

免疫调节

- 一、分子水平的免疫调节
- 二、细胞水平的免疫调节
- 三、整体和群体水平的免疫调节

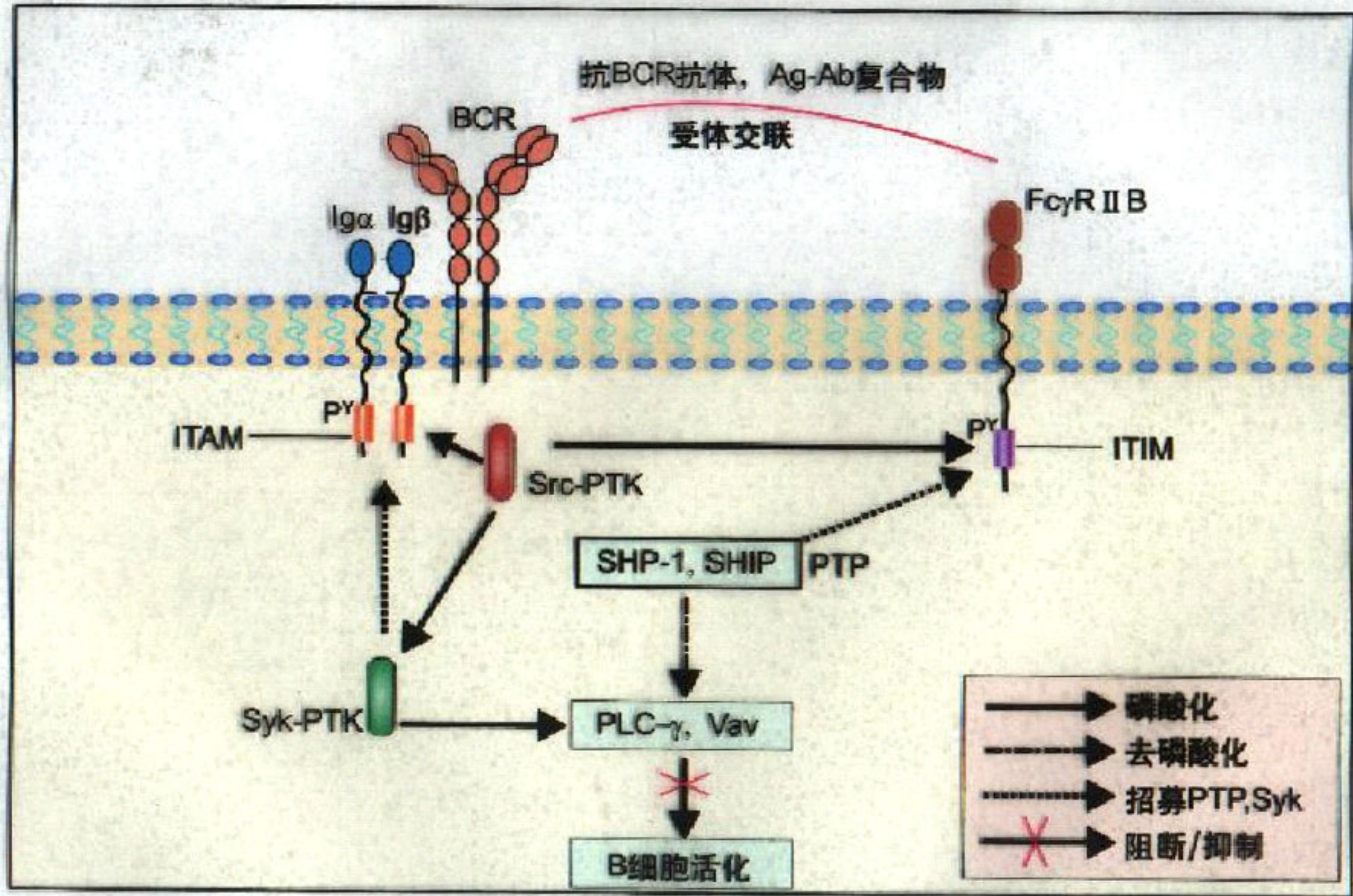
一、分子水平的免疫调节

1、免疫细胞激活信号转导中的反馈调节

蛋白质的磷酸化和脱磷酸化

蛋白酪氨酸激酶(PTK)—激活信号转导的启动和上游阶段

蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)—脱磷酸化，负调节作用



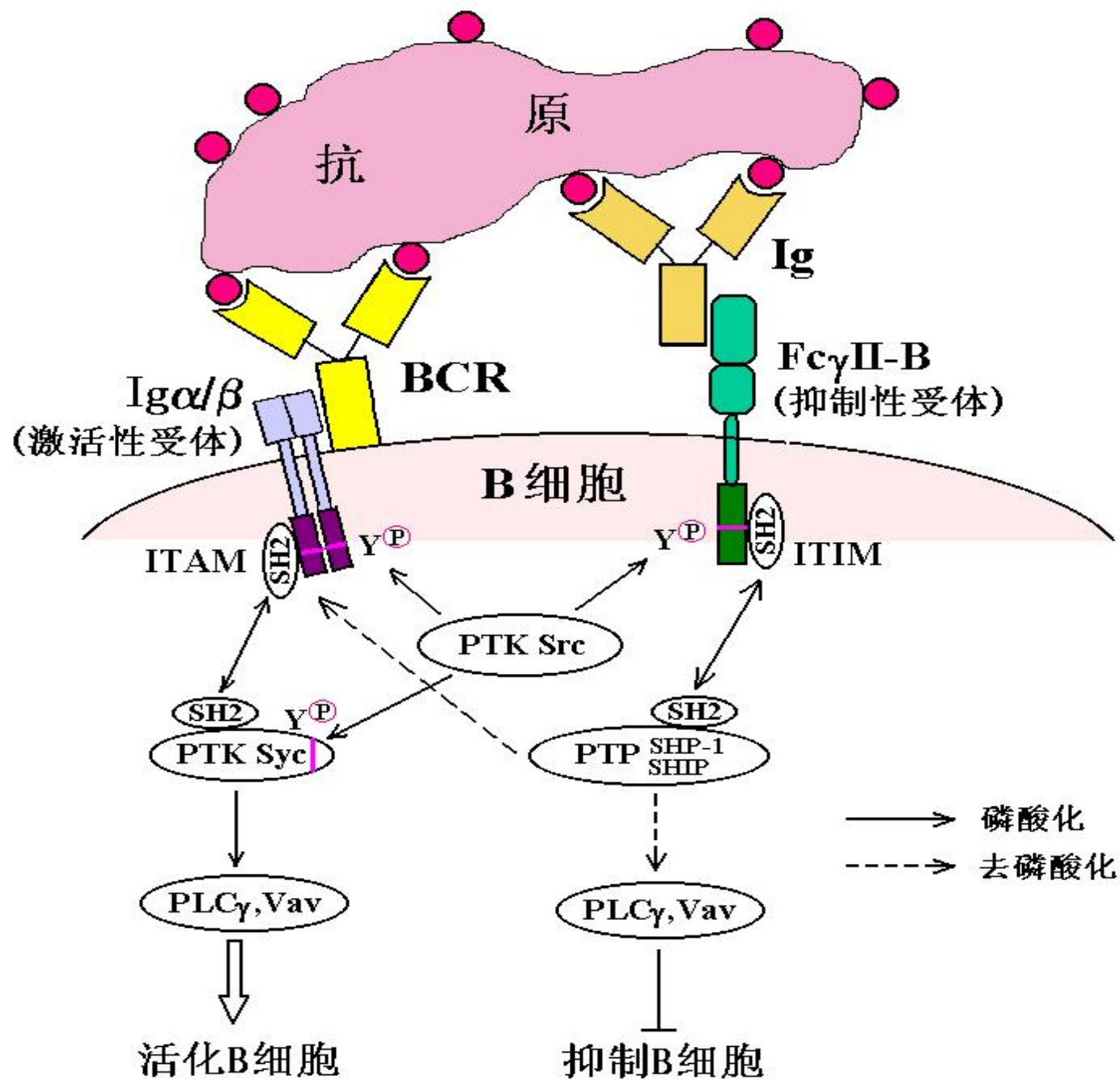
抑制性受体FcγR II -B的作用

2、抑制性受体表达两类功能相反的受体

1. 激活性受体 **ITAM** (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) 基本结构: **YxxL/V**

2. 抑制性受体 **ITIM** (immunorecipient tyrosine-based inhibitory motif) 基本结构: **I/Vx YxxL**

抑制性受体要发挥负向调节作用，需和激活性受体同时被交联



激活性受体和抑制性受体的免疫调节作用

3、各种免疫细胞抑制性受体及其临床意义

1. T细胞: CTLA-4和PD-1

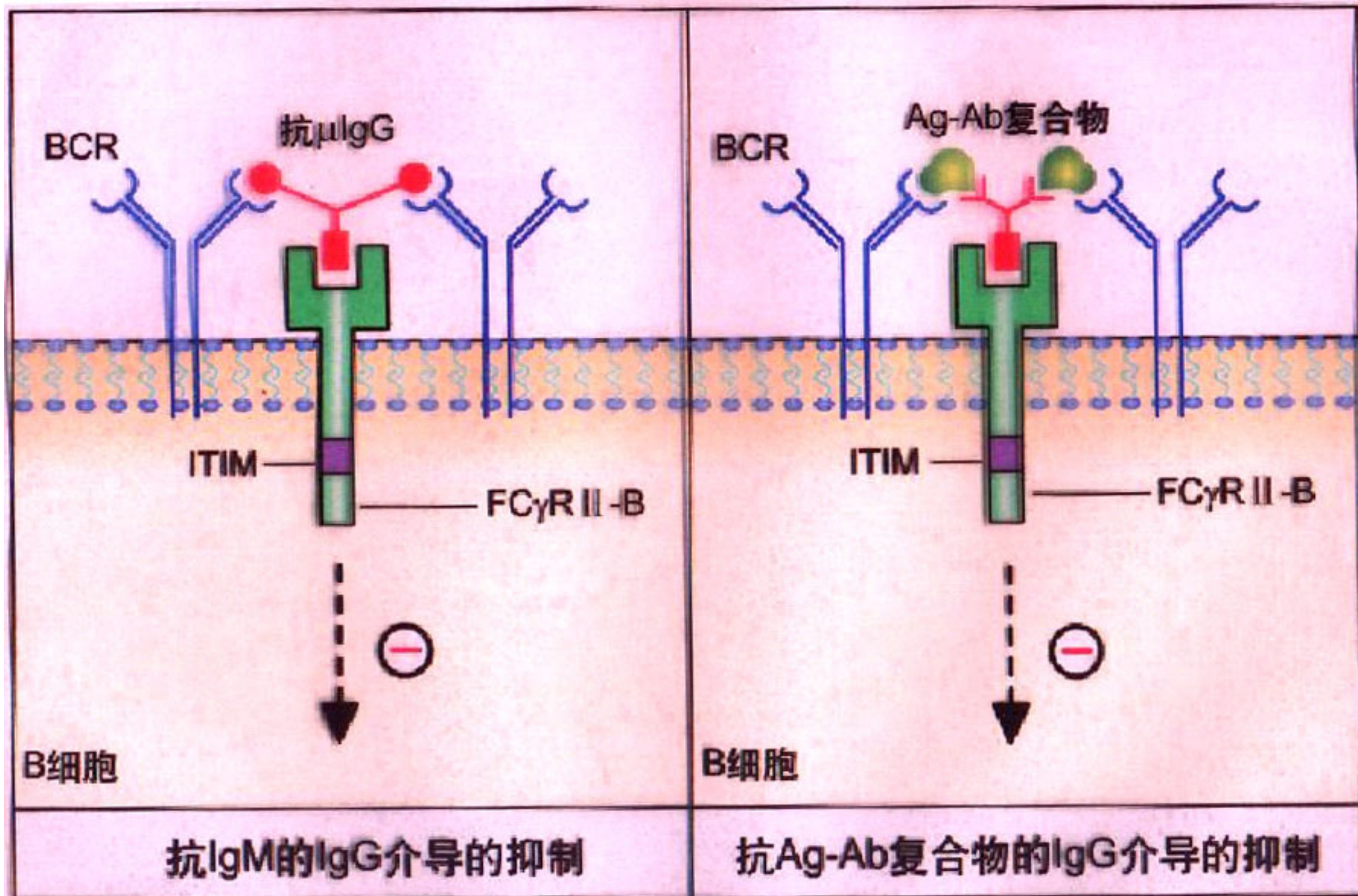
活化的T细胞表达，胞内段带有ITIM；

应用CTLA4-Ig融合蛋白和抗CTLA-4抗体，能抑制或增强特异性T细胞活性；

应用：抗肿瘤、器官移植、自身免疫病

2. B细胞: Fc γ RII-B

γ 链的胞内段带有ITIM，自身免疫病发病机制有关



抗BCR抗体或抗原抗体复合物对B细胞的抑制作用

3. 杀伤细胞(NK,CTL): KIR和CD94/NKG2A

I型：杀伤细胞抑制性受体**KIR**，配体：HLA-I，HLA-G

II型：C型凝集素受体**CD94/NKG2A**：识别HLA-E提呈的非经典I类分子前导序列中一结构保守的九肽；受体胞内段带有ITIM；

应用：生理性，保护胎儿在分娩前不被母体排斥；病理性，过度激活，不能杀伤病毒感染细胞，逃脱免疫监视。

4. 肥大细胞：FcγRII-B

与肥大细胞激活性受体**FcεRI**交联，发挥负向调节作用

免疫细胞的激活性受体和抑制性受体分子

免疫细胞	激活性受体	抑制性受体
B细胞	BCR	FcγRII-B
T细胞	TCR,CD28	CTLA-4, PD-1
NK细胞	CD16	KIR, CD94/NKG2A
肥大细胞	FcεRI	FcγRII-B, gp49B1

二、细胞水平的免疫调节

- 1、T细胞亚群及其相互作用
- 2、独特型网络和免疫调节
- 3、凋亡对免疫应答的负反馈调节

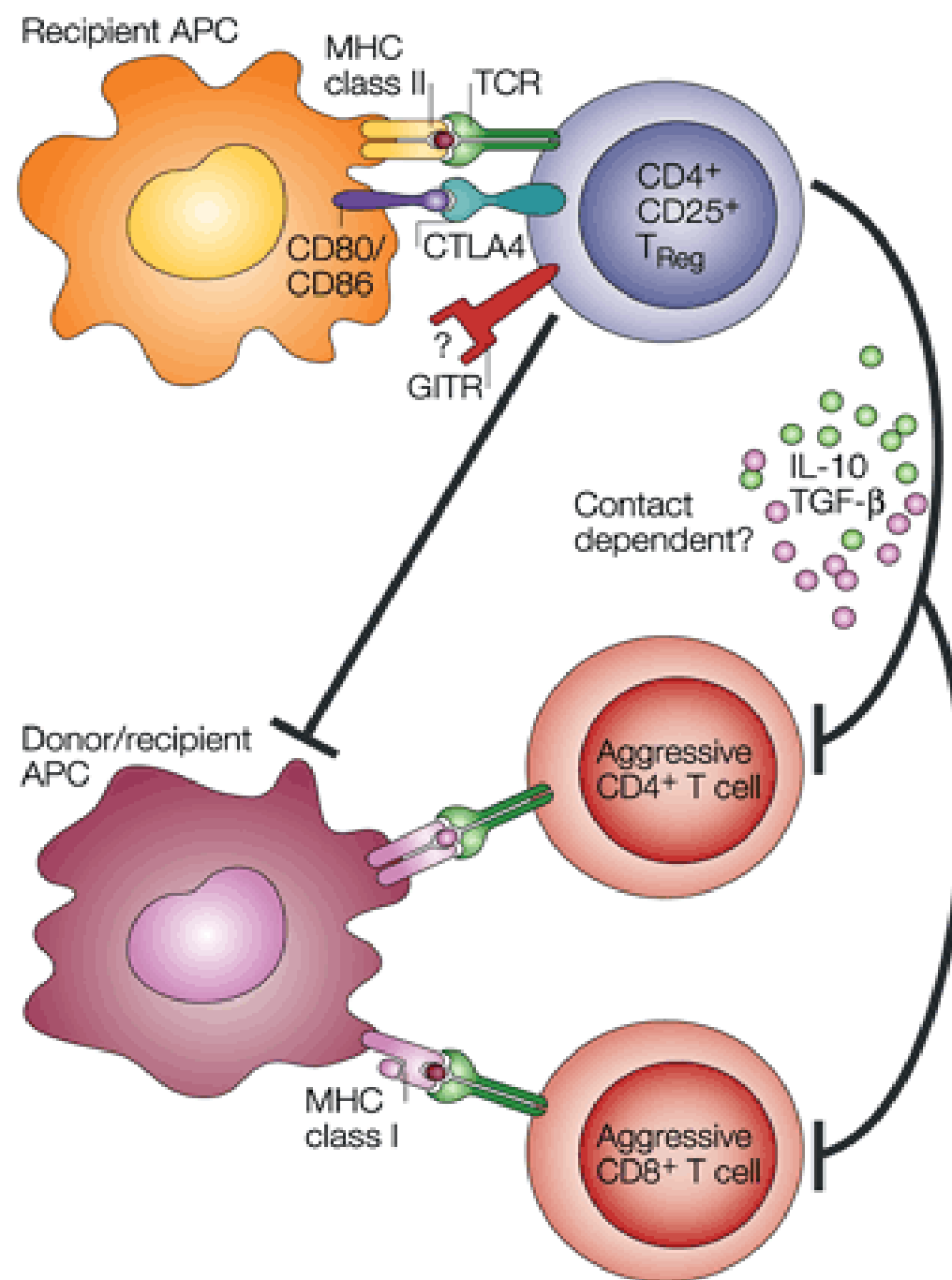
1、T细胞亚群及其相互作用

1) 自然调节T细胞

CD4⁺CD25⁺Tr细胞

分泌细胞因子TGF- β 、IL-10

直接接触CTLA-4

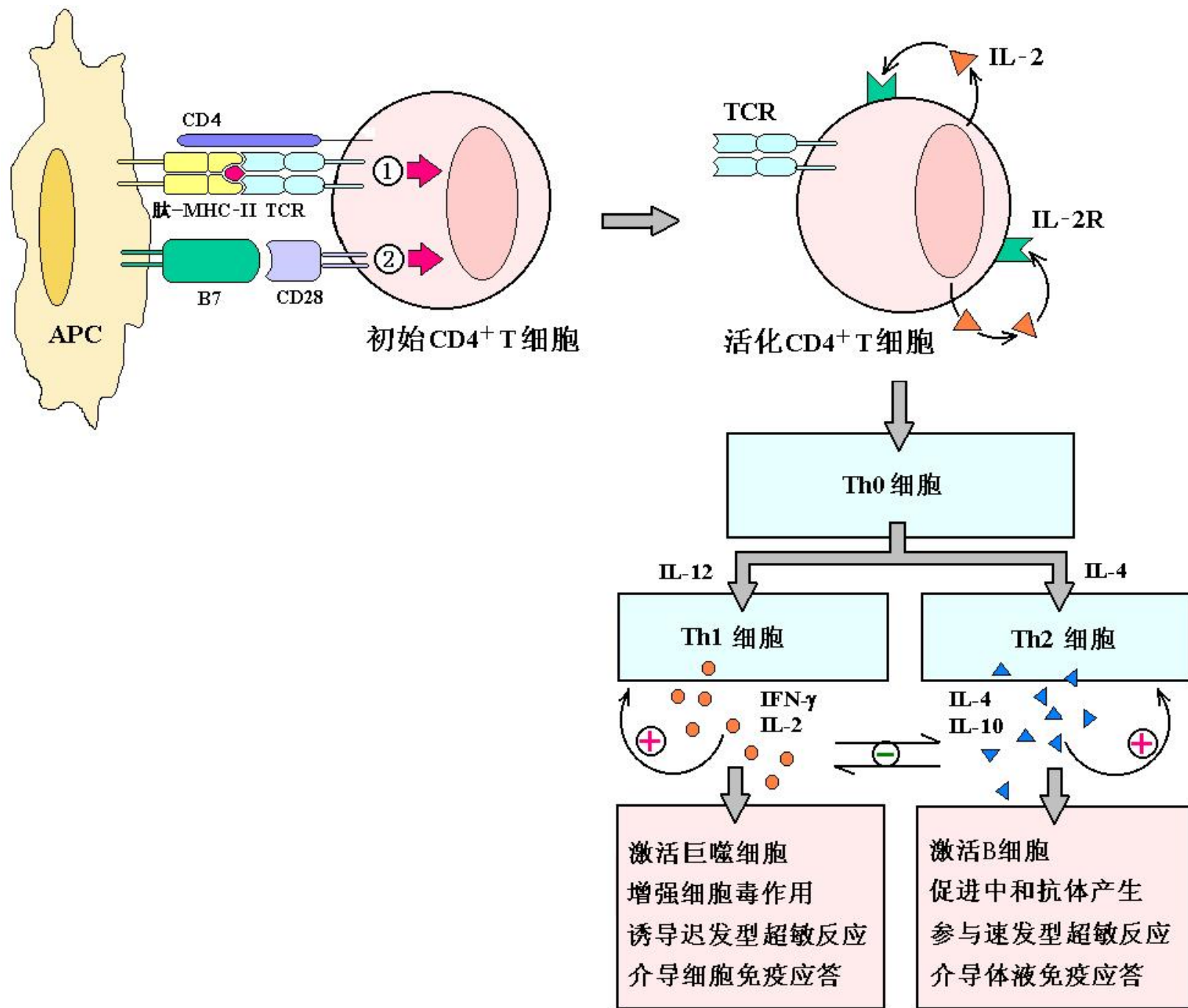


2) CD4^+ T细胞和 CD8^+ T细胞

正常: $\text{CD4/CD8}=1.5-2:1$

上升: 免疫应答的正调节

下降: 小于1, 免疫功能低下



Th1/Th2细胞的免疫调节作用

Th1和Th2细胞及细胞因子的参与

Th1和Th2类型的逆转及其临床意义

麻风病：Th2大量增殖，阻止Th0向 Th1转化，应用IFN- γ 抑制Th2，促使Th1发挥功能。

2、独特型网络和免疫调节



Niels K. Jerne

1911-1994

**Basel Institute for Immunology
Basel, Switzerland**

**1984 The Nobel Prize in
Physiology or Medicine**

独特型idiotype Id

抗独特型 AId

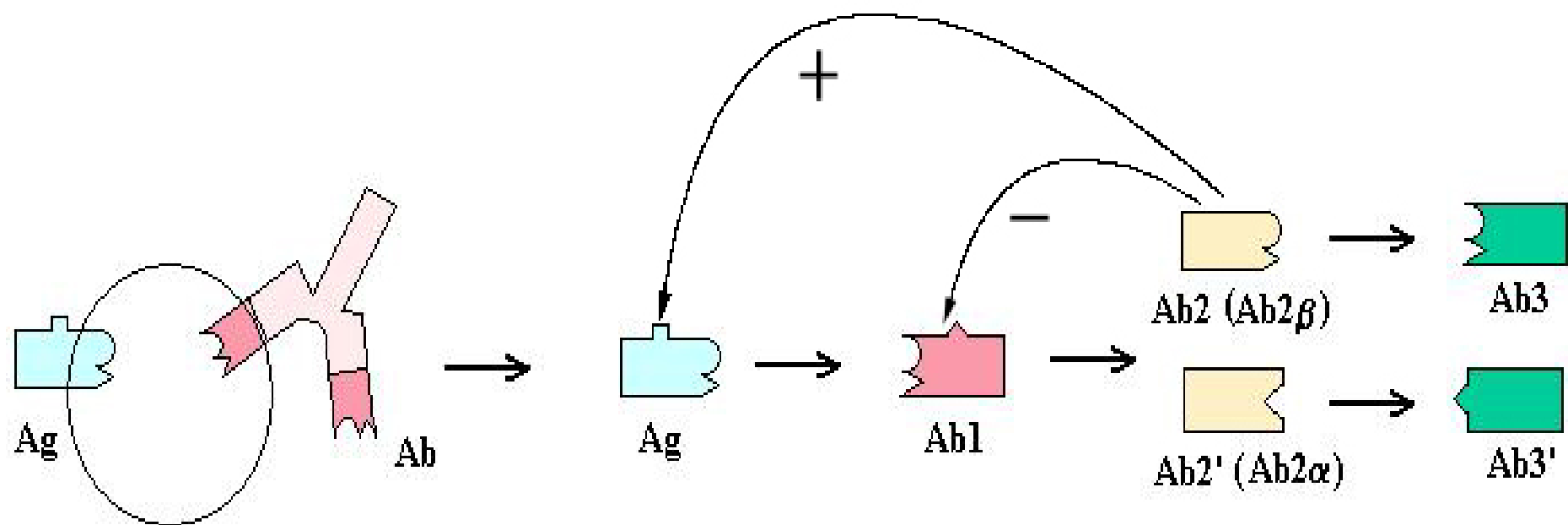
1) 抗独特型抗体和独特型网络

- (1) 抗体分子本身具有独特型，产生的**抗独特型抗体**
(anti-idiotype,Aid)，称抗抗体
- (2) 抗体分子在体内的数量大时，可作为抗原诱发抗
抗体的产生

(3) 根据抗独特型抗体的分布, 可分为Ab2 α , Ab2 β 等。其中Ab2 β 因其结构与抗原表位相似, 并能与抗原竞争Ab1, 称体内的抗原内影像(internal image)。

(4) 抗独特型抗体主要对抗体起负调节作用

(5) 独特型网络: 抗原—抗体---抗抗体----Ab3----



独特性网络及免疫调节

2) 应用独特型网络进行免疫干预

- (1) 利用内影像，通过Ab1或Ab3增强机体对抗原的特异性免疫应答
- (2) 体内诱导Ab2的产生，减弱或去除体内原有的Ab1，预防自身免疫病

3、凋亡对免疫应答的负反馈调节

1) 活化诱导的细胞死亡和特异性免疫应答

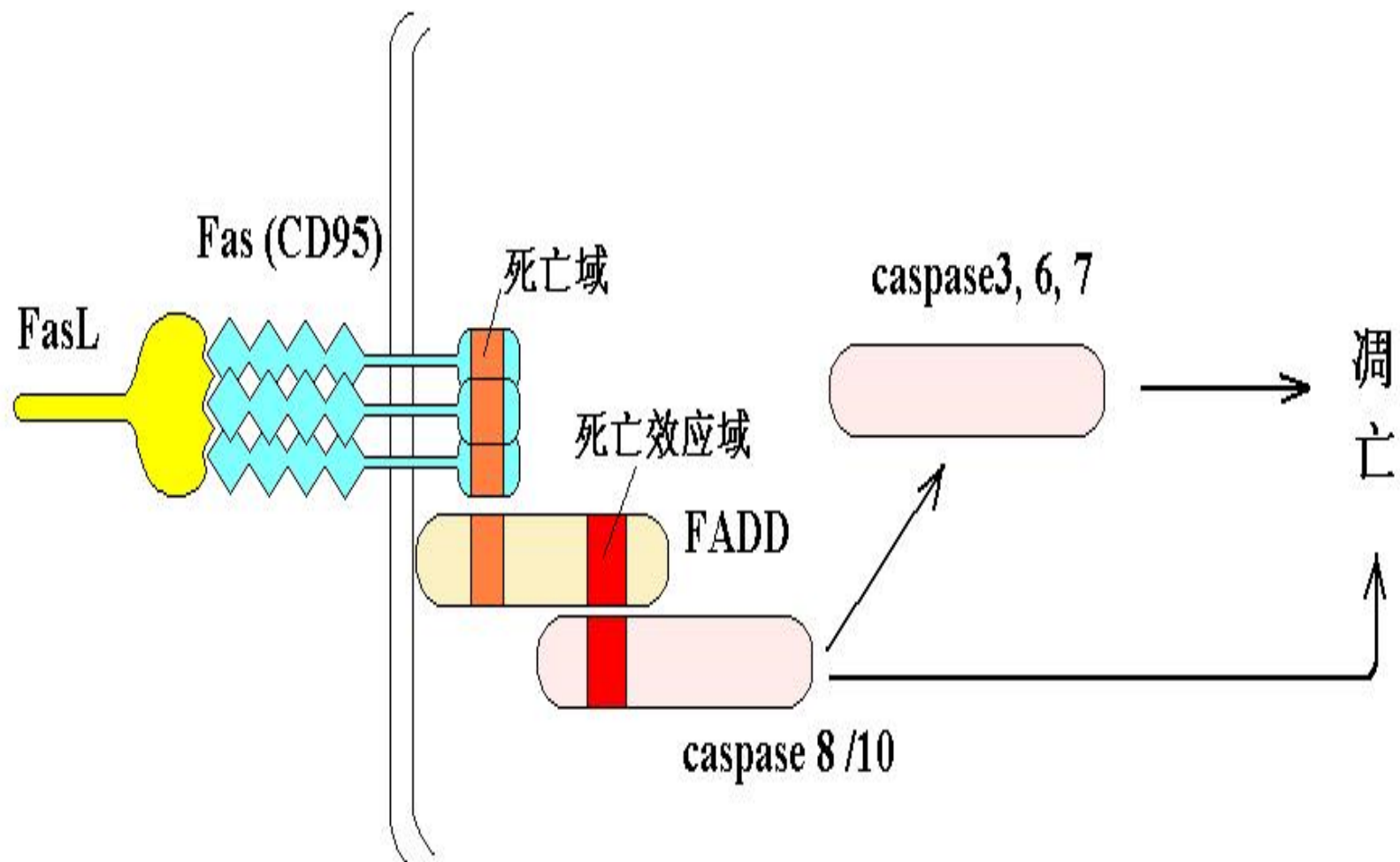
(1) Fas 和FasL

Fas: 表达在包括淋巴细胞在内的多种细胞表面

FasL: 表达于活化的T细胞（CTL,Th1），NK细胞

活化诱导的细胞凋亡**AICD**(activation-induced cell death):
表达FasL的效应杀伤细胞与自身表达的Fas结合，诱导自身的凋亡过程

Fas—DD—FADD—caspase 8—caspase级联反应—细胞死亡



Fas-FasL介导的细胞凋亡信号转导途径

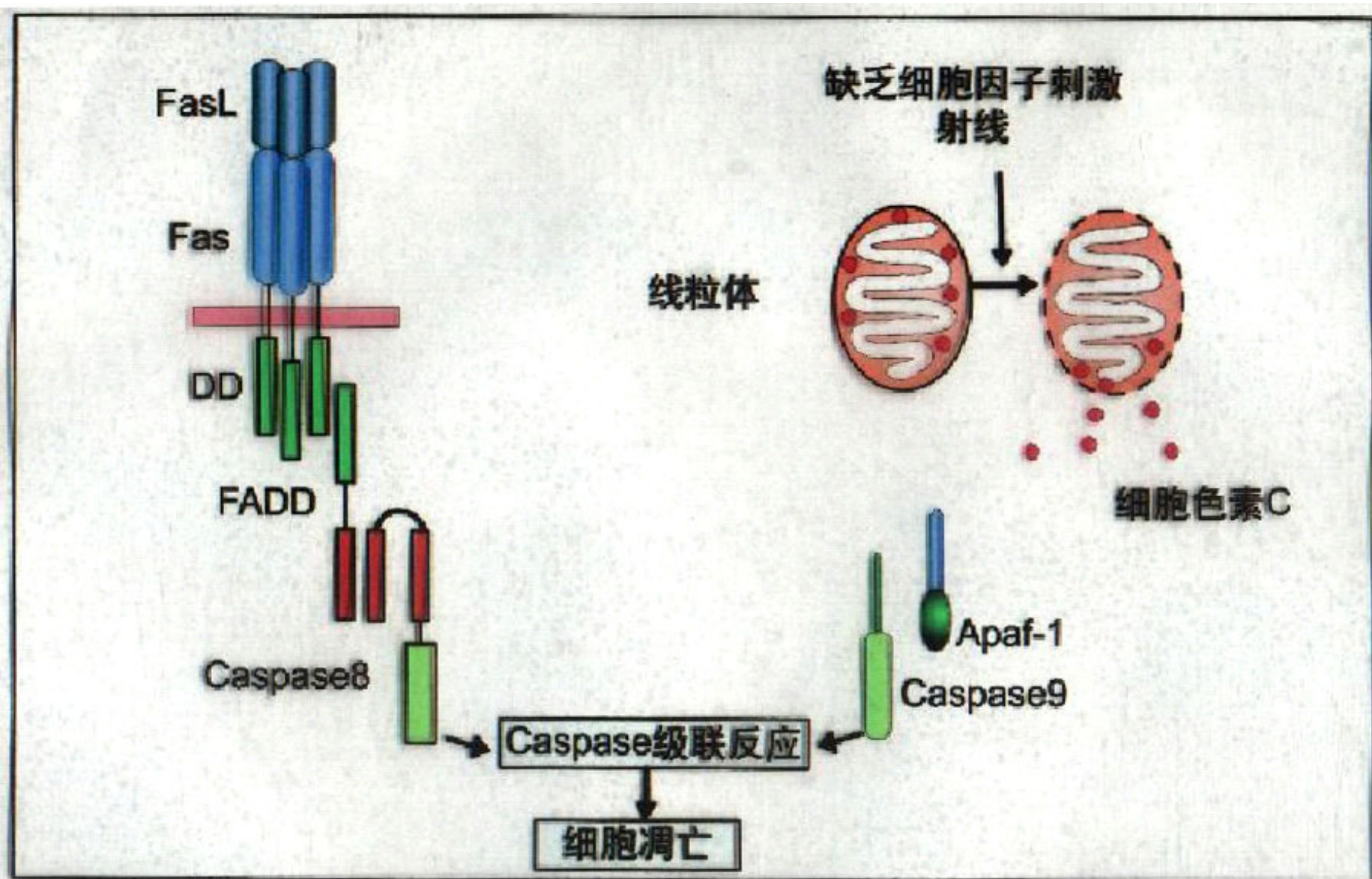
(2) 半胱天冬蛋白酶(**caspase**)和细胞凋亡

半胱氨酸(**c**, cysteine)

天冬氨酸(**asp**, aspartic acid)

caspase以酶原形式存在

激活后裂解，产生级联反应

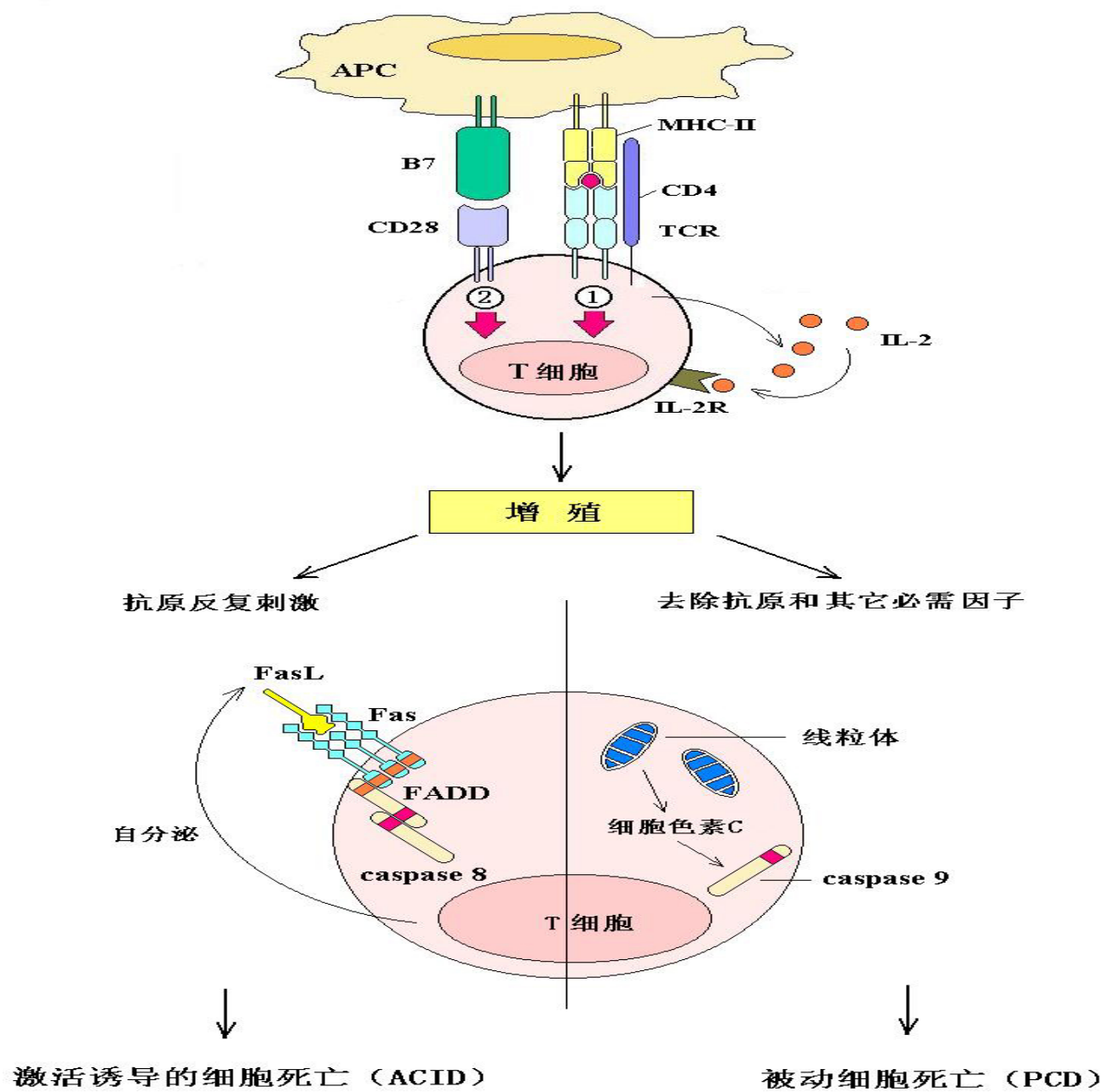


半胱天冬蛋白酶(caspase)引起细胞凋亡的两条途径



(3) 活化诱发的细胞死亡及其临床意义

Fas 和 **FasL** 突变，自身免疫性淋巴细胞增生综合症(ALPS)



细胞凋亡介导的负调节作用

四、整体和群体水平的免疫调节

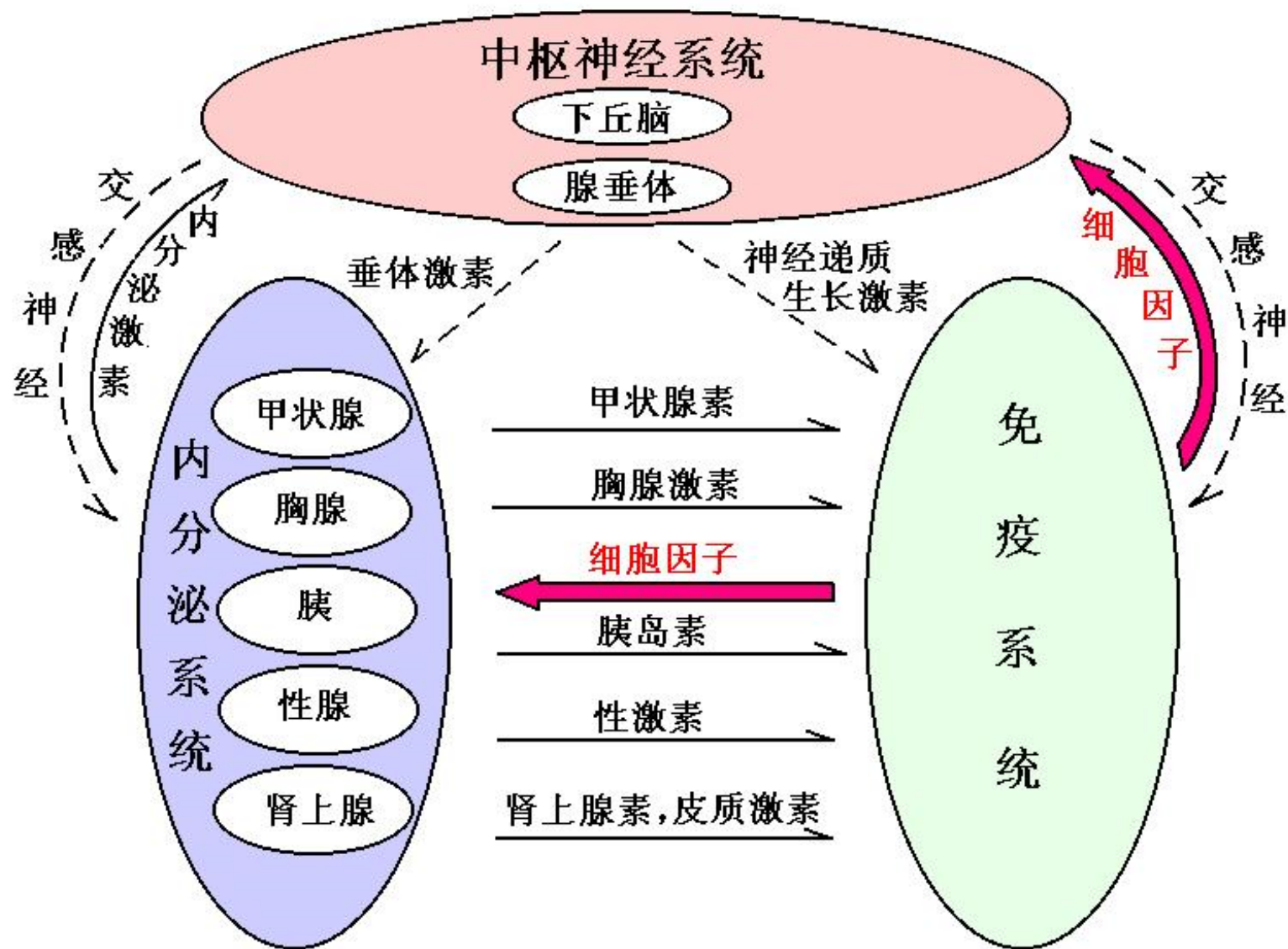
1、神经-内分泌-免疫网络的调节

1) 神经内分泌因子影响免疫应答

皮质类固醇和雄激素---下调免疫反应

雌激素、生长激素、甲状腺素、胰岛素—增强免疫应答

2) 抗体和细胞因子作用于神经内分泌系统---竞争性结合



神经-内分泌-免疫网络调节

2、群体水平的免疫调节

1) MHC多态性和群体水平的免疫调节

2) 群体水平的免疫调节增强种群的应变能力

免疫耐受

- 一、免疫耐受的形成及表现
- 二、免疫耐受的机制
- 三、免疫耐受与临床医学

免疫耐受的基本概念

免疫耐受 (immunological tolerance) 是指机体免疫系统接触抗原后导致的**特异性**免疫无应答性和低应答性。

不同于免疫缺陷和药物对免疫系统的普遍抑制。

一、免疫耐受的形成及表现

1、胚胎期及新生期接触抗原所致免疫耐受

----天然免疫耐受现象

不成熟T、B接触自身和外来Ag发生耐受，终生

2、后天接触抗原导致的免疫耐受

----获得性免疫耐受现象

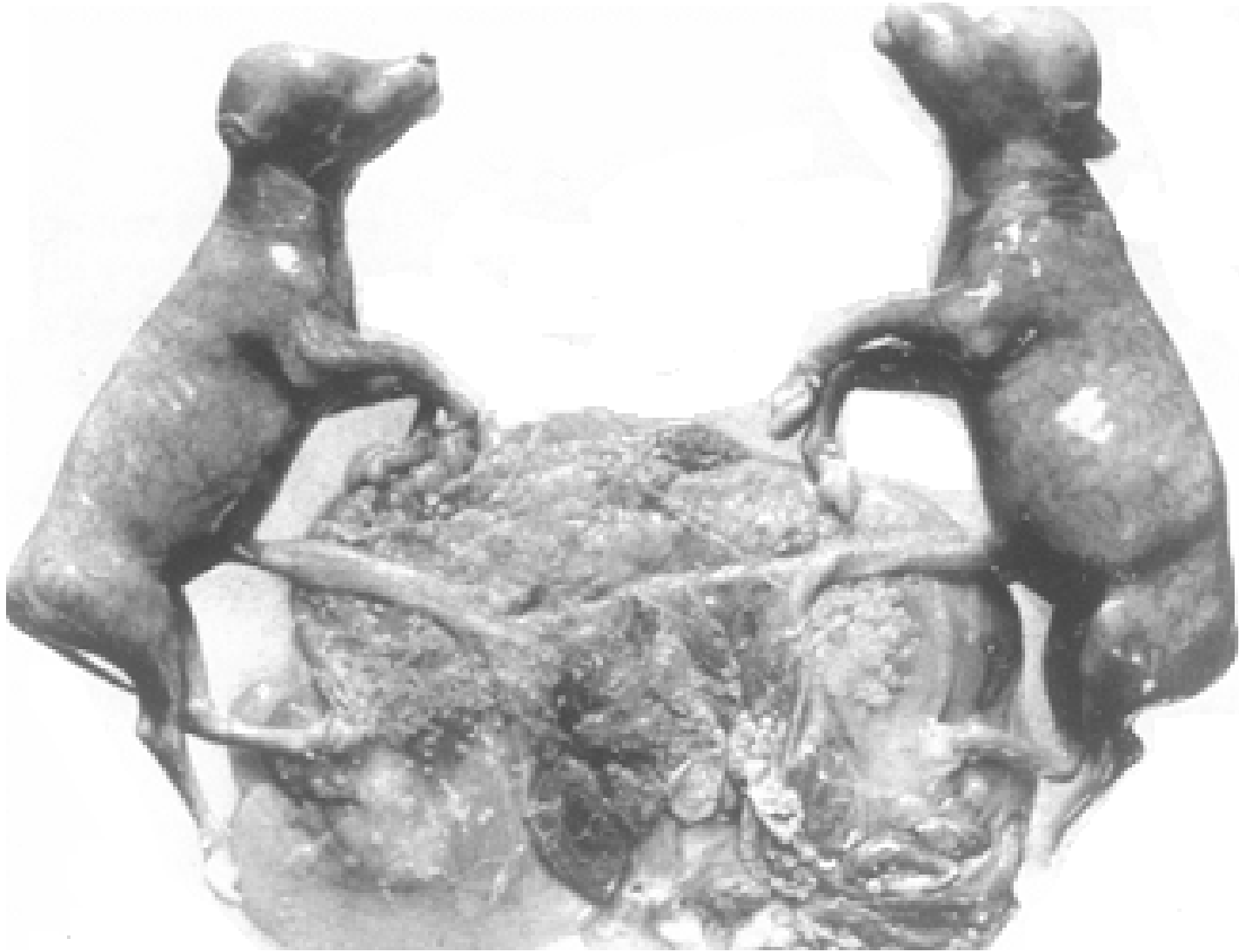
T、B因多种因素对原本应答的Ag发生耐受，非终生

1、胚胎期及新生期接触抗原所致免疫耐受

----天然免疫耐受现象

1) Owen 的观察

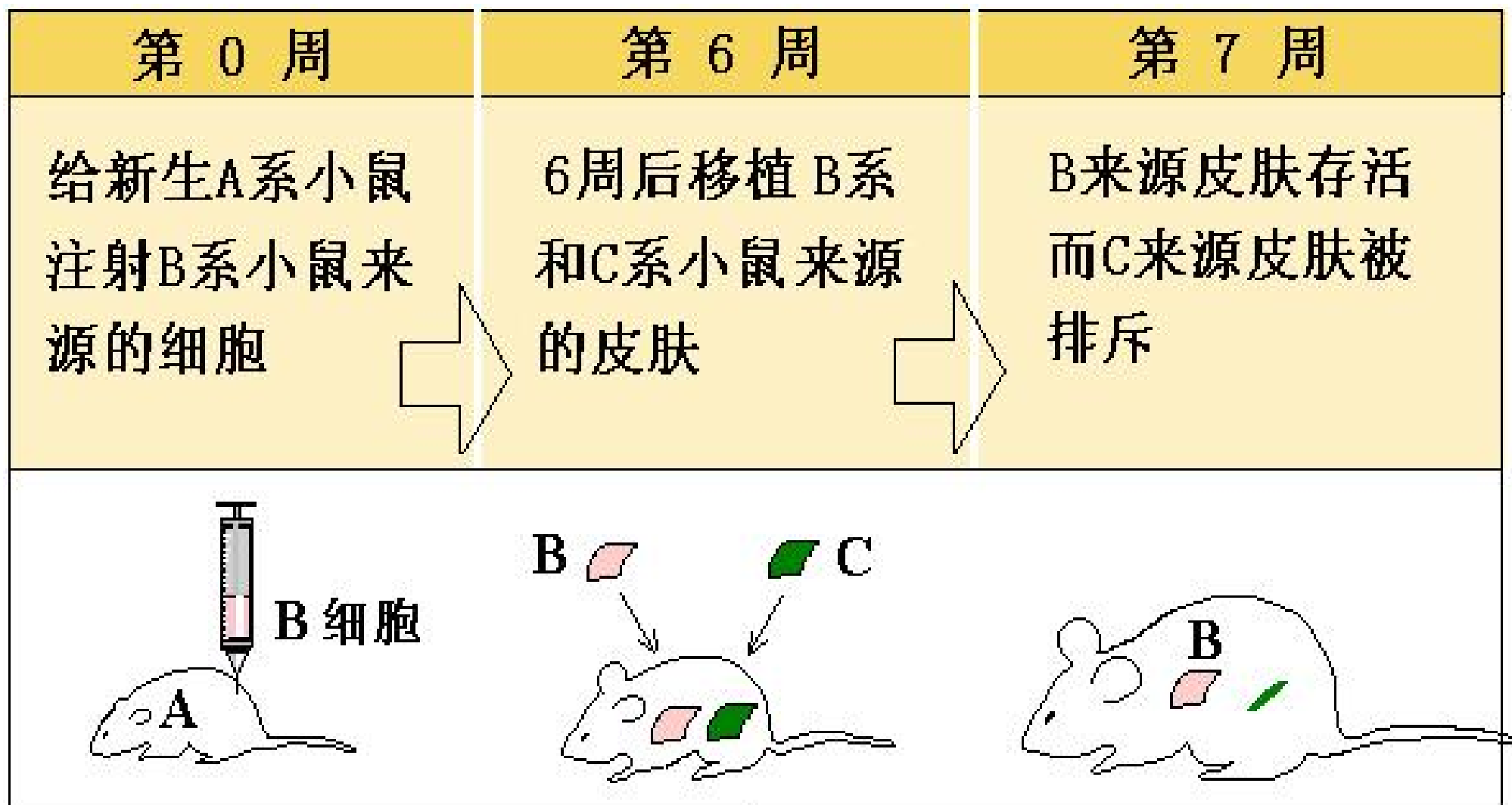
**1945年 异卵双生牛：血型嵌合体(chimeras),
皮片移植互不排斥，无关牛皮片排斥**



异卵双生小牛的嵌合现象（天然免疫耐受）

2) Medawar等的实验证实---实验性免疫耐受

1953年, Medawar: 获得性免疫耐受



Medawar的人工免疫耐受实验

2、后天接触抗原导致的免疫耐受

1) 抗原因素

2) 抗原变异

1) 抗原方面的因素

耐受原 — 诱导产生免疫耐受的抗原

1. 抗原的剂量:

高、低剂量TD抗原:

高区带(high zone)耐受性 (T、B耐受)

低区带(low-zone)耐受性 (T耐受)

2. 抗原类型:

分子结构简单的小分子抗原, 可溶性, 易耐受

理化性状: BSA单体(聚合体 $M\phi$ 易吞噬, 有助于递呈)

非聚合单体蛋白

3. 抗原注射的途径：

口服、静脉注射易耐受〉 腹腔〉 皮肤

耐受分离 (split tolerance)：

口服诱导局部粘膜免疫，但致全身耐受。

4. 抗原表位特点:

鸡卵溶菌酶蛋白(HEL)致耐受，N端有Ts表位和C端Th表位，去除N端的3个aa可诱导免疫反应。

2) 抗原变异与免疫耐受

二、免疫耐受机制

1、中枢耐受

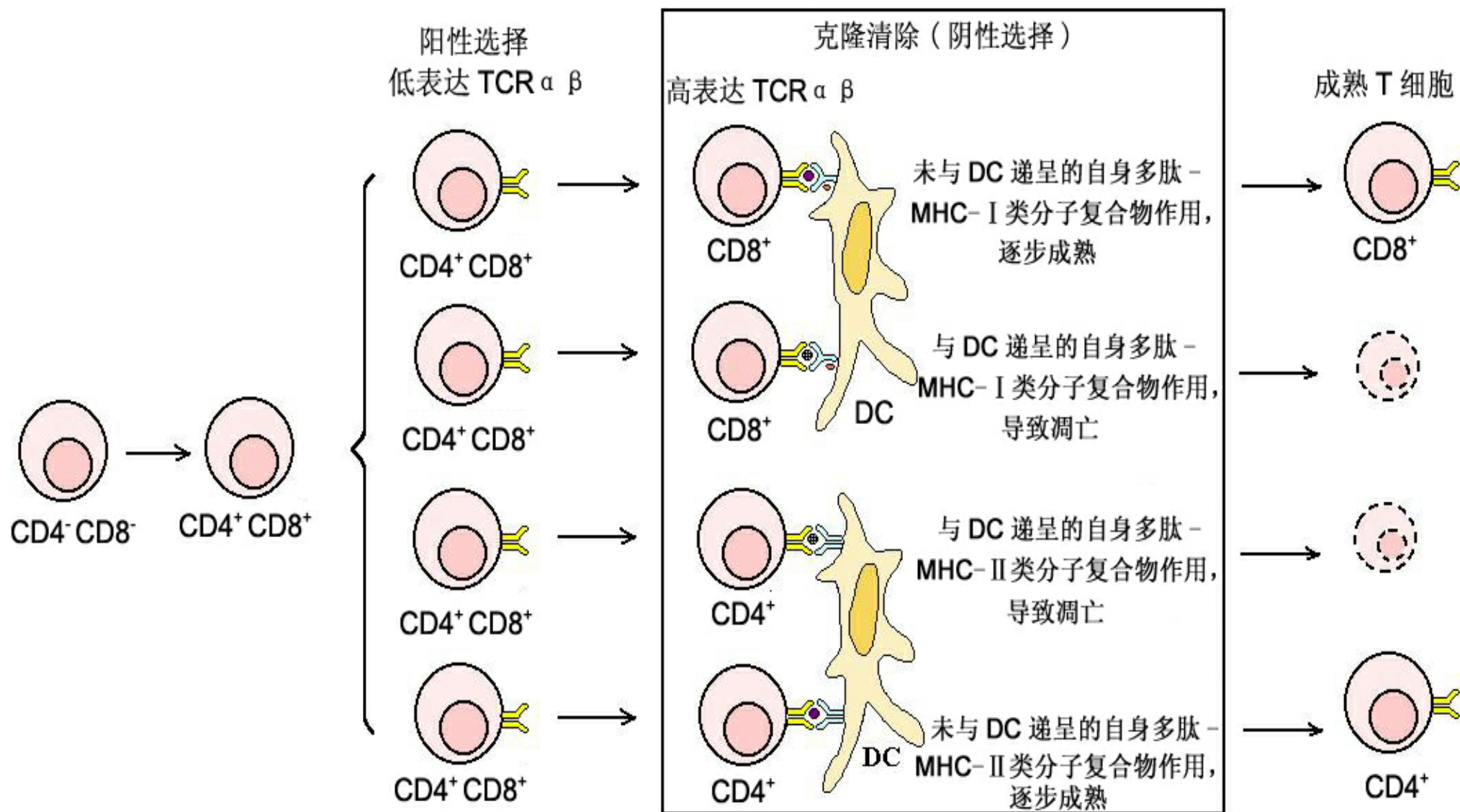
2、外周耐受

1、中枢耐受

对自身抗原形成的耐受

1) T细胞克隆在胸腺中的缺失（阴性选择）

2) B细胞克隆缺失：



免疫耐受机制的克隆清除学说

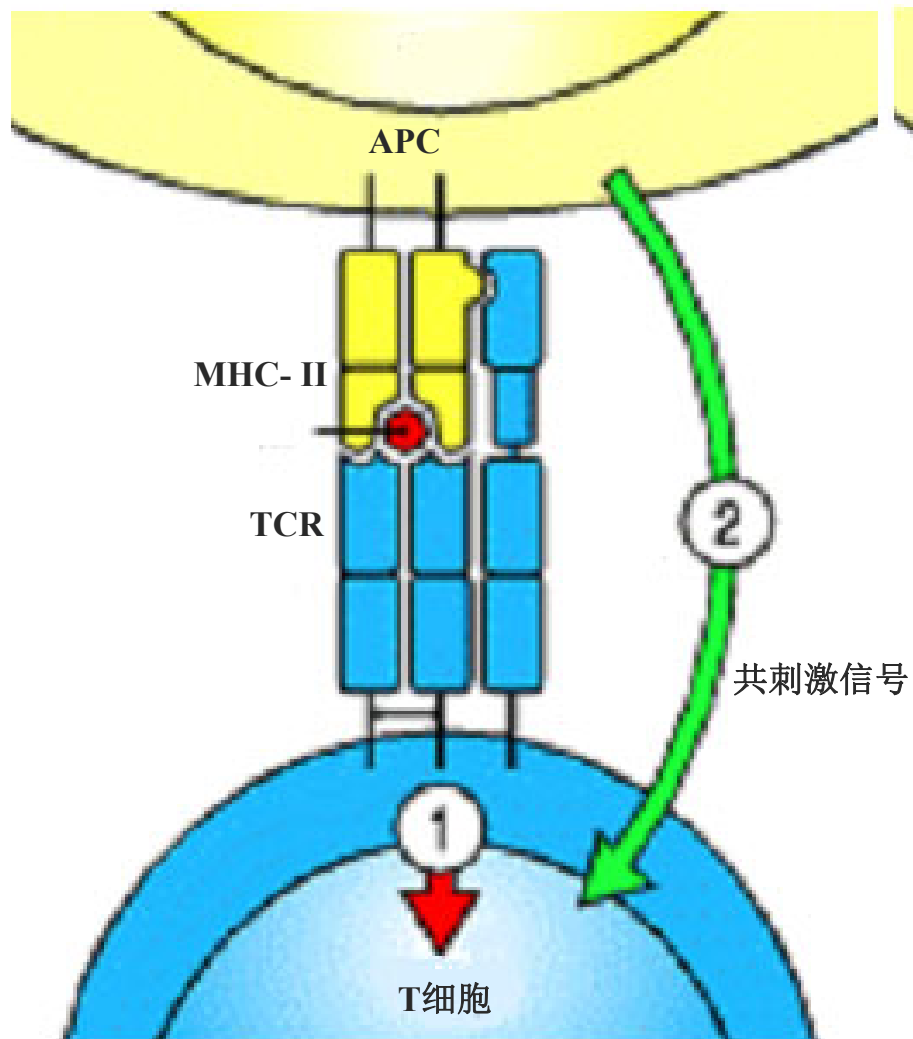
2、外周耐受

1) 克隆清除及

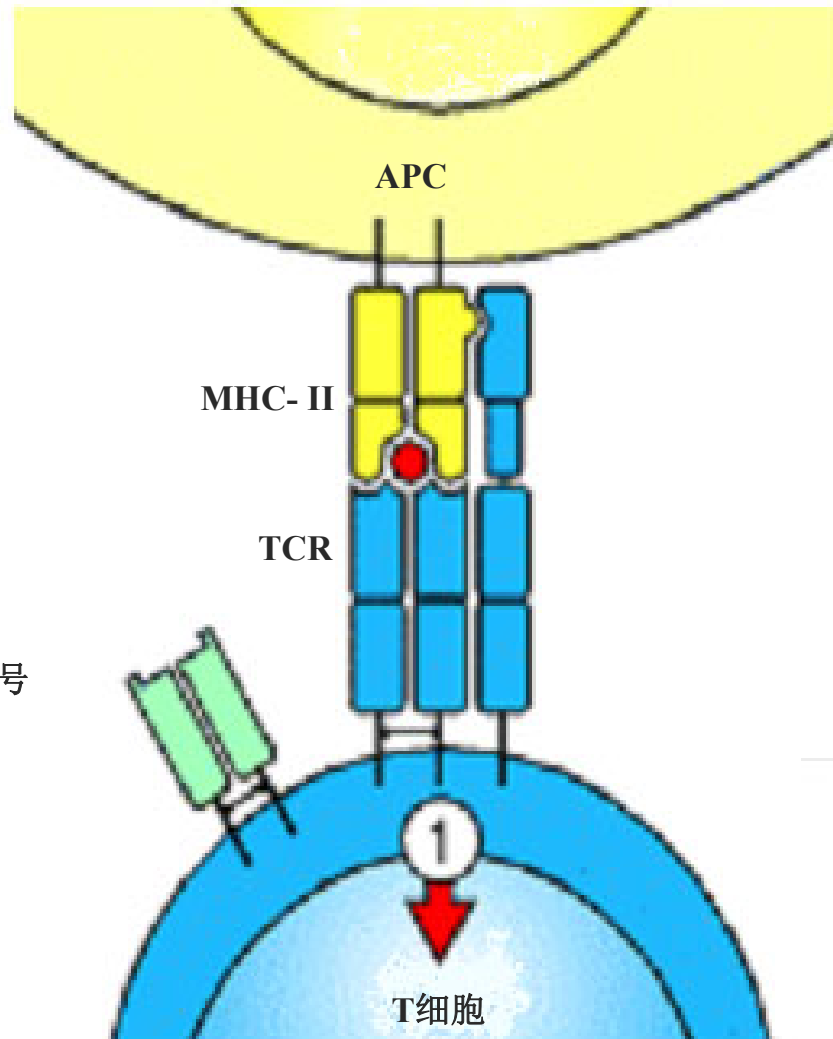
免疫忽视(immunological ignorance)

T细胞无能反应

- a. **缺乏第二信号 CD28-B7或信号弱**
- b. **增殖活化信号传递受阻**
- c. **抗原浓度低不能激活免疫细胞**



T细胞活化



T细胞失能

克隆失能的机制

免疫忽视

自身应答T细胞克隆与相应组织特异性抗原并存，正常情况下，不导致自身免疫病。

2) 克隆无能及不活化

不成熟DC不表达协同刺激分子

3) 免疫抑制细胞的作用

T_s产生TGF- β 抑制Th及 CTL功能

4) 细胞因子的作用

5) 信号转导障碍与免疫耐受

6) 免疫隔离部位的抗原在生理条件下不致免疫应答

脑、眼前房、胎盘

(1) 生理屏障

(2) 抑制性细胞因子 $\text{TGF-}\beta$, IL-4/IL-10抑制Th1

胎盘滋养层细胞和子宫内膜上皮细胞产生上述细胞因子

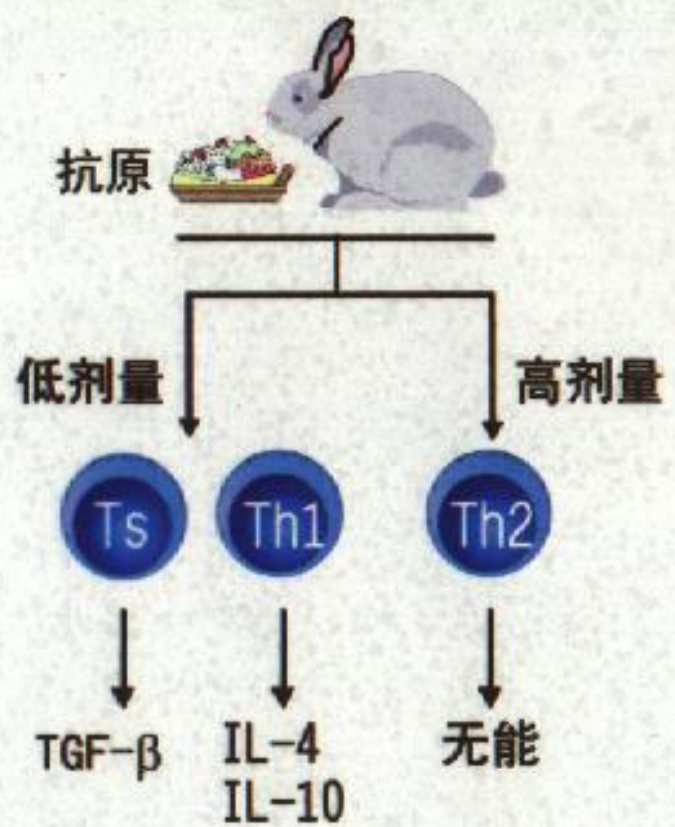
三、免疫耐受与临床医学

1、建立免疫耐受

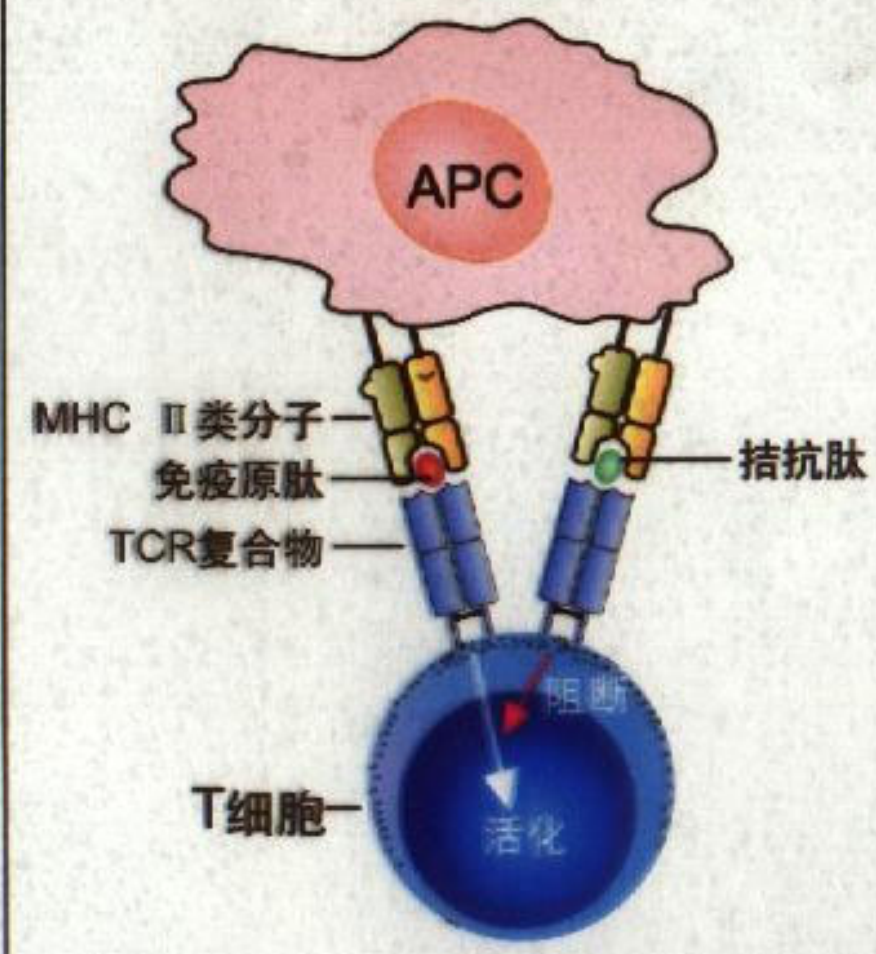
2、打破免疫耐受

1、建立免疫耐受

1. 口服免疫原，建立全身免疫耐受
2. 静脉注射抗原，建立全身免疫耐受
3. 移植骨髓及胸腺，建立或恢复免疫耐受
4. 脱敏治疗，防止IgE型Ab产生
5. 防止感染
6. 诱导产生特异拮抗型免疫细胞，抑制效应免疫细胞对靶细胞的攻击
7. 自身抗原肽拮抗剂的使用



口服抗原致耐受



拮抗肽阻断抗原肽的活化信号

外周免疫耐受的诱导形成

2、打破免疫耐受

- **免疫原及免疫应答分子**用于肿瘤患者的治疗
- **细胞因子**及其抗体的合理使用
- **多重抗感染**措施，防止病原体产生抗原拮抗分子