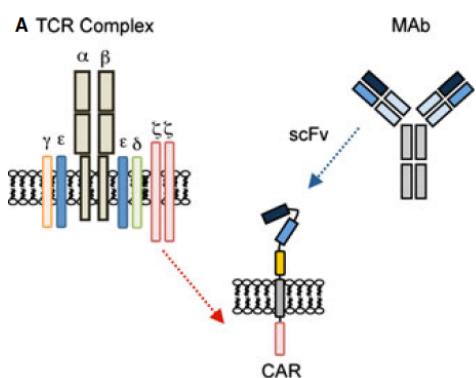


上图表示不同的淋巴细胞面的特异性受体，使用对应的抗体进行CAR治疗

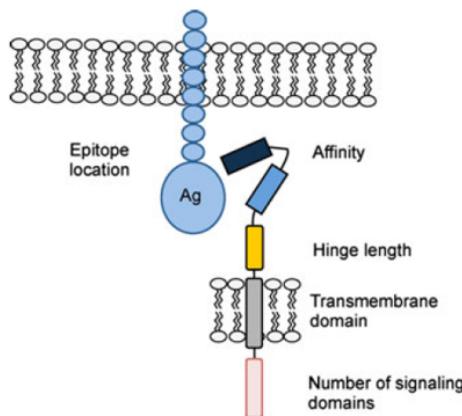
例如：CD19 CAR-T治疗，是改造自身的T细胞让它特异性杀死B细胞治疗白血病

CAR-T是一种个体化免疫治疗，用基因工程的方法改造**自身**T细胞的TCR，增强对肿瘤的杀伤性  
TCR，T Cell Receptor，是T细胞表面特异性识别抗原的受体

## CAR-T 原理



将抗体加载到TCR复合体上（基因工程）：T细胞受体的分子量大，识别能力不如抗体；而抗体下面都是恒定区，只需要将可变区链接起来就行；黄色的是铰链区，增强抗体的活动性，更好地识别



抗体识别抗原决定簇，发挥作用

### 肿瘤疫苗

寻找肿瘤的特异性抗原，制成疫苗

利用基因测序技术，发现了肿瘤中表达的特异性新抗原

新抗原能否被APC有效提呈，被T细胞识别是肿瘤免疫的关键之一

## 9 细胞外囊泡和体外诊断

知道外囊泡可以用于疾病诊断

### 9.1 外囊泡的分离方法

1. **差速超速离心**：最广泛使用，被视为“金标准”
2. **密度梯度超速离心**
3. **免疫分离**：使用免疫磁珠，捕获膜表面特定蛋白质的细胞外囊泡
4. **聚合沉淀**：利用聚乙二醇一类的聚合物能促使细胞外囊泡沉淀
5. **切向流超滤**：孔径大于Evs粒径的滤膜除去大颗粒，然后用孔径小的超滤膜截留细胞外囊泡
6. **尺寸排阻色谱**：利用排阻层析柱里的多孔固定相，使较小的颗粒在柱子里的保留时间更长，实现按粒径大小对样品进行分离
7. **微流控芯片分离**：用纳米材料或芯片捕获微流体中的细胞外囊泡

### 9.2 外囊泡的提纯方法

1. **超速离心**
2. **梯度离心**：超速离心+梯度离心实现细胞外囊泡的富集和纯化
3. **磁珠捕获**：利用细胞外囊泡的细胞膜上的常见标志物，通过抗原-抗体进行特异性捕获
4. **尺寸排阻色谱法**（凝胶色谱法）：按照分子量大小进行分离的色谱方法

### 9.3 外囊泡的鉴定方法

1. **流式细胞仪**：通过粒径和内容物
2. **电镜**：观察形态
3. **DLS, NTA等**：观察粒径大小和分布
4. **浓度检测**
5. **内容物检测**：核酸，蛋白质，脂类等

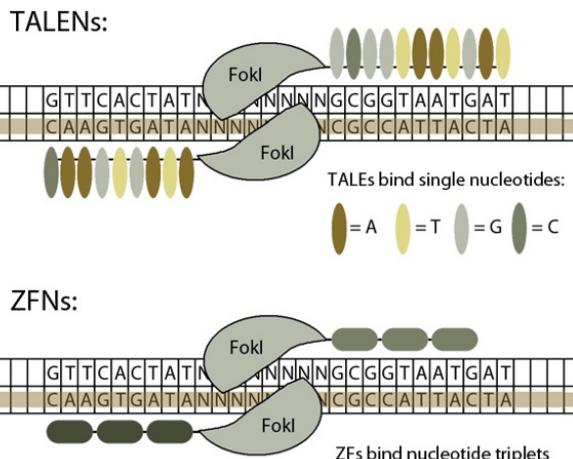
# 10 基因工程技术及其新进展

## 10.1 基因工程的基本操作步骤

一般的五个步骤：

1. 获取目的基因
2. 目的基因和载体DNA在体外链接
3. 将重组的DNA分子导入宿主细胞
4. 选择、筛选含目的基因的克隆
5. 培养、观察目的基因的表达

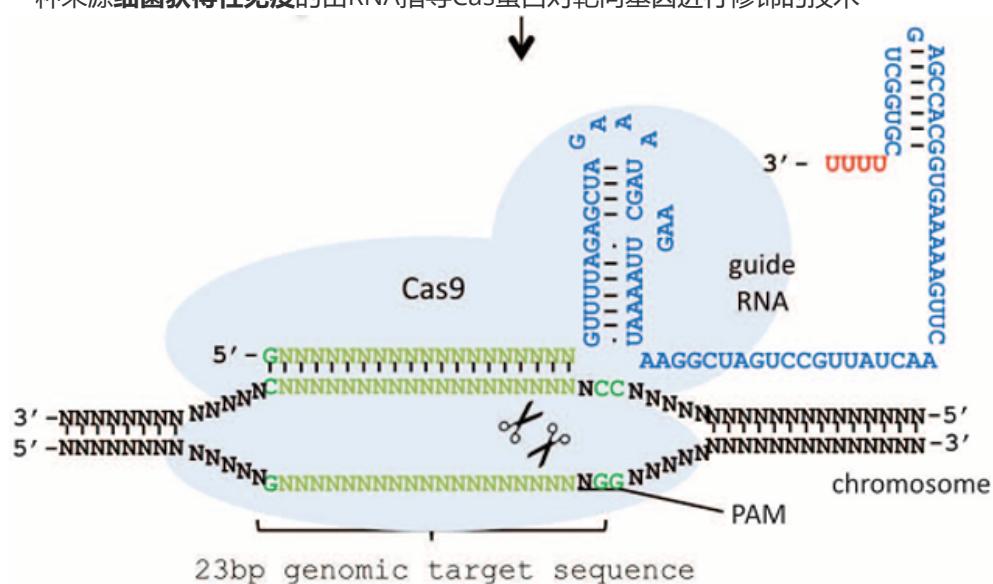
## 10.2 ZFN与TALEN基因编辑原理

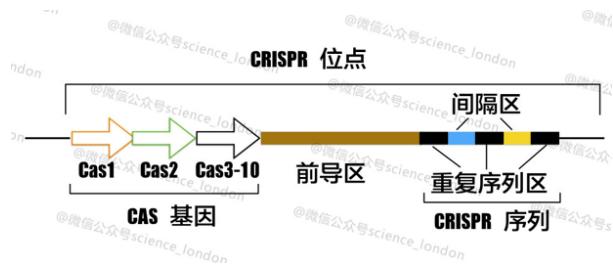


在TALEN中，每个氨基酸都识别一个碱基，识别9个碱基需要9个氨基酸，要27个碱基编码  
在ZFN中，每个氨基酸识别三个碱基，识别9个碱基需要3个氨基酸，要9个碱基编码

## 10.3 CRISPR-Cas概述

一种来源细菌获得性免疫的由RNA指导Cas蛋白对靶向基因进行修饰的技术

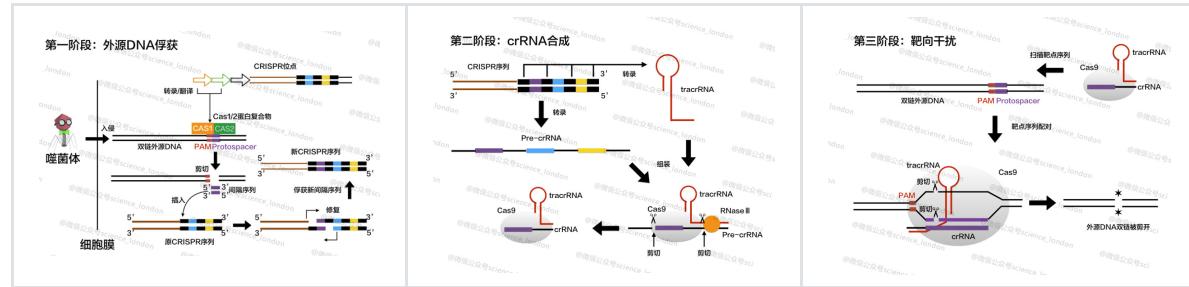




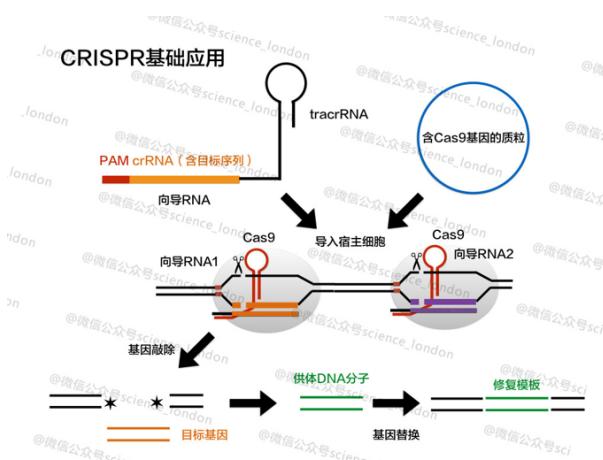
CRISPR广泛存在于古菌和细菌基因组中，通常由短的**高度保守的重复序列**组成，重复序列被间隔序列隔开，CRISPR识别**间隔序列**来与靶基因结合，Cas蛋白由tRNA转运

细菌和古菌通过对入侵的病毒和核酸进行**特异性识别**，用**Cas蛋白**进行切割，达到获得性免疫

整个过程：



## 10.4 CRISPR-Cas的应用



供体DNA分子指外加的质粒

## 11 免疫学检测新技术

### 免疫标记技术

将已知的抗原/体标记上示踪物，通过抗原-抗体结合检测另一种物质

1. 免疫酶测定法：用酶标记探针，探针是待测特异性抗原/体（酶联免疫吸附试验ELIS免疫组织化学染色等）
2. 免疫荧光技术：用荧光素标记探针，结合抗原/体（流式细胞仪、共聚焦显微镜等）
3. 放射免疫测定法：用放射性同位素标记探针，灵敏度高，有安全隐患
4. 免疫胶体金技术：胶体金表面带负电，与带正电的待测蛋白质基团结合，便于结合抗体/原；胶体金电子密度高，颗粒集聚后成红色
5. 免疫印迹技术

