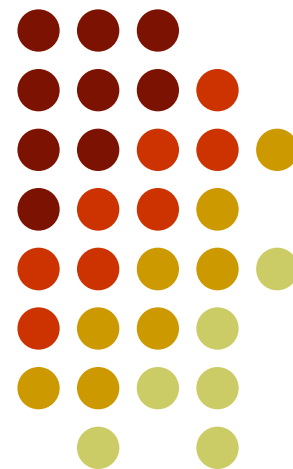


第三章

抗 原



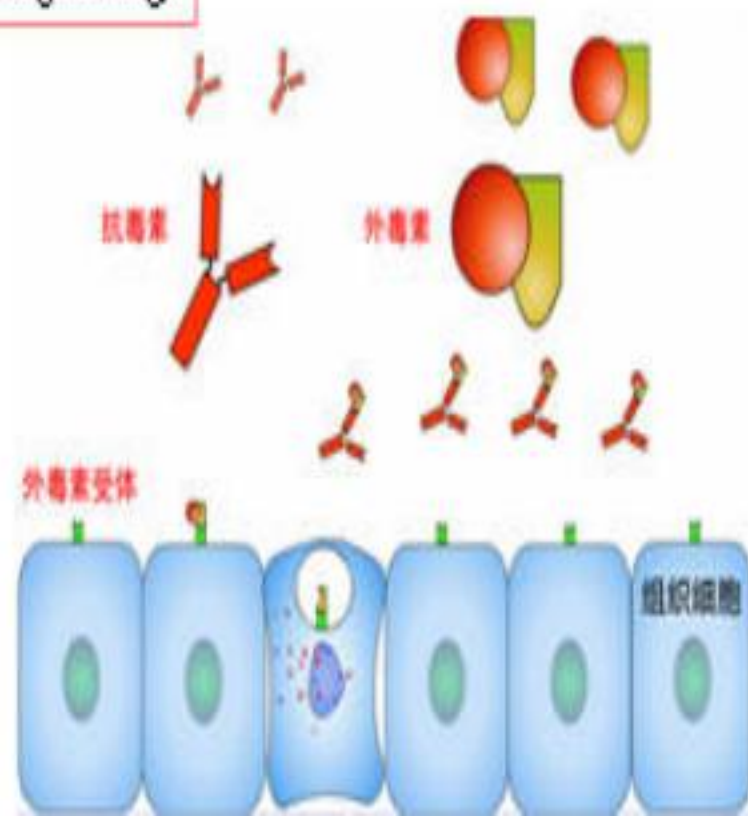
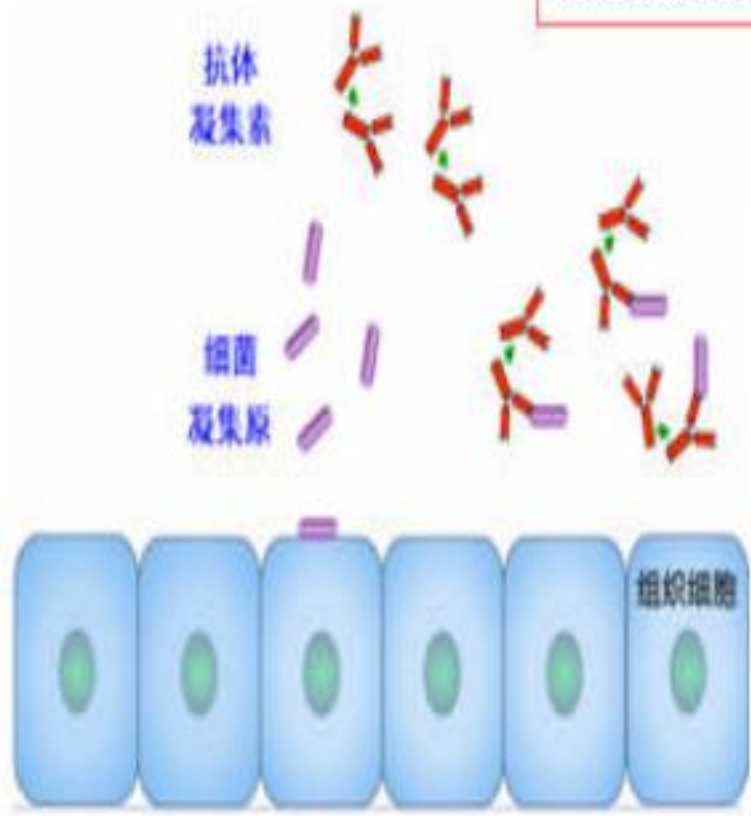
第一节 抗原的基本概念和特性



一、抗原的概念-早期

细菌或其外毒素给动物注射 → 一定时期后，通过实验证明：动物血清中存在一种能凝集细菌或中和毒素毒性的物质

将能刺激机体的物质统称为**抗原**(antigen, Ag)



成大梁

一、抗原的概念



随着免疫学研究的发展，已经证明：

除了微生物或毒素等物质，其他非自身的物质进入机体后，也能够诱发机体产生免疫应答。

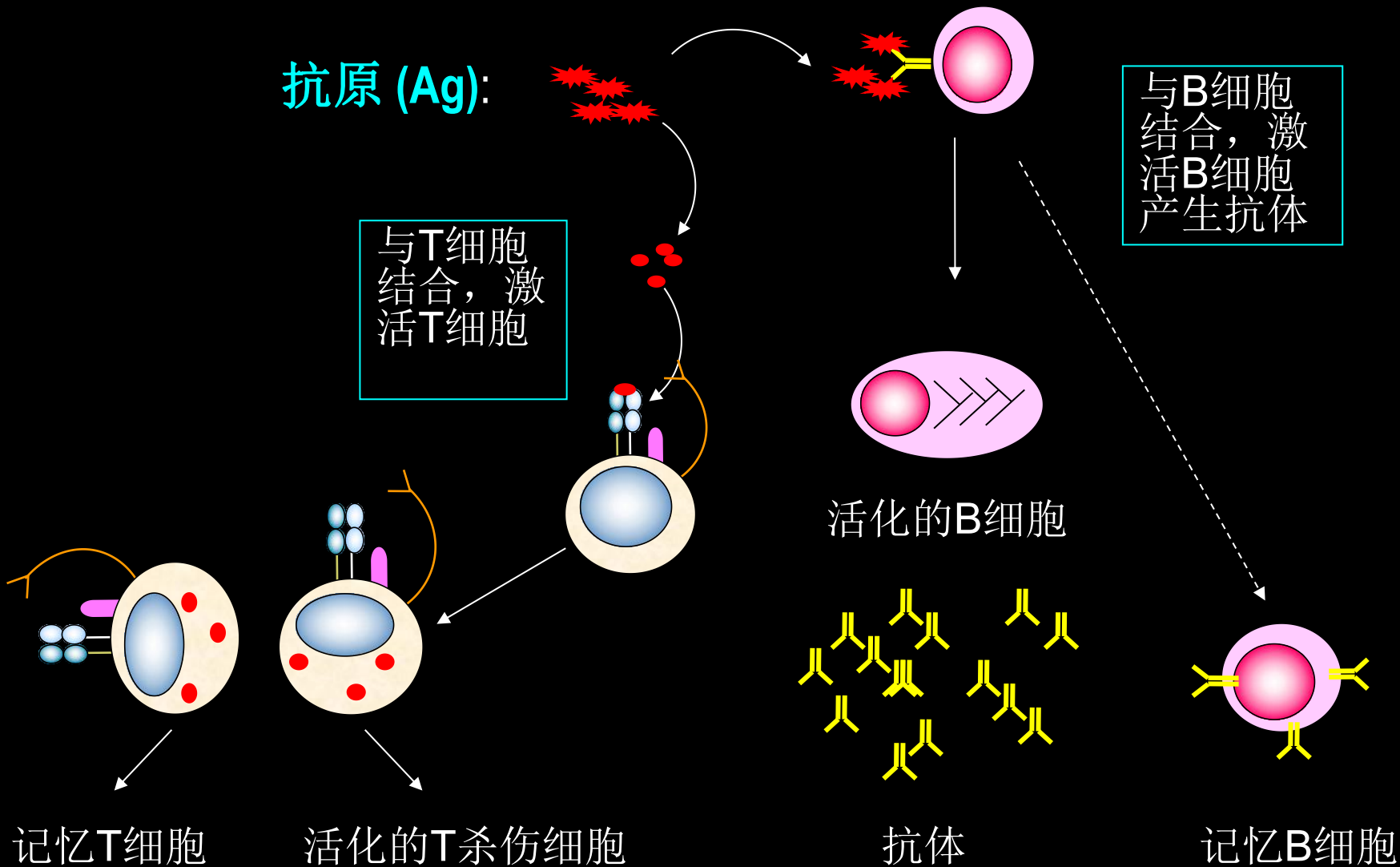
现代免疫学认为：

凡能刺激机体免疫系统，产生特异性免疫应答，并能与其相应抗体或致敏淋巴细胞在体内或体外发生特异性反应的物质，统称为**抗原（Antigen, Ag）**。

抗原 (Ag):

与T细胞
结合，激
活T细胞

与B细胞
结合，激
活B细胞
产生抗体





抗原的两种基本特性:

(1) 免疫原性(immunogenecity):

指抗原分子能够**刺激机体产生免疫应答**，诱导产生抗体或效应淋巴细胞的特性。

(2) 免疫反应性 (antigenicity, 又称抗原性、特异反应性):

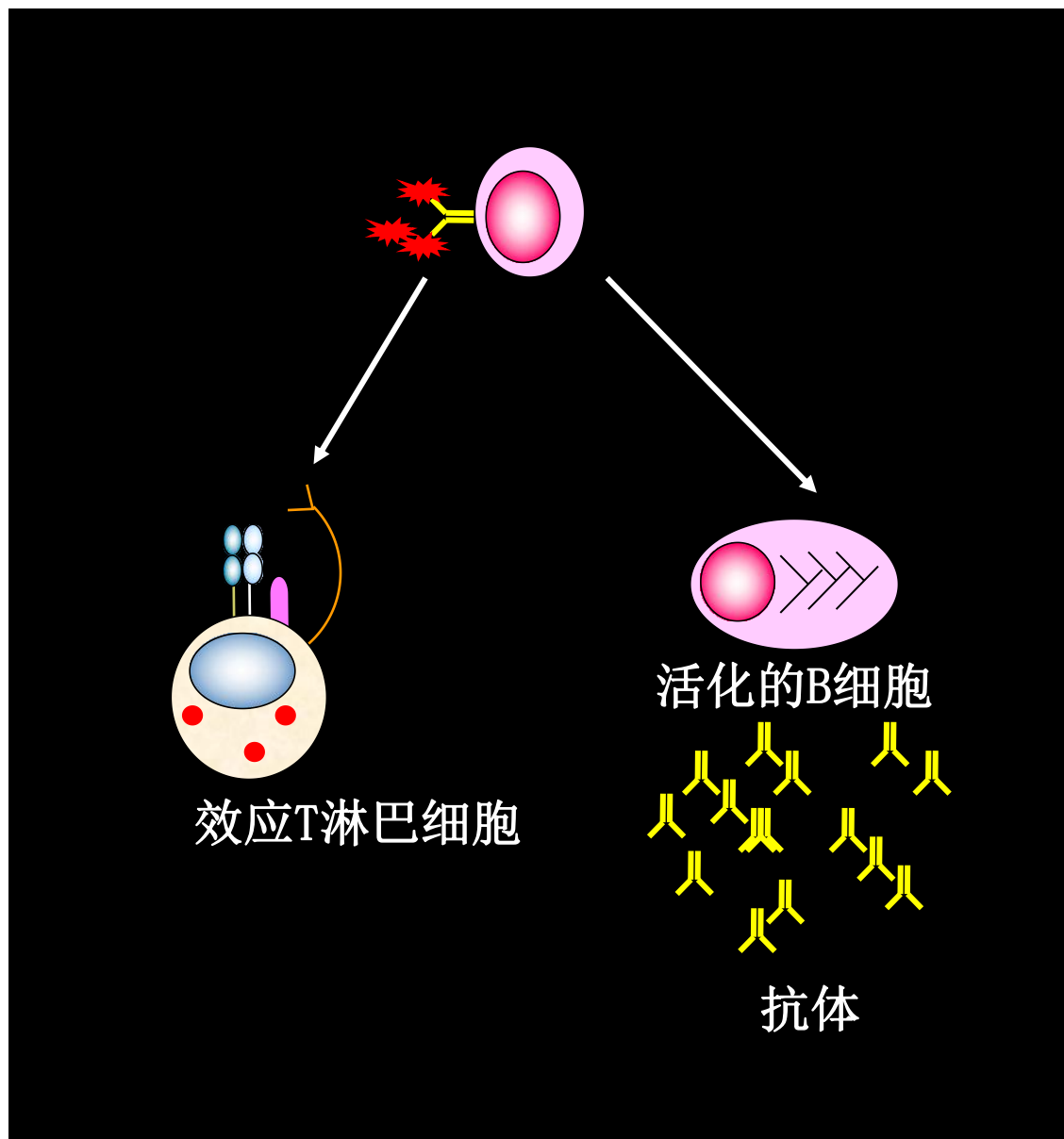
指一种**物质（抗原）与抗体或致敏T细胞特异性结合**的特性。

免疫应答：机体受抗原的刺激而诱发的免疫反应。

免疫反应：抗原与抗体相互作用的免疫反应。

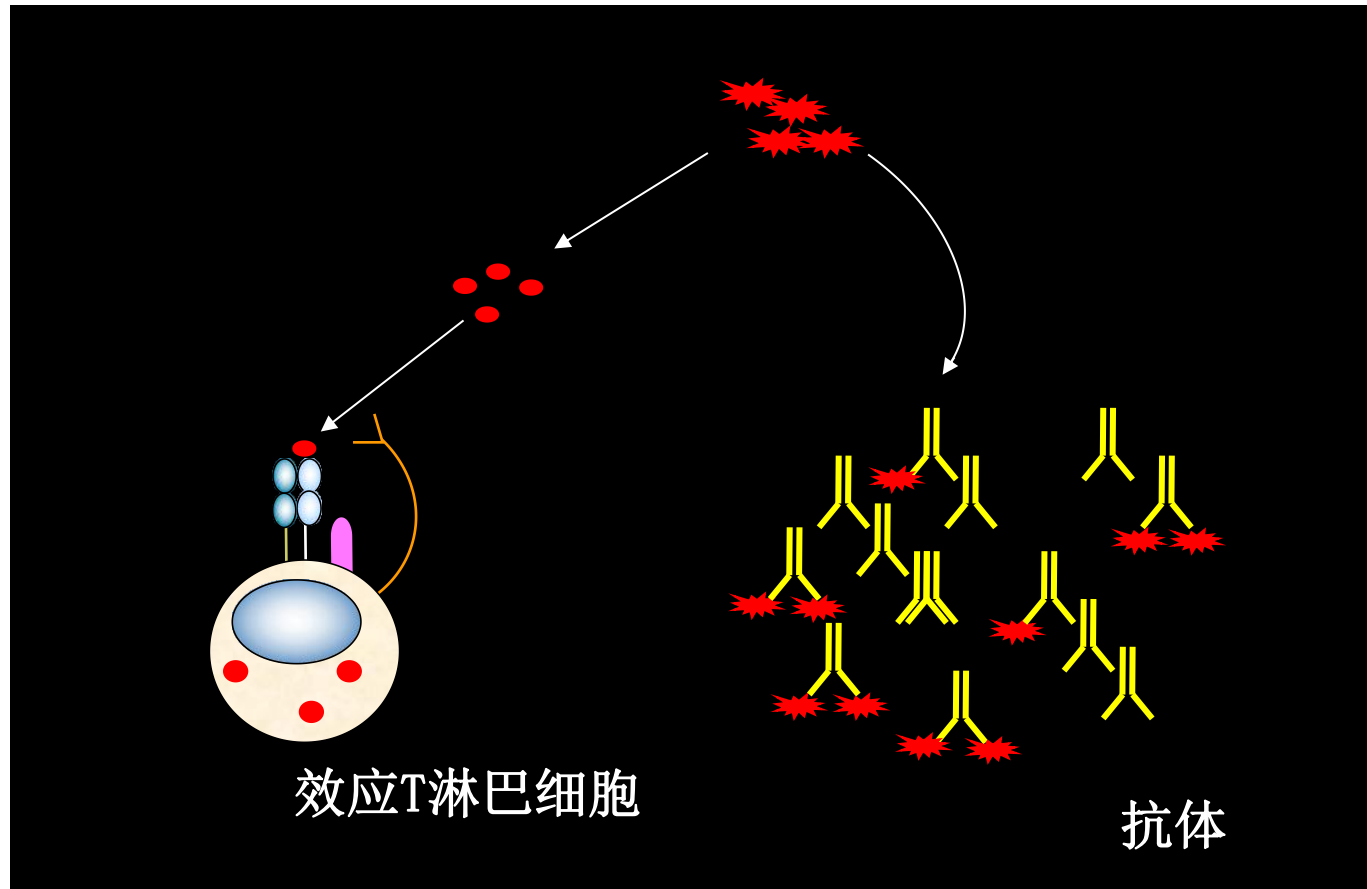


(1) **免疫原性**：
诱导机体产生
抗体或致敏淋
巴细胞产生免
疫应答。





(2) **反应原性**：抗原分子与免疫应答产物（抗体或致敏淋巴细胞）发生特异性结合。





三、完全抗原与半抗原

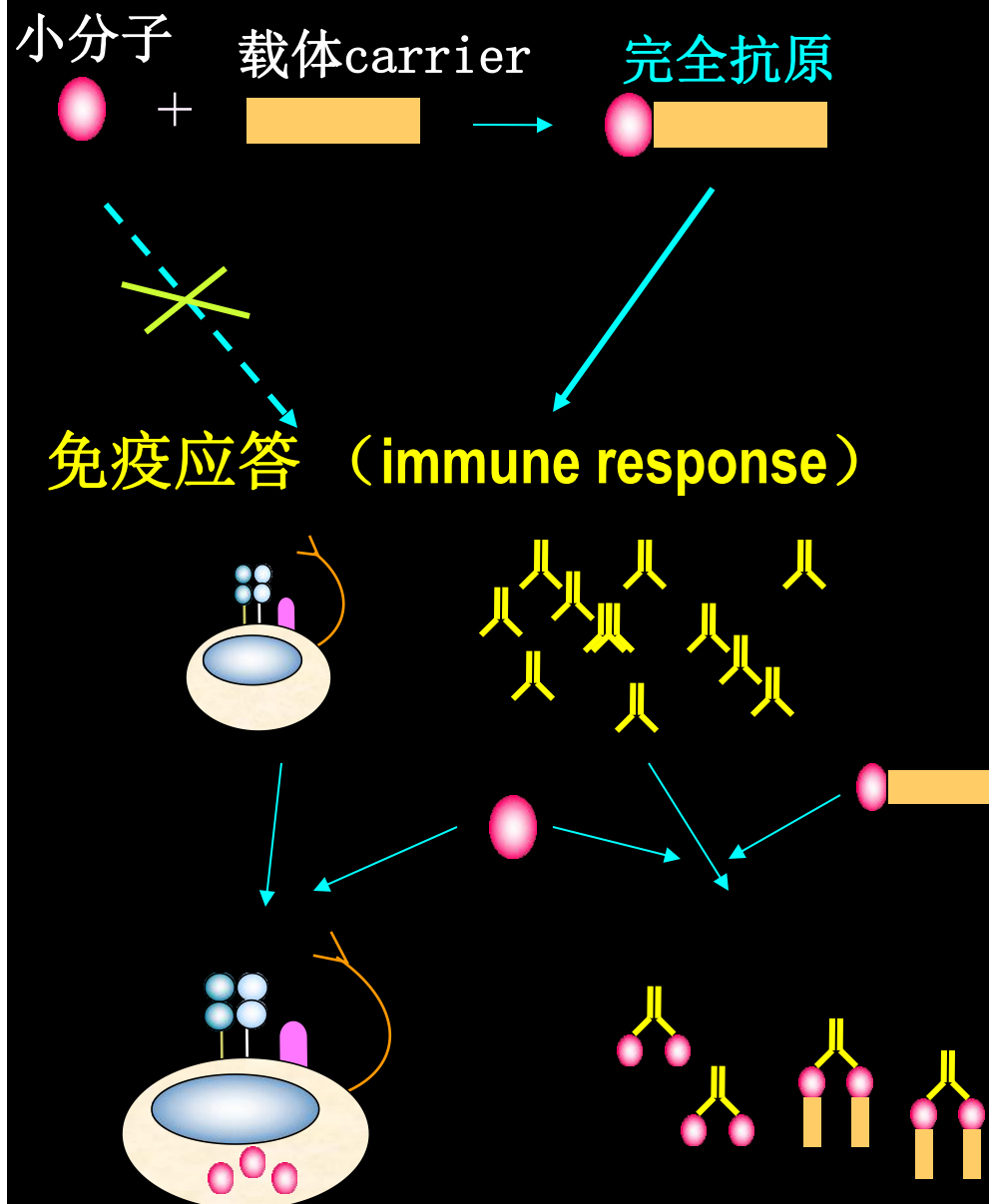
- (1) **完全抗原** (**complete antigen**) 具有免疫原性和反应原性的物质。
- (2) **半抗原** (**hapten**, 又称不完全抗原 **incomplete antigen**) 无免疫原性, 只有反应原性的物质。
- (3) 载体 (**carrier**) 赋予半抗原以免疫原性的蛋白质。

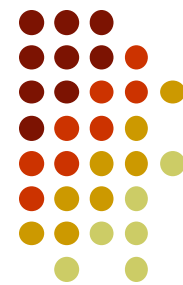
半抗原 + 蛋白质 (载体) = 完全抗原

半抗原：只有反应原性，没有免疫原性的小分子物质。

载体：赋予半抗原免疫原性的大分子物质。

半抗原 + 载体
= 完全抗原





二. 抗原的理化性质免疫特性

并不是什么物质都能够刺激机体产生免疫应答

一种物质能否作为抗原，决定于：

自身的化学特性



宿主因素



（一）影响抗原免疫原性的因素：



1、首要因素-抗原的异物性（非己）

- 抗原大分子与所接触的机体的物质之间的理化性质的差异程度。凡是胚胎时期未与免疫细胞接触过的物质都可视为异物，
- 1) 异种物质 如马血清，微生物，异种蛋白，破伤风抗毒素
亲缘关系越远，抗原性越强
- 2) 同种异体物质 如ABO血型物质，MHC
- 3) 自身成分 肿瘤细胞、如眼晶体蛋白，甲状腺蛋白，脑组织

ABO血型



红细胞抗原A



红细胞抗原B



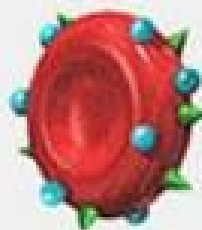
红细胞



A型



B型



AB型

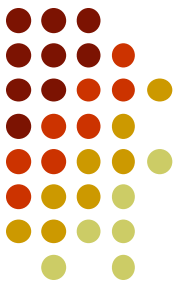
万能受血者



O型

万能供血者

2、抗原的理化特性



1) . 化学结构与组成:

必须有较复杂的化学组成与结构。一般而言，**蛋白质类物质**抗原性较强，其中含有芳香族氨基酸（尤其是酪氨酸）的抗原免疫原性强。分子结构中有**侧链**的物质比类似但无侧链的物质具有较强的免疫原性。

总结：化学组成、结构越复杂，免疫原性越强

蛋白>多糖/核酸>类脂

芳香族氨基酸>直链氨基酸

聚合状态>单体状态

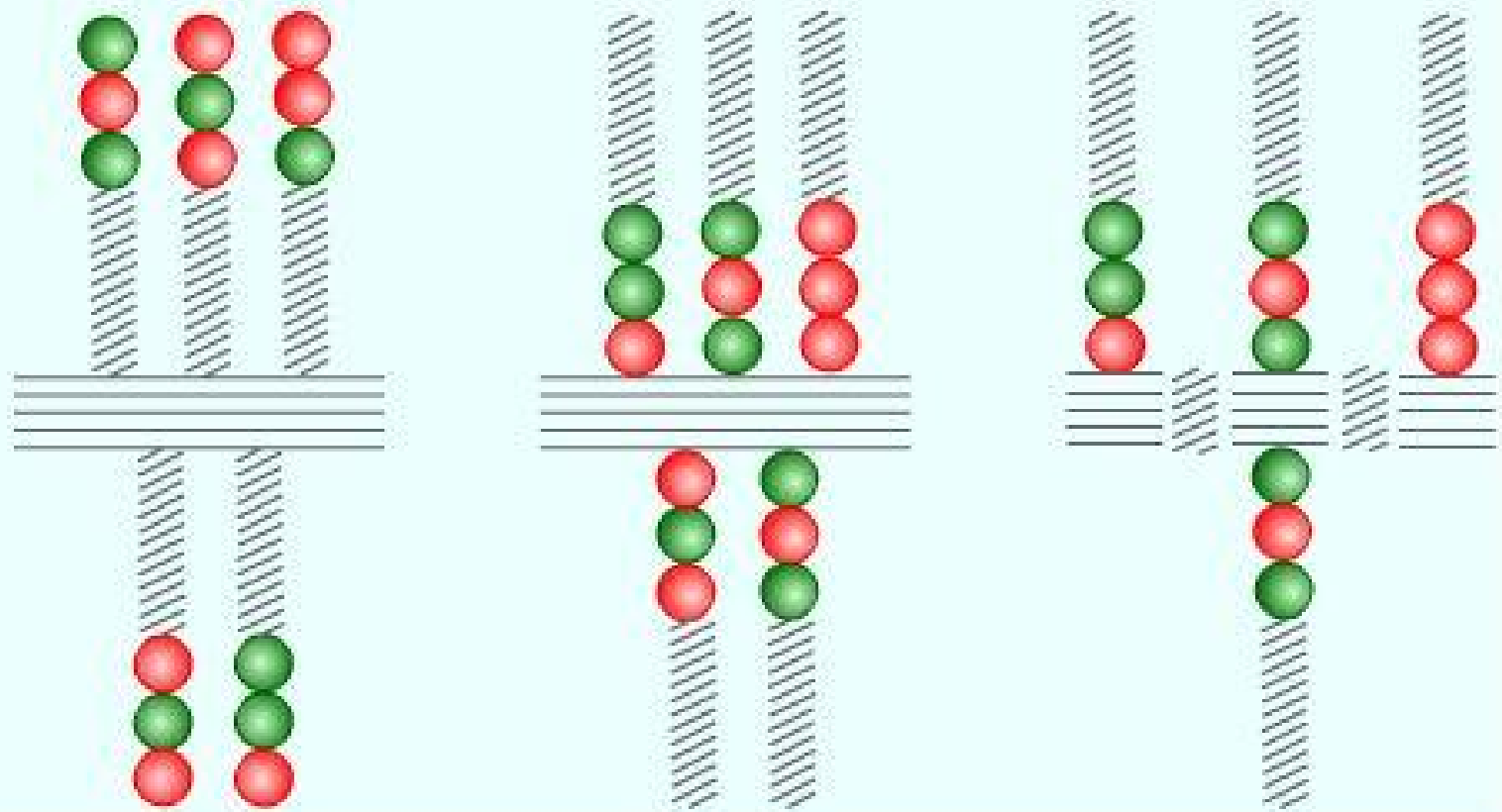
颗粒性抗原>可溶性抗原



2) . 分子大小: 分子质量越大, 免疫原性越强。

分子质量一般在**10Ku**以上。Why ? 稳定, 存留时间长, 特殊化学功能结构(表位)多

3) . 分子构象与易接近性: 有无侧链、光学构型、电荷及其他物理状态



抗原性： + + +

±

+ + +



多聚赖氨酸



多聚丙氨酸



酪氨酸



谷氨酸

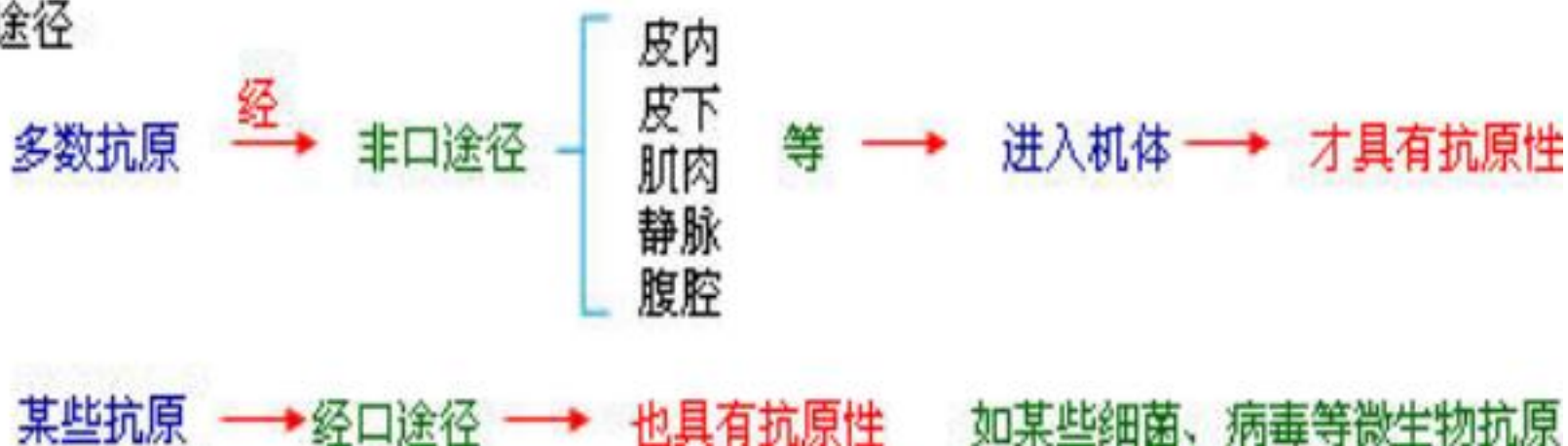
氨基酸残基的位置和间距与免疫原性的关系

4) . 抗原进入机体途径（抗原完整性）



具有免疫原性的物质进入机体后能否诱导免疫系统产生免疫应答，还受抗原的剂量、免疫的途径、免疫间隔的时间等多种因素的影响。

2. 途径





5) 机体因素

(1) 遗传因素

与免疫反应相关基团及其表达有密切关系；

与**MHC**有密切关系；

(2) 与宿主本身的发育与生理状况有关。

年龄、性别、健康状况



(二) 抗原的分类

1、根据诱导产生免疫应答是否需要Th细胞辅助

1) 胸腺依赖性抗原(thymus-dependent

antigen, TD-Ag): 如: 多数蛋白质抗原,分子量
大, 表面决定簇多。

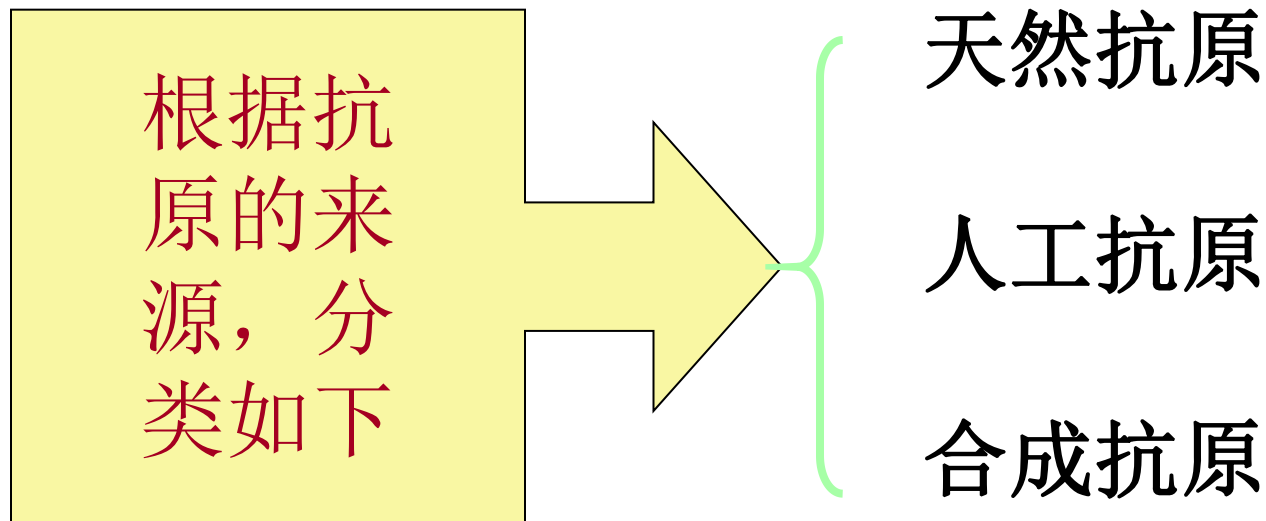
2) 胸腺非依赖性抗原(thymus-independent

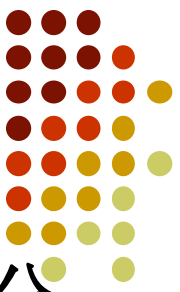
antigen, TI- Ag): 如: 细菌脂多糖, 聚合
鞭毛素, 分子结构简单, 决定簇单纯但数量多。

2. 根据抗原性质: 完全抗原、半抗原



3. 根据抗原性质：





天然抗原：指天然的生物细胞、细胞内成分及天然生物的产物，主要来自于植物、动物和微生物。

- 1) 包括细菌，支原体，衣原体，立克次氏体、病毒，细胞等，**主要为颗粒性抗原，可与抗原结合，产生凝集现象（反应）**
- 2) 蛋白质； 3) 多糖类物质； 4) 脂类抗原； 5) 核酸抗原。**均为可溶性抗原，可在一定条件下与相应抗体结合，产生沉淀反应。**



天然抗原根据与宿主的亲缘关系：

1. 异种抗原（**xenogenic Ag**）：

来自不同种属的抗原。如：致病微生物及其产物；抗毒素血清（由异种动物制备的）。异种动物的血清蛋白对人具有免疫原性。

如：抗毒素血清（马血清）——破伤风

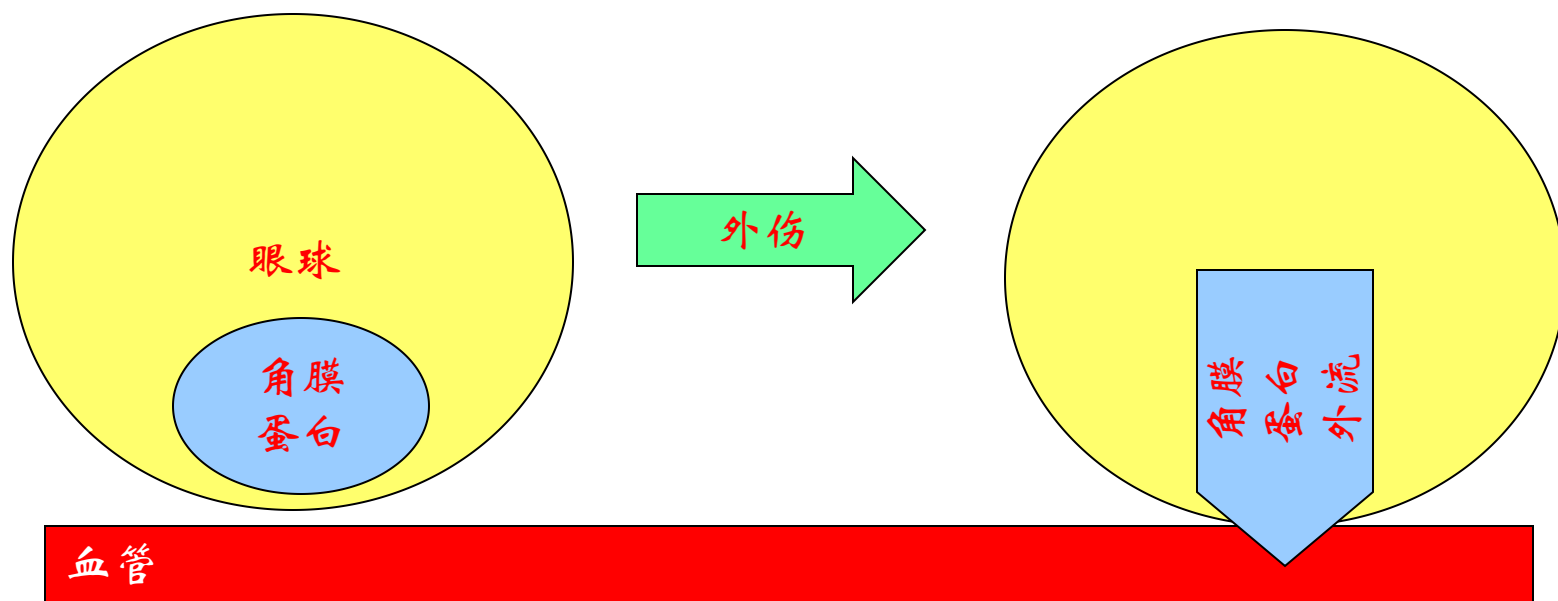
抗毒素血清、白喉抗毒素血清等。

2. 同种异型抗原（**allogenic Ag**）：

来自同一种属不同个体抗原。如：血型抗原、组织相容性抗原。

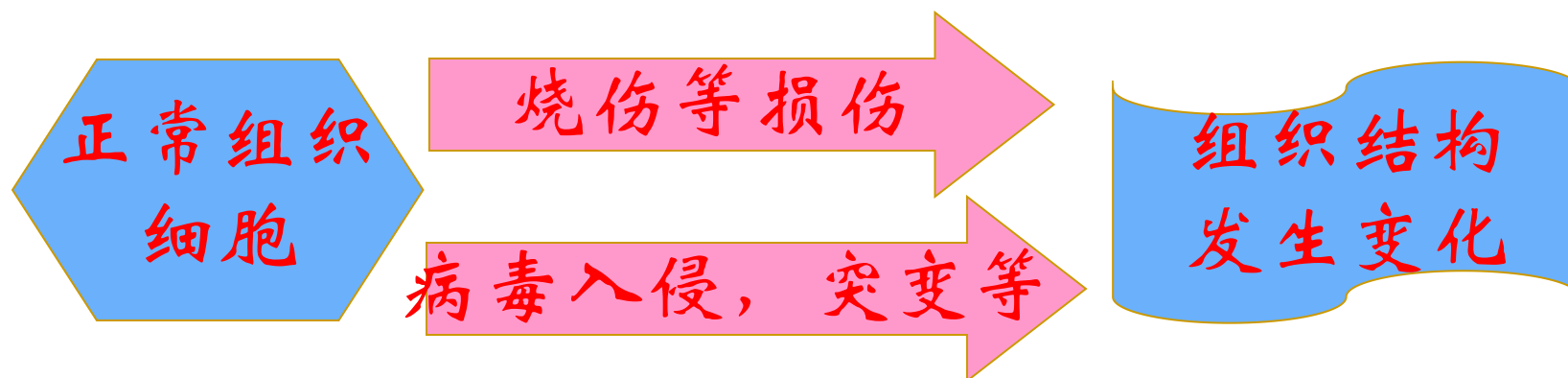


3. 自身抗原(autoantigen): 能引起免疫应答的自身组织成分称为自身抗原。例如晶状体蛋白、脑组织等胚胎期与淋巴细胞从未接触过的机体成分。





自身突变物质



肿瘤特异性抗原 (TSA)

肿瘤相关性抗原 (TAA)

AFP (甲胎蛋白) -----原发性肝癌

CEA (癌胚抗原) -----肠癌



4. 异嗜性抗原 (heterophile antigens):

在彼此无血缘关系的动物、微生物的细胞和体液内存在一类抗原，它们的抗原性很相近，以至其中任一种抗原的抗体能对这一类的其它抗原起强烈的交叉反应。如大肠杆菌O₁₄型的脂多糖与人结肠粘膜之间的异嗜性抗原。



人工抗原：主要指小分子半抗原与一定载体连接后形成的完全抗原。**基因工程抗原：**通过基因重组、再表达制备的抗原物质。制备流程如下：

目的基因（编码抗原）+ 载体（质粒等） 重组**DNA**
细胞（真核或原核） 表达 纯化 基因工程疫苗。

合成抗原：通过化学合成的具有抗原性的分子，主要为人工合成的具有支链或直链氨基酸多聚体。

超抗原：有些物质，如某些细菌毒素，只需极低的浓度（**1-10 ng/ml**）就可以诱发最大的免疫效应，可使免疫动物**20%**的T细胞活化，这类物质称为超抗原（**SAg**）。



第二节 抗原的免疫特征

一、抗原特异性与抗原决定簇

(一) 抗原特异性

是免疫过程中最重要的特点，也是免疫学检测、诊断及防治的理论基础。

免疫原性的特异性：一种抗原只能刺激机体产生一种特定的应答，产生特异性产物（特异性抗体、致敏性淋巴细胞）。

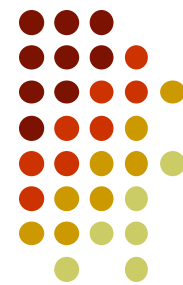
如：伤寒杆菌免疫动物产生抗伤寒杆菌抗体

免疫反应性的特异性：抗原只能与其相应的抗体或致敏淋巴细胞结合。

如：伤寒杆菌只能与抗伤寒杆菌抗体结合

抗原决定簇

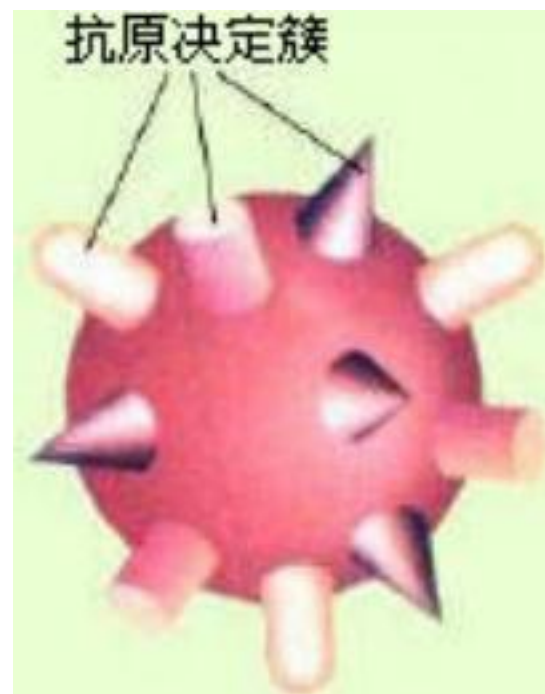
Antigenic determinant



1、概念：

位于抗原物质分子中能与抗体特异性结合，或能被致敏淋巴细胞表面抗原受体特异性识别的某些特定化学基团，
也称抗原表位（**epitope**）。

抗原决定簇是抗原引起免疫应答的基本结构单位



抗原决定簇的分类

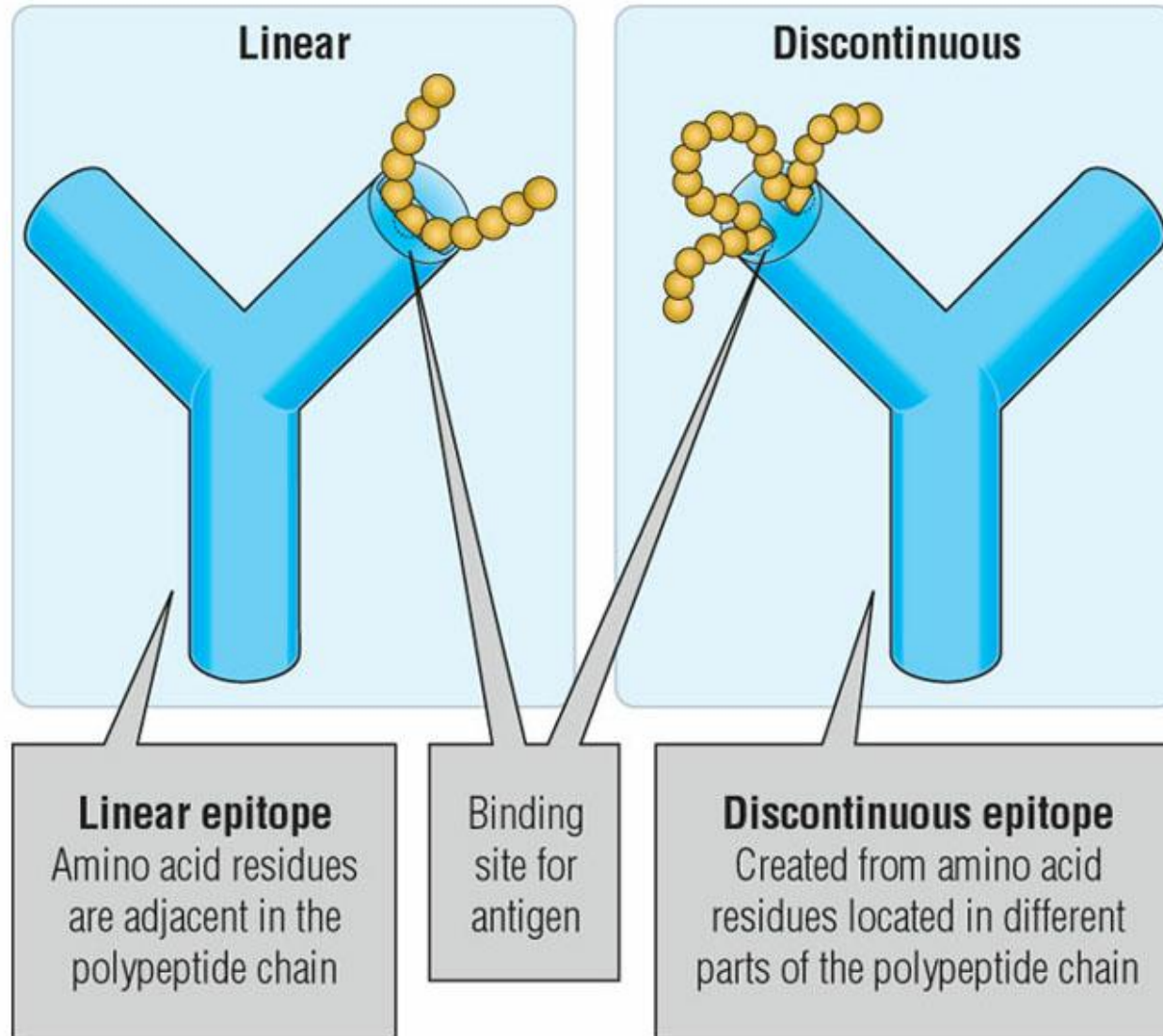
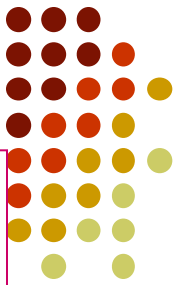


1. 按照抗原决定簇的结构可以分为两大类:

①**顺序决定簇 (sequential epitope)**: 这类决定簇的功能基团取决于组成的**氨基酸排列顺序**, 又称为线性决定簇(**linear epitope**)。

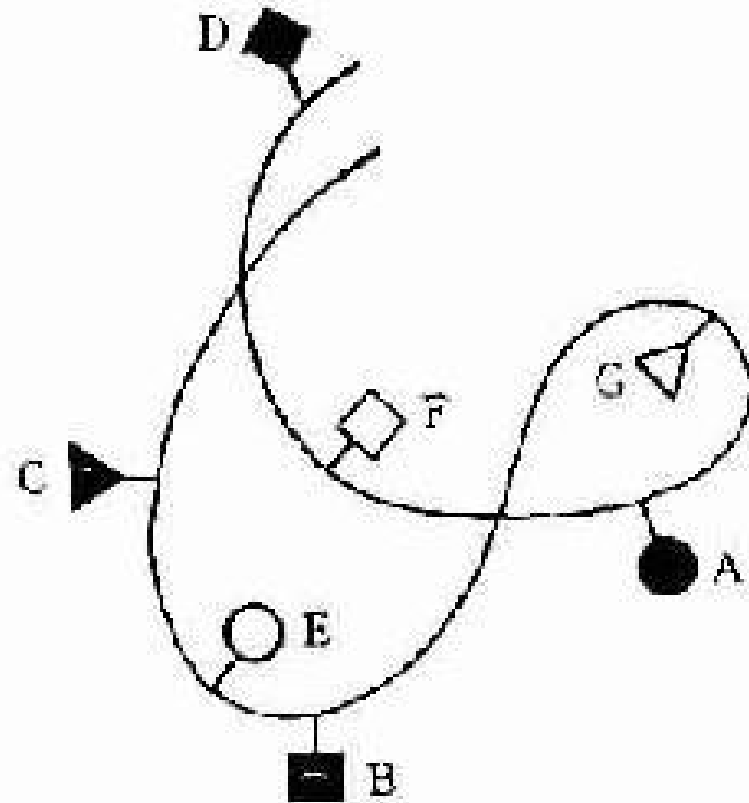
②**构象决定簇 (conformational epitope)**: 它是由序列上不连续, 依赖氨基酸或多糖的**空间构象**形成的功能基团, 一般位于分子的表面, 当变性或水解时, 决定簇被破坏。

线性表位和构像表位





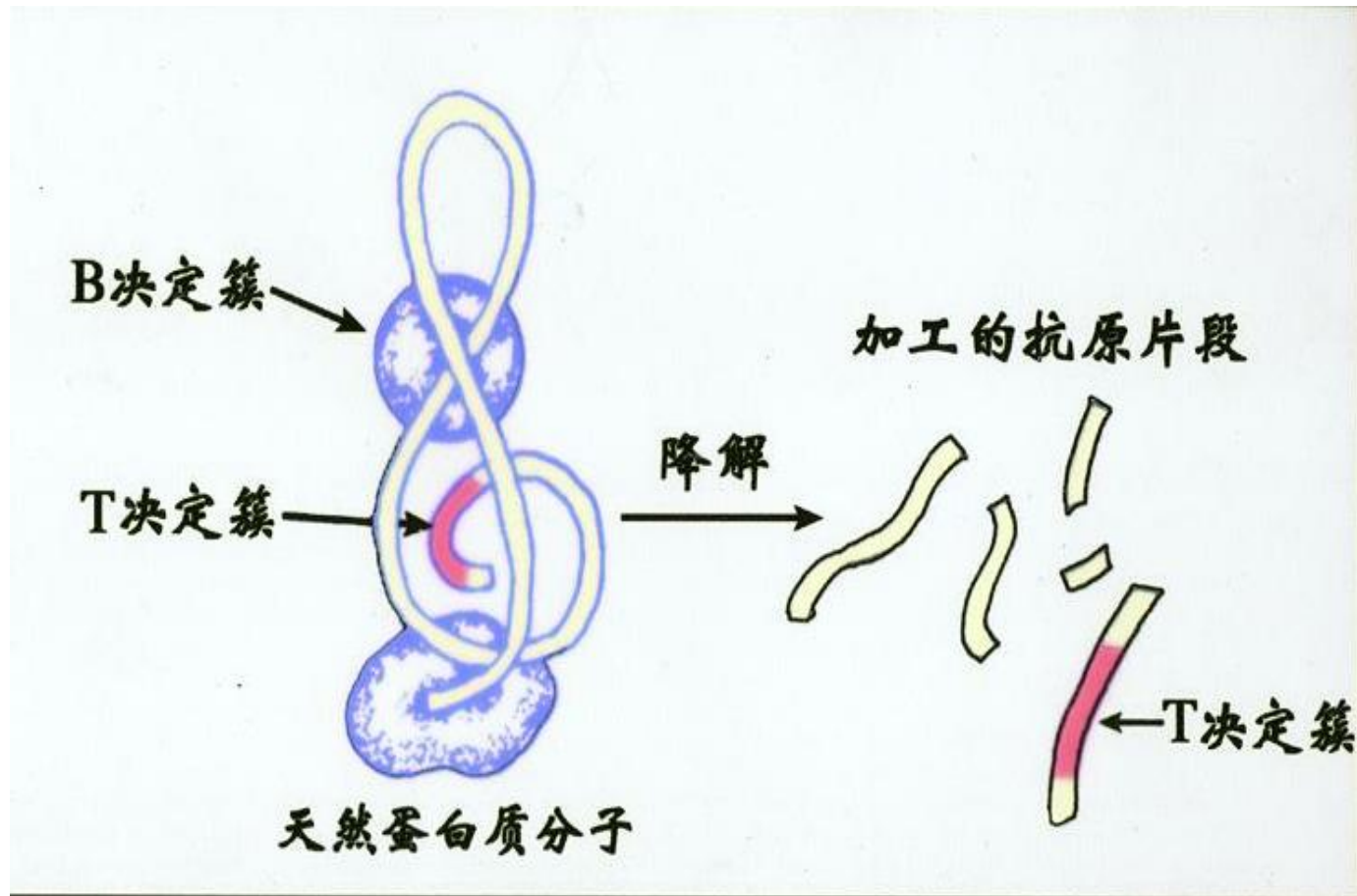
- **抗原决定簇的免疫优势**：同一种免疫原分子上有许多抗原决定簇，它们诱发免疫应答的能力也是不同的，有的产生高效价的抗体，称为**免疫优势决定簇**；有的不能诱导产生抗体，称为**免疫静止决定簇**。位于抗原分子表面的决定簇，易被淋巴细胞识别，可启动免疫应答的为**功能性抗原决定簇**；位于抗原分子内部的决定簇，一般情况下被包绕于分子内部不能引起免疫应答的为**隐蔽性抗原决定簇**。：



功能性决定簇 (A、B、C、D)
隐蔽性决定簇 (E、F、G)

2. 按照识别决定簇的免疫细胞分为：

T细胞决定簇和B细胞决定簇



T细胞决定簇



- ④蛋白质分子中被**MHC**分子呈递并被**TCR**识别的肽段称为**T细胞决定簇**（**T cell epitope**）
- ④与蛋白质分子构象无关
- ④与肽段在蛋白质分子中的位置无关
- ④主要决定于肽段的氨基酸序列
- ④与宿主表达的**MHC**分子有关
- ④蛋白质变性对其活性并无影响

B细胞决定簇

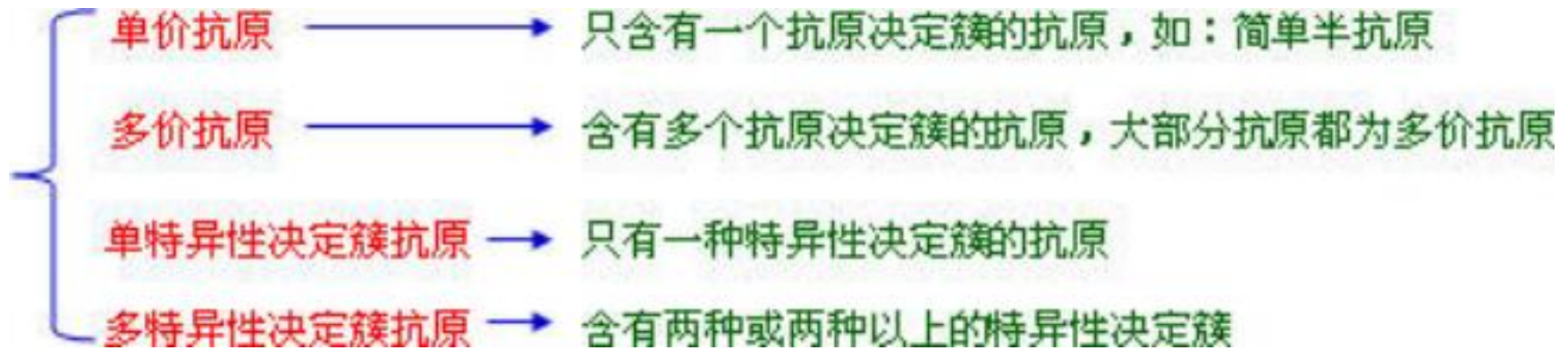


抗原中被**BCR** 和抗体分子所识别的部位称为**B**细胞表位（**B cell epitope**）。

- ☞ 抗原表面能够与抗体结合的最小单位
- ☞ B细胞表位是天然的，位于分子的表面或转折处，**具有构象依赖性**。为构象决定簇或顺序决定簇，是抗原分子的三级结构。
- ☞ 抗原表位与抗体分子的抗原结合部位在形状上互补才能保证抗原与抗体的紧密结合。



3. 抗原结合价：抗原分子表面能与抗体结合的决定簇总数



- 抗原决定簇的性质、数量和空间构象决定了抗原的特异性。
- 抗原结合价越高，抗原的抗原性也就越强。



二、半抗原的免疫特性

(一) 半抗原特点

半抗原 (Hapten): 又称不完全抗原，单独存在时只具有抗原性而无免疫原性的物质，如二硝基酚、青霉素。

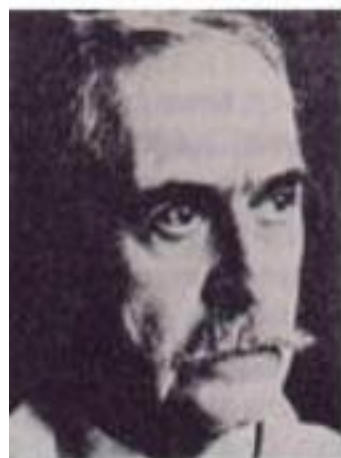
特点: 必须与某种载体偶联才能获得免疫原性。在偶联的分子中，半抗原相当于一个抗原决定簇，或者是一个免疫优势决定簇。

载体: 与半抗原结合后使其具有免疫原性的物质，即半抗原+载体→完全抗原。

常用载体: **BSA** (牛血清蛋白)

OVA (卵清蛋白)

BGG (牛血清丙种球蛋白)



Karl Landsteiner
奥地利免疫化学家
1868-1943

20世纪20年代

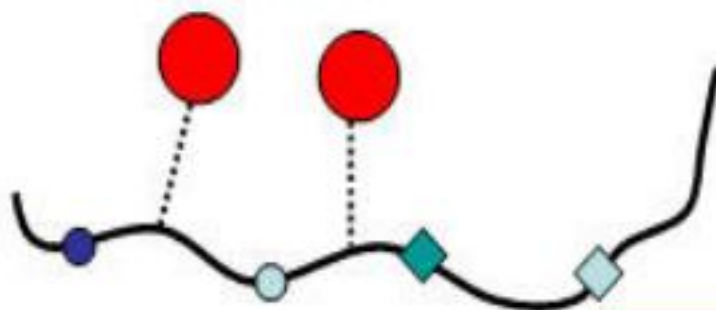
低分子化合物或化学基团

蛋白质

偶联

无免疫原性，
单独免疫动物不能产生抗体

低分子化合物



蛋白质载体

偶联蛋白

免疫动物



则能产生抗体，并能单独与其抗体结合。

提出2个问题：

1. 为什么单独应用半抗原不能产生抗体？
2. 载体在抗体产生中发挥什么作用？



(二) 半抗原载体效应

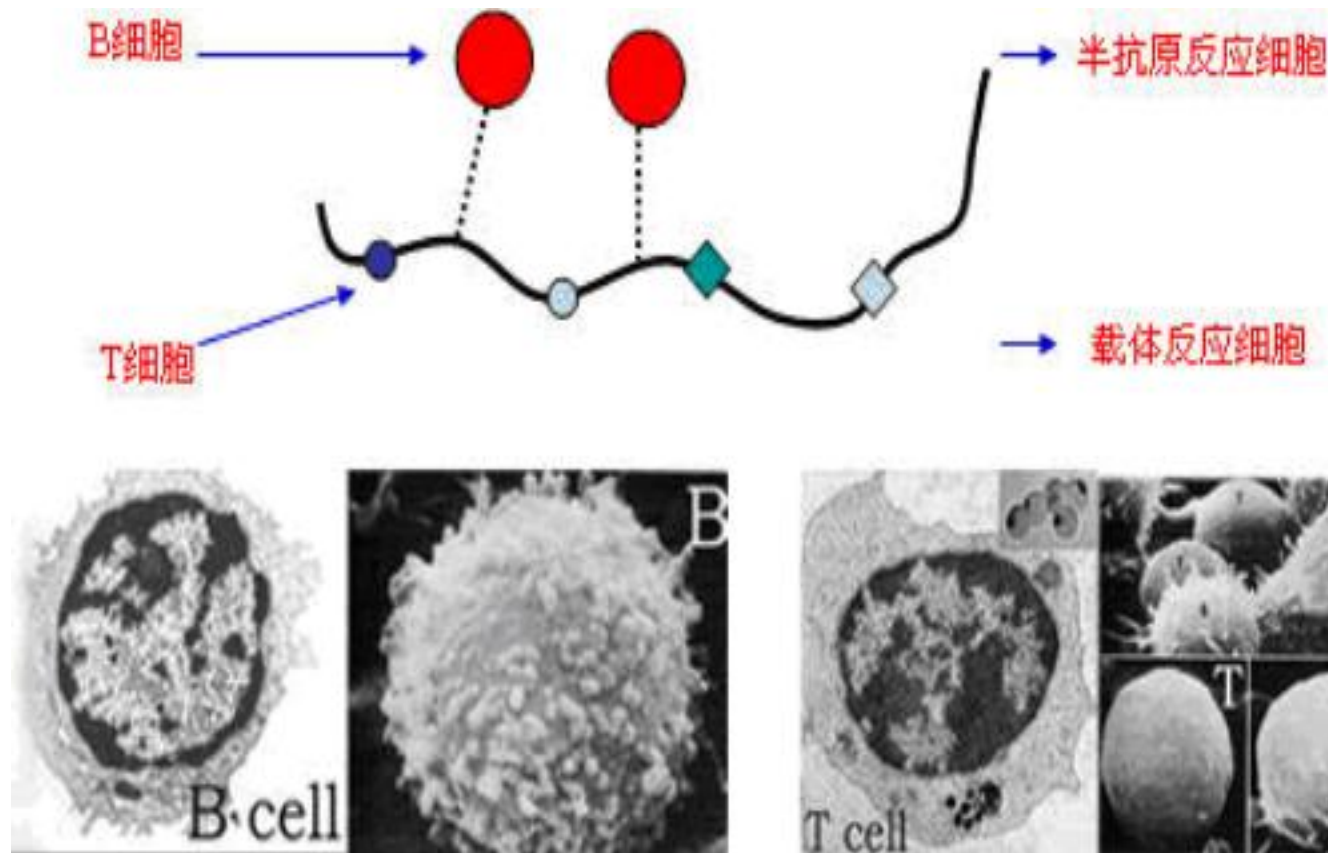
载体效应:

初次与再次免疫时，只有使半抗原结合在同一种载体上，才能产生抗半抗原的再次免疫应答，这种现象称为载体效应，说明载体不单纯起运载半抗原的作用，起本身也具有特异性。

载体现象的发现进一步证明，在对半抗原的免疫应答中，B细胞识别半抗原决定簇，T细胞识别载体决定簇。



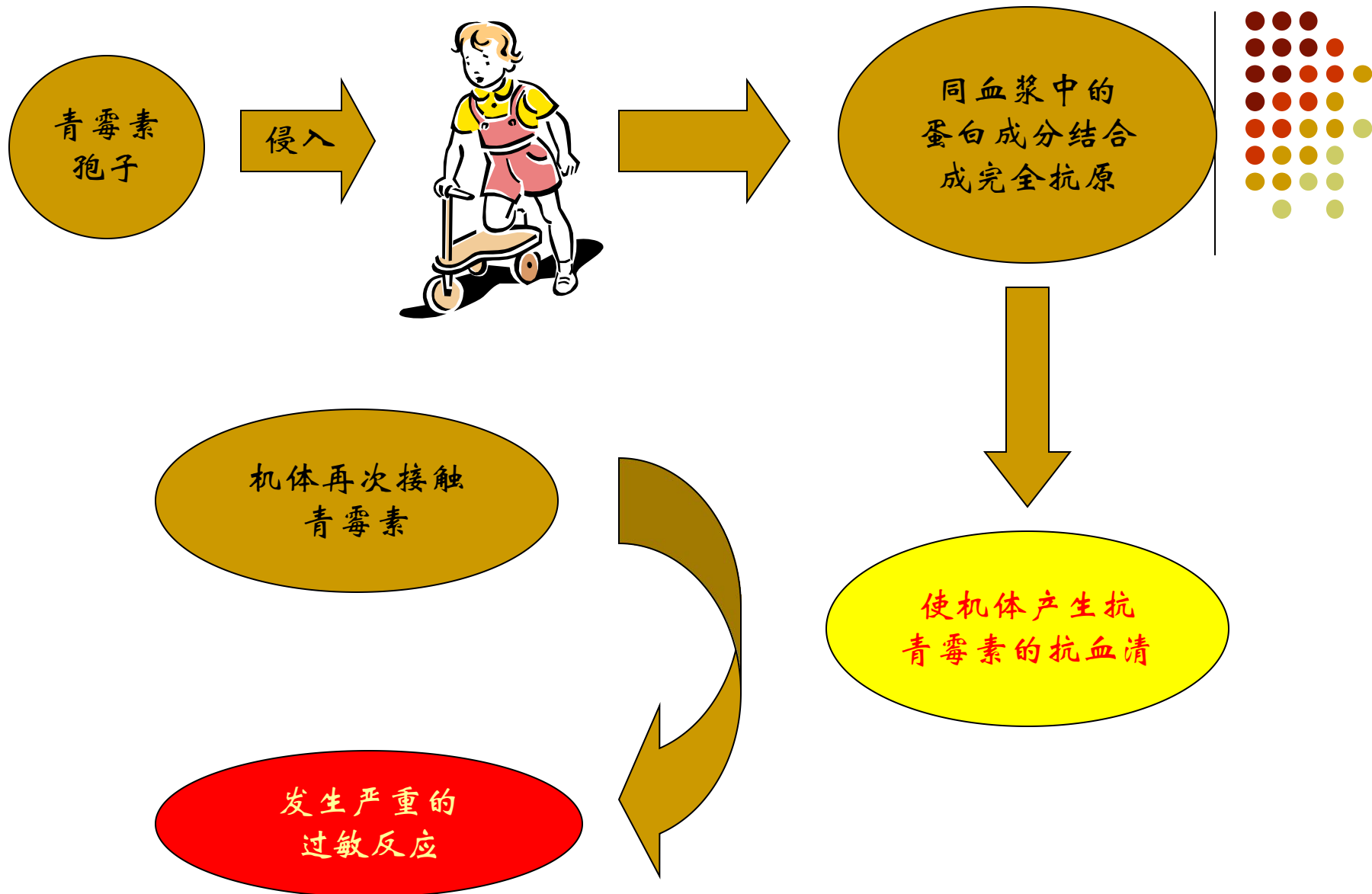
Mitchison等在70年代阐明了载体效应的细胞学基础:



半抗原-载体现象



- 它可解释为什么低分子量化合物与体内载体蛋白质分子结合诱发超敏性反应产生的药物过敏症。
- 如苯胺类染料、镇静剂司眠脲、退热剂阿司匹林、氨基比林以及多种抗生素分解产物等是诱发药物过敏症的原因。





(三) 半抗原的特异性

像抗原一样，半抗原也有特异性。半抗原转化成完全抗原后得到的抗体，对单纯的半抗原有很强的特异性反应。



化学基团 (COOH) 位置 对半抗原-抗体反应特异性的影响

75

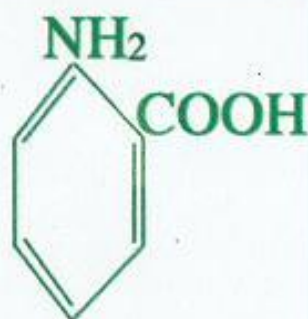
抗
半抗原-载体
免疫血清

半 抗 原
氨基苯甲酸

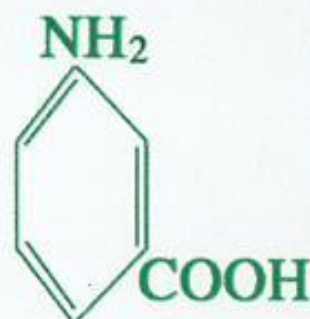
苯胺



邻位



间位



对位



载体-苯胺

卅

-

-

-

载体-邻位氨基苯甲酸

-

卅

-

-

载体-间位氨基苯甲酸

-

-

卅

-

载体-对位氨基苯甲酸

-

-

-

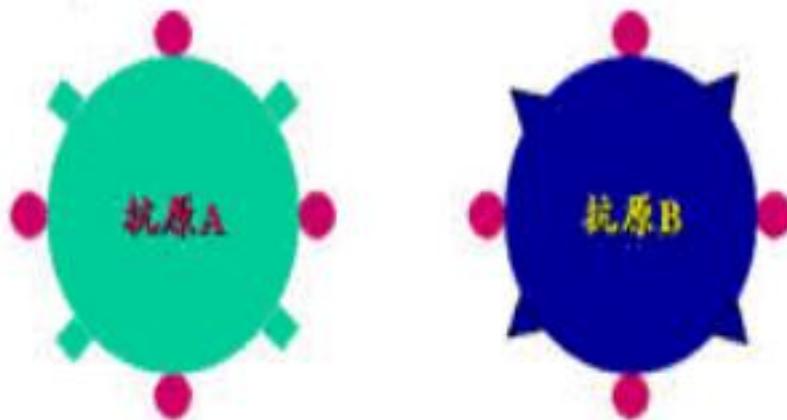
卅

三、抗原的类属性（交叉性）



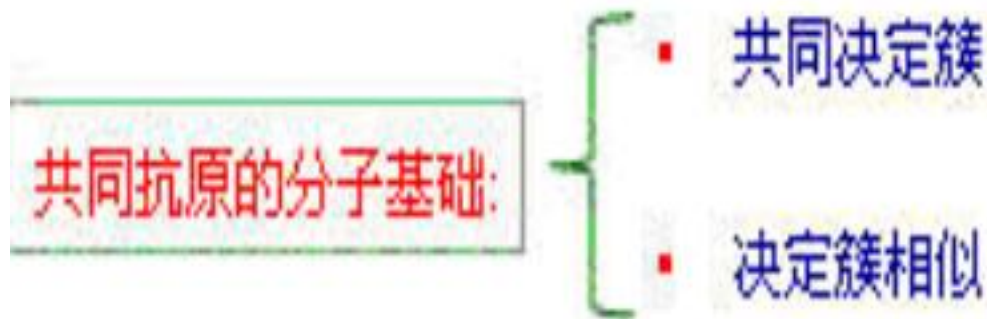
- 一、交叉抗原

不同抗原物质之间除了具有本身特异性抗原之外，还可能存在着共同的抗原决定簇。





如果两种不同的抗原之间存在相同的抗原决定簇，则将带有相同抗原决定簇的抗原称为交叉抗原或共同抗原。



拥有共同抗原在自然界是很常见的



类属抗原 (group antigen)

存在于同一属或近缘种属的共同抗原。

异嗜性抗原 (heterophile antigen) 存在于远缘不同种属中的共同抗原。

首先由Forssman发现(1911年)，故也称为Forssman抗原



豚鼠

肝、脾、肾
等组织乳剂



分离
血清



不但能与豚鼠的肝、脾、肾等组织反应；

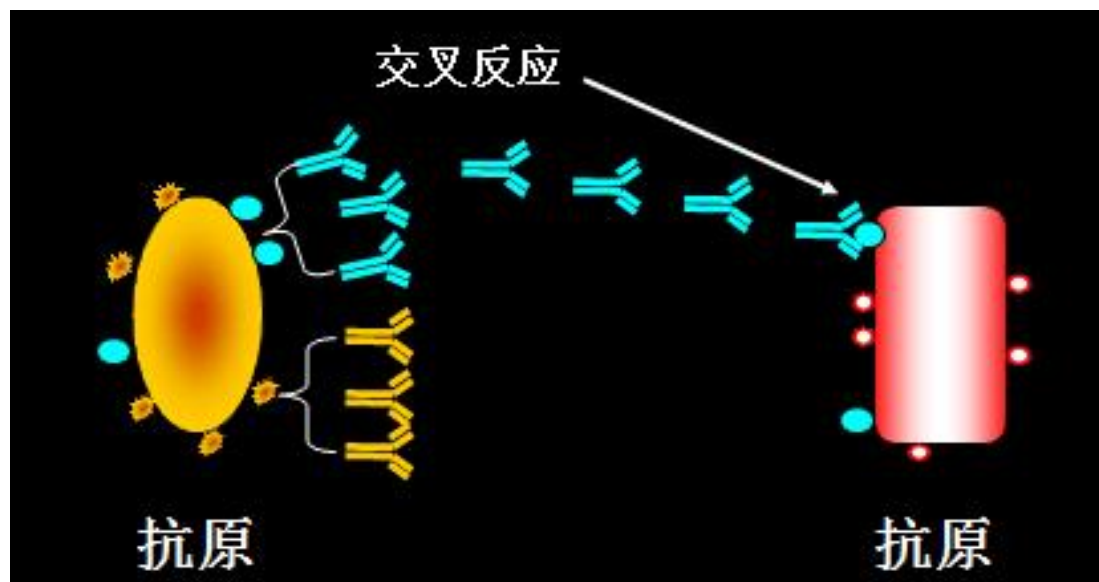


还能结合绵羊的红细胞，并在补体的参与下使绵羊红细胞溶解

二、交叉反应（Crossreaction）



- 一种抗体对具有共同抗原决定簇的两种不同抗原都能结合，产生免疫反应，称为交叉反应。

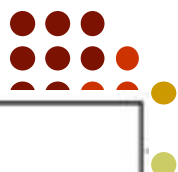


交叉反应可用于临床感染的诊断，如立克次体感染时，可用变形杆菌抗原代替立克次体抗原检测体内相应的抗体(即外斐反应)。



第三节 感染性抗原

- 细菌
菌体抗原、鞭毛抗原和菌毛抗原、表面抗原
- 病毒
自身抗原、感染细胞后产生的抗原



区别要点	外毒素	内毒素
来源	革兰阳性菌与部分革兰阴性菌	革兰阴性菌
存在部位	从活菌分泌出, 少数菌崩解后	细胞壁组成成分, 菌裂解后释放出
化学成分	蛋白质	脂多糖
稳定性	强, 对组织器官有选择性毒害效应, 引起特殊临床表现	较弱, 各种菌的毒性效应不相同, 引起发热, 白细胞增多, 微循环障碍, 休克, DIC 等
毒性作用	60℃ ~ 80℃, 30min 被破坏	160℃, 2h ~ 4h 才被破坏
抗原性	强, 刺激机体产生抗毒素, 甲醛液处理脱毒形成类毒素	弱, 刺激机体产生的中和抗体作用弱; 甲醛液处理不能形成

第四节 超抗原和免疫佐剂



超抗原(**superantigen, SAg**): 在极低浓度下即可诱发极强的免疫应答效应。

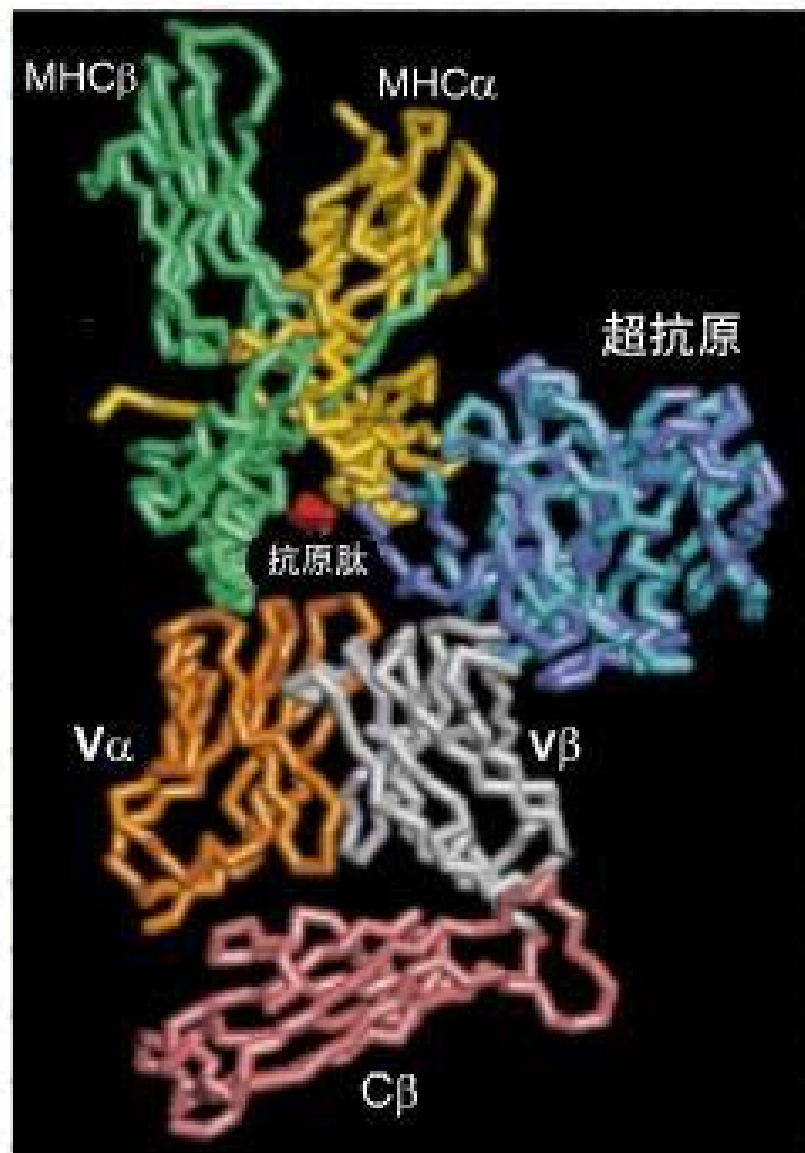
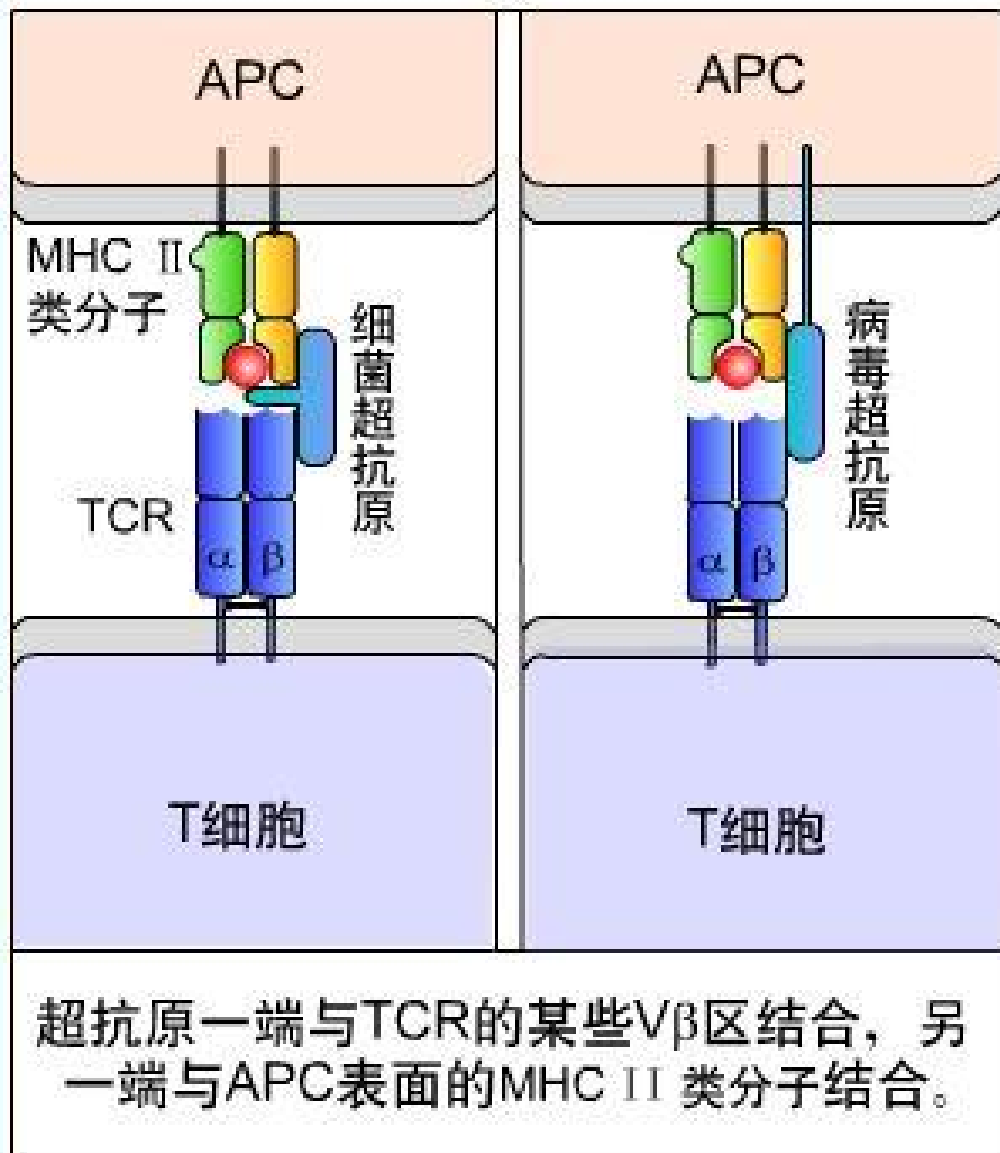
无需抗原递呈细胞的加工处理，直接与**MHC-II**类分子（**APC**）和**TCR-V_β**（**T** 细胞）结合，刺激表达有特殊**TCR-V_β** 的**T**细胞亚群活化的抗原分子。



SAg的作用特点:

- (1) 具有**强激活T细胞** (**CD4⁺T细胞**) 作用
--- 可刺激T细胞总数的**5~20%**;
- (2) **不需APC处理**
--- 直接与**MHC-II类分子**和**TCR-V_β**结合;
- (3) **不受MHC限制**
--- 同**MHC-II类分子**结合, 增加**TCR与SAg的亲和力**;
- (4) 可激活T细胞, 又可致T细胞产生免疫耐受或抑制。



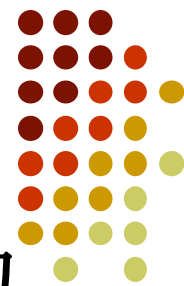


超抗原作用示意图

特 性	普通抗原	超抗原
T细胞反应频率	$1/10^6 \sim 1/10^4$	$1/20 \sim 1/5$
TCR结合部位	TCR α 、 β 链CDR3区	TCRV β 链CDR1、2区
MHC II 类分子结合部位	肽结合沟	非多肽区 (α -螺旋) 外侧
MHC限制性	+	-
APC存在	+	+

超抗原与普通抗原的特性比较

SAg的种类:



(1) 外源性超抗原: 主要为细菌的代谢产物。

如:

金黄色葡萄球菌肠毒素 (**SE**) 毒素休克综合症毒素1 (**TSST1**)

A族链球菌**M**蛋白致热外毒素**A-C**等。

(2) 内源性超抗原: 主要为逆转录病毒产物。

如:

病毒**DNA**与宿主**DNA**整合, 表达的病毒蛋白质产物。



SAg的实际意义:

其生物学意义尚不完全清楚。

- (1) **SAg** → T细胞亚群 → 细胞因子 → 毒性效应、自身免疫、抗肿瘤。
- (2) **SAg** → T细胞亚群 → 免疫抑制 → 促进病毒感染、增殖。



四、免疫佐剂 adjuvant

佐剂是一类能够增强机体免疫应答的物质。先抗原或与抗原一起注入动物体内，可非特异性地增强机体对该抗原的特异性的免疫应答，或改变免疫应答类型。

佐剂的作用原理



➤ 吸附作用：

吸附抗原，使抗原便于被吞噬细胞吞噬；

➤ 改变抗原的理化性质：

起到增强抗原的免疫原性的作用；

➤ 延长抗原在体内的滞留时间：

使抗原形成抗原储存库，使抗原缓慢释放；

➤ 增强吞噬细胞的吞噬活性，并可以诱导T、B细胞增殖。

佐剂种类



- 无机佐剂：氢氧化铝、明矾等
- 有机佐剂：微生物及其产物（卡介苗）
- 合成佐剂：人工合成的双链双聚核苷酸
- 混合佐剂：弗氏佐剂（**Freund's adjuvant**）

弗氏不完全佐剂：石蜡油+羊毛脂+抗原

弗氏完全佐剂：石蜡油+羊毛脂+抗原+灭活卡介苗



三、食品中的抗原物质

蛋白质，多糖等作为抗原引发食物过敏；

农药、兽药、生物毒素、重金属、维生素、防腐剂、植物激素等半抗原；

功能性食品中的功能因子与活性物质；

在食品安全、植物学、环境检测等领域，主要是半抗原类物质。

研究前沿-抗原组学



➤ **基因组学**：研究生物体基因组的组成、结构与功能的学科。

➤ **蛋白质组学**：它在本质上指的是在大规模水平上研究蛋白质的特征，包括蛋白质的表达水平，翻译后的修饰，蛋白与蛋白相互作用等，由此获得蛋白质水平上的关于疾病发生，细胞代谢等过程的整体而全面的认识。

➤ **抗原组**是指所有编码的病原生物的抗原蛋白阵列。鉴定病原生物的全部抗原上的抗体结合表位就是**抗原组学**，也称**抗原表位组学**。



➤**疫苗**：是指为了预防、控制传染病的发生、流行，用于人体预防接种的疫苗类预防性生物制品。生物制品，是指用微生物或其毒素、酶，人或动物的血清、细胞等制备的供预防、诊断和治疗用的制剂。预防接种用的生物制品包括疫苗、菌苗和类毒素。其中，由细菌制成的为菌苗；由病毒、立克次体、螺旋体制成的为疫苗。

➤**反向疫苗学**：通过对基因组信息的分析，筛选候选蛋白质抗原的方法。

总结



- 抗原是一类能诱导免疫应答，并与其产物发生特异结合的物质。
- 抗原物质必须具备的特征：免疫原性、免疫反应性(抗原性)
- 抗原种类很多。蛋白质类抗原免疫原性最强，脂类、糖类较弱，核酸一般无免疫原性。
- 决定抗原特异性的部位 抗原决定簇（表位）。
T细胞识别T细胞表位， B细胞识别T细胞表位。



谢谢！