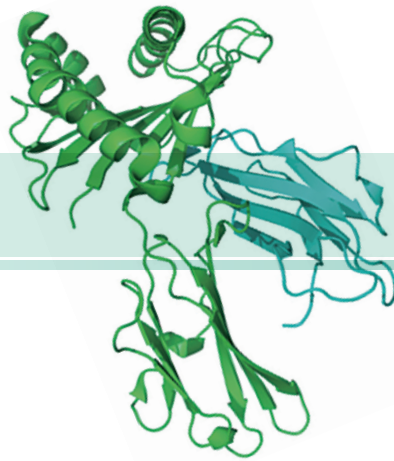


# 3



## 抗 原

### ● 3.1 抗原的概念及性质

抗原的异物性；抗原的特异性；影响抗原诱导免疫应答的因素

### ● 3.2 抗原表位

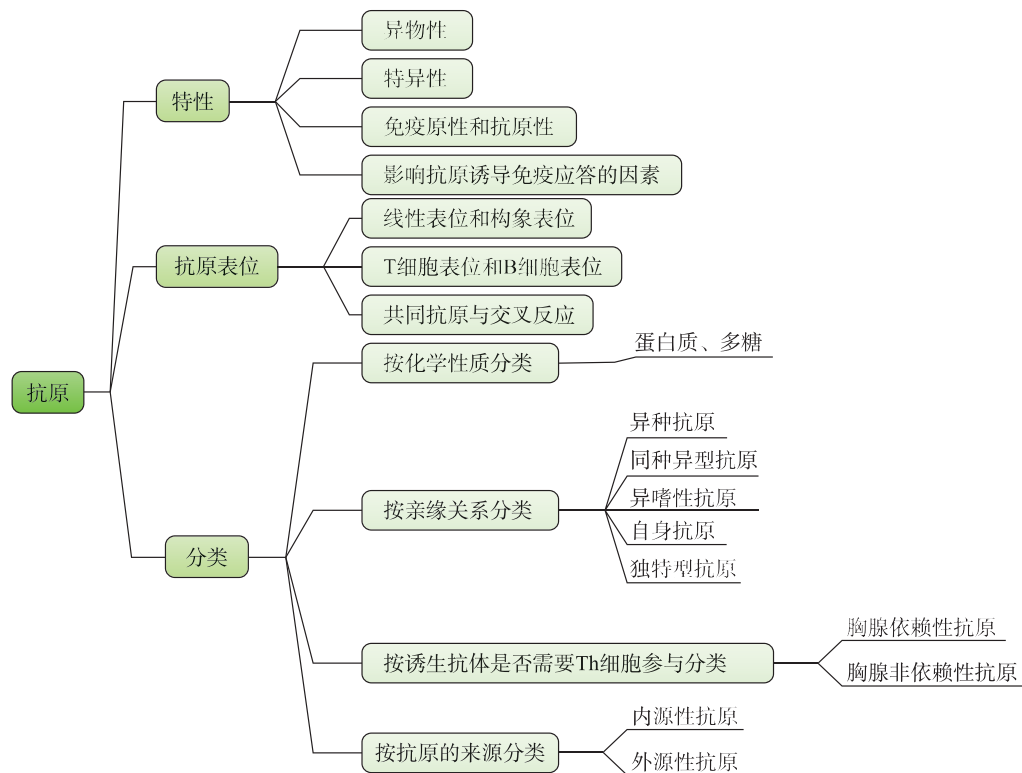
线性表位和构象表位；T细胞表位和B细胞表位；共同抗原与交叉反应

### ● 3.3 抗原的分类

根据化学性质分类；根据抗原与机体亲缘关系分类；根据是否需要Th细胞参与分类；根据抗原的来源分类；其他分类

抗原是能诱导机体产生免疫应答反应、抗体或致敏淋巴细胞的物质，蛋白质、多肽、多糖、核酸、脂类和小分子化学物质都可以作为抗原起作用。抗原的异物性和特异性是抗原的重要特性。依据抗原的化学性质、亲缘关系和作用方式等特征，可以将抗原分为多种类型。抗原表位是决定抗原特异性的化学基团，抗原表位的性质、数目和空间构型决定抗原的特异性。根据识别抗原表位的淋巴细胞种类不同，又将抗原表位分为T细胞表位和B细胞表位。

## 知识导图



## 关键词

抗原 异物性 特异性 免疫原性 抗原性 免疫原 半抗原 胸腺依赖性抗原  
胸腺非依赖性抗原 抗原提呈 抗原表位 共同表位

## 3.1 抗原的概念及性质

抗原 (antigen) 是指可被 T、B 淋巴细胞等免疫细胞识别, 并启动免疫应答的物质, 包括蛋白质、多糖、核酸、脂类以及小分子化合物。抗原是诱导机体产生免疫应答的基本要素, 机体免疫系统接受抗原的刺激, 进而产生特异性抗体和致敏淋巴细胞的过程称为免疫应答。抗原一般具有两种性质: 一是免疫原性 (immunogenicity), 即能与 B 细胞和 T 细胞表面受体结合, 刺激细胞活化、增殖、分化, 产生抗体和致敏淋巴细胞的能力; 二是抗原性 (antigenicity), 即能特异性的与相应的免疫应答反应生成的抗体或致敏淋巴细胞结合的能力, 又称为免疫反应性 (immunoreactivity)。既具备免疫原性又具备免疫反应性的物质称为免疫原 (immunogen), 又称为完全抗原 (complete antigen)。只具有免疫反应性而不具备免疫原性的物质称为半抗原 (hapten), 又称为不完全抗原 (incomplete antigen)。当半抗原与大分子蛋白质或非抗原性的多聚赖氨酸等载体耦联或结合后, 可获得免疫原性成为完全抗原, 所形成的复合物具备了诱导发生免疫应答反应的能力。

### 3.1.1 抗原的异物性

抗原的**异物性** (foreignness) 是抗原的重要特性, 是指抗原能够被机体免疫系统识别为非己物质的特性。正常生理状况下, 机体自身的组织和细胞不会引起免疫应答, 只有异种物质才能诱导机体产生免疫应答。所以, 异物性是一种物质成为抗原的重要条件。通常抗原来源与宿主种属关系越远, 免疫原性越强; 反之, 种属关系越近免疫原性越弱。例如各种病原体、动物蛋白等对人是异物, 是强抗原; 鸭血清蛋白对家兔呈强免疫原性, 而对鸡则呈弱免疫原性; 啮齿类动物组织成分对小鼠是弱抗原, 而对人则为强抗原。即使在同一种属中的不同个体之间也存在异物性, 如不同人体之间的器官移植植物具有很强的免疫原性。但异物性并不仅指异体成分, 当机体自身成分发生改变的情况下, 也可被机体视为异物而成为自身抗原; 未发生改变的自身成分, 如在胚胎期末与淋巴细胞充分接触, 未诱导形成特异性免疫耐受, 也具有免疫原性, 如精子、脑组织、眼晶状体蛋白等在正常情况下被屏障隔离于免疫系统之外, 如因外伤溢出接触淋巴细胞, 也可被免疫细胞识别为异物。



#### 知识窗

#### 青霉素过敏反应

青霉素自身不具备免疫原性, 是一种半抗原。其进入机体后形成的降解产物能够与机体内的组织蛋白结合形成一种新的复合物——青霉噻唑蛋白。青霉噻唑蛋白是一种完全抗原, 能够刺激人群中少数对其过敏的人体内产生特异性的抗体, 进而诱导产生致敏反应。当青霉素再次进入机体后, 即能够与抗体特异性结合, 刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放一系列的活性物质, 诱发机体呼吸系统、循环系统和神经系统发生严重的功能障碍, 严重时会导致死亡。

### 3.1.2 抗原的特异性

抗原的**特异性** (antigenic specificity) 是指抗原刺激机体产生免疫应答及其与免疫应答产物发生反应所显示的专一性, 即某一种特定的抗原只能刺激机体产生特异性的抗体或致敏淋巴细胞, 且仅能与其诱导产生的抗体或淋巴细胞特异性结合。如接种伤寒疫苗 (抗原) 只能诱导机体产生针对伤寒杆菌的特异性抗体, 这种抗体也只能与伤寒杆菌结合, 而不能与结核杆菌或者其他类型的抗原结合。抗原特异性是免疫学诊断与防治的重要理论依据。

### 3.1.3 影响抗原诱导免疫应答的因素

抗原诱导机体产生的特异性免疫应答的类型及强度受多种因素影响, 但主要取决于抗原物质本身的理化特性、结构与构象及其作用于机体的方式等, 也受机体遗传因素的影响。

#### (1) 抗原分子的理化性质

① **化学性质** 天然抗原大多数是大分子有机物。一般而言, 蛋白质的免疫原性较强。多糖也是重要的抗原物质, 纯化多糖、糖蛋白及脂多糖等物质分子可具有免疫原性。在自然界中, 许多微生物有富含多糖的荚膜或胞壁, 细菌内毒素也是一种脂多糖, 一些血型抗原 (如 ABO 血型) 也是多糖。多糖结构复杂性取决于单糖的类型和数量。脂类和哺乳动物的细胞核成分如 DNA、组蛋白等通常情况下难以诱导免疫应答。但在某些特殊情况下, 如肿瘤细胞或免疫细胞因过度活化发生凋亡后, 其释放的染色质、DNA 和组蛋白都具有免疫原性, 能诱导生成相应的抗体。

② **相对分子质量大小** 抗原的相对分子质量一般都在  $10^4$  以上, 相对分子质量大于  $10^5$  的抗原为强抗原, 相对分子质量小于  $10^4$  的抗原免疫原性较弱, 甚至不具备免疫原性。一般而言, 抗原的相对分子质量越大, 结构越复杂, 具备的免疫原性越强。

③ **结构的复杂性** 相对分子质量大小并非决定免疫原性的绝对因素, 分子结构的复杂性同样重

要。抗原的结构越复杂，其免疫原性也越强。明胶相对分子质量为  $10^5$ ，但其免疫原性很弱，主要是由于明胶由直链氨基酸组成，缺乏芳香族氨基酸，分子稳定性差。如在明胶分子中耦联上 2% 的酪氨酸，其免疫原性明显增强。胰岛素相对分子质量虽然仅为  $5.7 \times 10^3$ ，但其序列中含有复杂的芳香族氨基酸，所以表现出很强的免疫原性。

④ 分子构象 (conformation) 抗原分子的空间构象在很大程度上影响抗原的免疫原性。某些抗原分子在天然状态下可以诱导生成特异性抗体，但在变性改变构象后，失去了诱导生成抗体的能力。例如，虽然氨苯磺酸、氨苯胂酸和氨苯甲酸在结构上相似，仅有一个基团的差异，均可诱导生成特异性抗体，但抗氨苯磺酸抗体仅与氨苯磺酸高度结合，与相似的氨苯胂酸和氨苯甲酸只发生中等和弱反应 (表 3-1)，表明化学基团结构可影响抗原的抗原性。即使均为氨苯磺酸，但抗间位氨苯磺酸抗体只对间位氨苯磺酸产生强反应，对邻位氨苯磺酸和对位氨苯磺酸仅呈弱或无反应，提示化学基团的位置也影响抗原的免疫原性与免疫反应性 (表 3-2)。同样抗右旋、抗左旋和抗消旋酒石酸的抗体也仅对相应旋光性的酒石酸起反应，说明空间构象也显著影响抗原表位的免疫原性与免疫反应性。

表 3-1 化学基团的性质对抗原特异性的影响

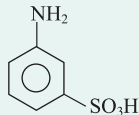
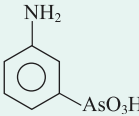
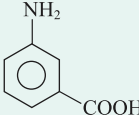
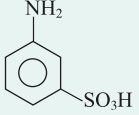
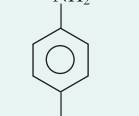
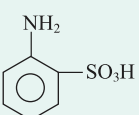
半抗原	反应强度
氨苯磺酸 	+++
氨苯胂酸 	+
氨苯甲酸 	+/-

表 3-2 化学基团的位置对抗原特异性的影响

半抗原	反应强度
间位氨苯磺酸 	+++
对位氨苯磺酸 	+/-
邻位氨苯磺酸 	++

⑤ 易接近性 (accessibility) 是指抗原在空间上被 B 细胞受体 (BCR) 所接近的程度。抗原分子中关键氨基酸残基所处侧链位置的不同可影响抗原与 BCR 的空间结合，从而影响抗原的免疫原性。如

图 3-1 所示，氨基酸残基在侧链的位置不同 (A 与 B 相比)，其免疫原性也不同；B 和 C 相比，因为氨基酸残基侧链间距不同，使 BCR 可接近性不同，所以免疫原性也不同。抗原氨基酸残基的位置和间距决定了该抗原的免疫原性。以多聚赖氨酸为骨架、以多聚丙氨酸、酪氨酸和谷氨酸为侧链，组成抗原分子，结果当酪氨酸和谷氨酸残基在侧链的外侧时，该抗原具有较强的免疫原性 (A)，而当酪氨酸和谷氨酸残基位于侧链内侧时，其免疫原性则较弱或无 (B)；但是，若将各侧链的间距拉大，尽管酪氨酸和谷氨酸残基位于侧链内侧，但其免疫原性

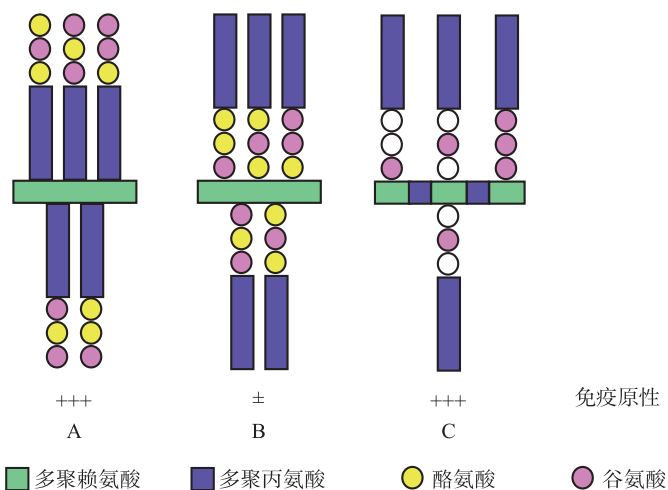


图 3-1 抗原氨基酸残基的位置和间距与免疫原性的关系

仍较强 (C)。

### (2) 宿主方面的因素

① 遗传因素 机体对抗原的应答能力受多种遗传基因特别是主要组织相容性复合体 (MHC) 基因的控制。研究发现, 不同遗传背景的小鼠对特定抗原的应答能力不同, 对某一抗原呈高反应的小鼠品系对其他抗原可能呈低反应性。不同遗传背景的豚鼠对白喉杆菌的抵抗力各异, 且有遗传性。多糖抗原对人和小鼠具有免疫原性, 而对豚鼠则无免疫原性。在诸多遗传因素中, MHC 是控制个体免疫应答质和量的关键因素。不同遗传背景的小鼠以及人群中的不同个体, 由于 MHC 基因呈现高度多态性, 导致对抗原分子的结合各异, 进而导致 T/B 细胞免疫应答的差异, 显示对同一抗原的应答能力不同。MHC 基因多态性及其他免疫调控基因差异导致了个体对同一抗原的免疫应答与否及应答的程度不同。

② 年龄、性别与健康状态 一般来说青壮年个体比幼年和老年个体对抗原的免疫应答强; 新生动物或婴儿对多糖类抗原不应答, 故易引起细菌感染。雌性比雄性动物诱导抗体的能力强, 但怀孕个体的应答能力受到显著抑制, 同时发生由自身抗体介导的自身免疫病的几率也增高。感染或免疫抑制剂都能干扰和抑制机体对抗原的应答。

### (3) 抗原进入机体的方式

抗原进入机体的数量、途径、次数、两次免疫的间隔时间以及免疫佐剂的应用和佐剂类型等均可显著影响机体对抗原的免疫应答。一般而言, 适中的抗原剂量可诱导免疫应答, 而过低和过高的抗原剂量可诱导免疫耐受; 皮内注射和皮下免疫途径容易诱导免疫应答, 肌肉注射次之, 而静脉注射效果较差, 口服免疫则易诱导免疫耐受。合理的间隔 (如 1~2 周) 免疫可诱导较强的免疫应答, 频繁注射抗原则可能诱导免疫耐受。不同类型的免疫佐剂可显著改变免疫应答的强度和类型, 例如弗氏佐剂主要诱导 IgG 类抗体产生, 明矾佐剂则易诱导 IgE 类抗体产生。

## 3.2 抗原表位

机体免疫细胞对抗原的识别, 以及免疫应答反应生成的效应产物与抗原的结合都决定于抗原分子中某些特殊化学基团, 称之为**抗原表位** (epitope), 又称抗原决定簇 (antigenic determinant)。抗原表位是抗原分子决定抗原特异性的分子结构基础, 是抗原与 T/B 淋巴细胞表面受体 (TCR/BCR) 或抗体特异性结合的最小结构与功能单位。表位通常由 5~17 个氨基酸残基组成, 也可由 5~7 个多糖残基或核苷酸组成。一个抗原分子中能与抗体结合的抗原表位总数称为抗原结合价 (antigenic valence)。天然蛋白质大分子通常为多价抗原, 含多种、多个抗原表位, 可诱导机体产生含有多种特异性抗体的多克隆抗体。一个半抗原相当于一个抗原表位, 仅能与 T 细胞表面受体 /B 细胞表面受体 (TCR/BCR) 或抗体分子的一个结合部位结合。

### 3.2.1 线性表位和构象表位

抗原表位一般是抗原分子通过共价结构 (covalent structure) 和非共价折叠 (noncovalent folding, 即构象) 两种方式形成。因此, 根据抗原表位的构成不同可将其分为线性表位 (linear epitope) 和构象表位 (conformational epitope)。

线性表位又称为顺序表位, 是由序列上相连接的一些氨基酸残基通过共价结构连接而成的 (图 3-2 中 E1 和 E3)。线性表位多位于抗原分子内部, 经抗原提呈细胞 (APC) 加工处理后, 能以抗原肽-MHC 分子复合物的形式表达于 APC 表面, 供 T 细胞识别。T 细胞识别的抗原表位均为线性表位。B 细胞也可识别线性表位, 但是这种线性表位存在于抗原分子表面, 而不是存在于抗原分子内部。

构象表位又称为非线性表位, 是由序列上不相连续的多肽或多糖, 通过空间构象形成的具有三维

#### ★ 动画 3-1

抗原表位

结构的表位(图3-2中E2)。构象表位通常位于抗原分子表面,是B细胞和抗体识别结合的位点。构象表位在抗原分子降解后失去其功能性。糖类和磷脂类物质的抗原表位通常是通过共价结构连接形成的,归属于线性表位。而蛋白质类物质的抗原表位则通过两种方式构成,既有线性表位也有构象表位。抗体与抗原结合部位通常是由6个氨基酸残基构成的线性表位。位于天然蛋白质表面的线性表位易接近抗体,能够与抗体结合。但是大多数的线性表位是位于天然蛋白质的内部,不易接近抗体,只有蛋白质变性后,才能与抗体结合。

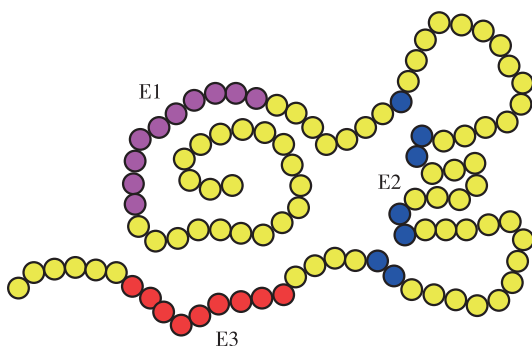


图3-2 抗原分子中的线性表位和构象表位

### 3.2.2 T细胞表位和B细胞表位

根据TCR和BCR对表位识别的不同,可将抗原表位分为T细胞表位和B细胞表位两类。能够被TCR识别的表位称为T细胞表位。T细胞表位是通过MHC分子提呈的,CD8<sup>+</sup>T细胞表达的TCR识别的表位由MHC I类分子提呈,而CD4<sup>+</sup>T细胞表达TCR识别的表位由MHC II类分子提呈。能够被BCR识别并与特异性抗体结合的表位表达B细胞表位。T细胞表位和B细胞表位的区别见表3-3。

表3-3 T细胞表位和B细胞表位的比较

	T细胞表位	B细胞表位
识别表位受体	TCR	BCR
MHC分子参与	必需	无需
表位性质	主要是线性短肽	天然多肽、多糖、脂多糖、有机化合物
表位大小	8~12个氨基酸(CD8 <sup>+</sup> T细胞) 12~17个氨基酸(CD4 <sup>+</sup> T细胞)	5~15个氨基酸,或5~7个单糖、核苷酸
表位类型	线性表位	构象表位或线性表位
表位位置	抗原分子任意部位	抗原分子表面

### 3.2.3 共同抗原与交叉反应

天然抗原为多价抗原,有多种功能性抗原表位。不仅同一种抗原分子存在相同的表位,不同种抗原分子(两种或两种以上)之间也存在某些相同或相似的抗原表位,那么由这两种抗原刺激机体产生的抗血清(抗体)不但能与诱导它们产生的抗原特异性结合,而且能与含有相同或相似抗原表位的其他抗原发生反应,但反应强度明显减弱。免疫学中,将这种不同抗原分子间具有的相同或相似的抗原表位称为共同抗原(common antigen)或交叉抗原(cross antigen)。出现于亲缘关系很近的生物之间的共同抗原称为类属抗原(group antigen),出现于不同种属生物之间的共同抗原称为异嗜性抗原(heterophil antigen)。某种抗血清(抗体)与具有某种相同或相似抗原表位的其他抗原发生的反应,称为交叉反应(cross reaction)。例如,A族溶血性链球菌刺激机体产生的抗体不但能够与A族溶血性链球菌的表面成分结合,还可以与肾小球基底膜等自身组织发生结合,引起II型超敏反应,导致急性肾小球肾炎。此外,人接种牛痘疫苗预防天花的机理就在于共同抗原和交叉反应的存在,由于牛痘病毒与人天花病毒之间存在共同抗原,可引起免疫交叉反应,所以接种牛痘病毒后刺激机体产生的抗体可以与人天花病毒结合进而诱导杀伤天花病毒。

知识拓展 3-1  
牛痘疫苗的发现

### 3.3 抗原的分类

抗原的种类繁多,来源广泛,化学组成性质各异,物理性状不一,诱导产生免疫应答反应途径也不同。根据不同分类原则可将抗原分为不同种类。

#### 3.3.1 根据化学性质不同分类

构成完全抗原的化学物质主要为蛋白质和多肽及其类似物,部分大分子多糖也属于完全抗原。而构成半抗原的物质则相对复杂,大多数相对分子质量较小的多糖和类脂都属于半抗原。此外,核酸和小分子化合物属于半抗原。根据抗原化学性质的不同可将抗原分为以下几类:

##### (1) 蛋白质

常见于异种动物血清、细菌外毒素、病毒蛋白、移植抗原、Rh 血型抗原和肿瘤抗原等。

临床上常用的抗毒素,如破伤风抗毒素、白喉抗毒素等即为异种动物血清制品,一般都是以其类毒素免疫马后分离血清得到的。抗毒素血清自身对于人而言具有良好的免疫原性,在中和进入机体的相应的类毒素的同时,也会作为抗原刺激机体产生免疫应答反应,诱导生成 IgE。当机体再次接触到马血清时,可发生血清过敏性休克等,严重时会导致死亡。

外毒素(extotoxin)是某些细菌在生长代谢过程中分泌到菌体外的毒性物质,其化学成分为蛋白质,具有良好的免疫原性,对机体会产生较强的毒性。外毒素经过甲醛处理后,会失去毒性而保留免疫原性和抗原性,即为类毒素。以类毒素刺激机体能够诱发免疫应答反应,生成相应的抗毒素抗体,所以类毒素可以作为免疫原用于免疫预防接种。

病毒蛋白是病毒的主要组成成分,具有较强的免疫原性,能够刺激机体产生免疫应答反应。病毒进入机体后可被 B 细胞识别,主要识别抗原为病毒的包膜糖蛋白、衣壳蛋白和核心蛋白等多种病毒蛋白成分。病毒蛋白经蛋白酶水解后生成的抗原肽可被 MHC I 类分子提呈给 T 细胞,诱发细胞免疫应答反应,清除病毒及其感染的细胞。

Rh 血型抗原是表达于人类红细胞上的一种跨膜蛋白。由于与恒河猴(*Rhesus macacus*)红细胞上的跨膜蛋白分子同源,所以称为 Rh 抗原。我国汉族人口 99% 以上为 Rh 阳性血型。Rh 抗原具有较强的免疫原性,特殊情况下会导致严重的新生儿溶血反应。

肿瘤抗原是指肿瘤发生、发展过程中出现的新抗原(neoantigen)物质的总称。肿瘤发生和发展过程中由于基因突变或正常沉默基因的激活都可以产生新的蛋白分子。这些蛋白质在细胞内降解后,某些降解的短肽可与 MHC I 类分子在内质网中结合,表达于细胞表面,成为被 CD8<sup>+</sup> T 细胞识别和杀伤的肿瘤特异抗原。此外,某些肿瘤细胞在恶变后,可使正常情况下处于隐蔽状态的抗原表位暴露出来,成为肿瘤相关抗原,可被 B 细胞识别产生抗肿瘤抗体。目前已在动物自发性肿瘤和人类肿瘤细胞表面都发现了肿瘤抗原。一般将肿瘤抗原分为肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原两类。肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)是指只存在于某种肿瘤细胞表面而不存在于正常细胞的新抗原,它们只能被 CD8<sup>+</sup> T 细胞所识别,而不能被 B 细胞识别,因此是诱发 T 细胞免疫应答的主要肿瘤抗原。肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)是指一些肿瘤细胞表面糖蛋白或糖脂成分,它们在正常细胞上有微量表达,但在肿瘤细胞表达明显增高,此类抗原一般可被 B 细胞识别并产生相应的抗体。

##### (2) 多糖

多糖抗原可以多种形式存在。例如可独立存在的细菌荚膜多糖,以肽聚糖、脂多糖形式存在的细菌细胞壁组分,以多肽寡糖形式存在的血型抗原等。

细菌的荚膜多糖一般含有多个重复的 B 细胞表位,免疫原性较弱,可直接激活 B 细胞,诱导生成

#### 知识拓展 3-2

新生儿 Rh 血型不合溶血病

相应的抗体。肽聚糖则多见于革兰氏阳性细菌中，是其细胞壁的主要组成成分，具有较强的免疫原性。脂多糖则是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要组成成分，由类脂、核心多糖和特异性多糖组成。脂多糖进入机体后可引起发热反应。B 细胞表面受体识别脂多糖并与其结合后，可激活 B 细胞，诱发免疫应答反应，生成相应的抗体。

人类的 ABO 血型抗原是一种多肽寡糖抗原，表达于红细胞表面，其抗原表位存在于寡糖链上，决定抗原的特异性。而连接在寡糖链上的多肽起到抗原载体的作用，决定了寡糖链抗原表位的免疫原性。人类 ABO 血型抗原的合成受到 *A*、*B* 和 *H* 三个复等位基因的控制，*A* 和 *B* 基因为显性，*H* 基因为隐性。在 ABO 血型抗原的多肽骨架上有一个共同的寡糖前体物 (precursor oligosaccharides)，在 *H* 基因编码的 L-岩藻糖转移酶催化下，可将岩藻糖 (Fuc) 连接到寡糖前体物末端的 D-半乳糖 (Gal) 残基上，从而产生 H 特异性，形成 H 血型物质，此时为 O 型血。当 H 物质形成后，*A* 和 *B* 基因才能分别发挥各自的作用。*A* 基因编码 N-乙酰半乳糖胺转移酶，可将 N-乙酰半乳糖胺 (NAGA) 附加到 H 血型物质的 D-半乳糖残基上，从而形成 A 血型物质 (A 抗原)，此时个体为 A 型血。*B* 基因可编码半乳糖转移酶，能将另外一个 D-半乳糖连接到 H 血型物质的 D-半乳糖残基上，从而形成 B 血型物质 (B 抗原)，此时个体为 B 型血。若红细胞上同时具有 A 和 B 血型物质 (A 和 B 抗原)，则为 AB 型血。ABO (H) 血型物质不仅存在于人红细胞膜上，还存在于胃、十二指肠、胰腺、胆囊等组织细胞上。此外，在唾液、精液和胆汁等体液中也有检出。

### 3.3.2 根据抗原与机体的亲缘关系分类

根据抗原与机体的亲缘关系，可将抗原分为以下几类：

#### (1) 异种抗原

异种抗原 (xenogenic antigen) 是指来自不同种属的抗原，如病原微生物及其代谢产物、动物器官和组织、动物抗血清 (抗体) 及植物蛋白质等，对人而言均为异种抗原。以病原微生物为例，如细菌、病毒、衣原体和螺旋体等，虽然其结构简单，但是其化学组成成分比较复杂，含有多抗原表位的蛋白复合体，所以对人体有很好的免疫原性，将其以疫苗方式进行预防注射，可诱导机体对相应病原微生物感染产生有效的免疫保护。

#### (2) 同种异型抗原

同种异型抗原 (allogenic antigen) 是指同一种属中不同个体间存在的不同抗原，也称为同种抗原或同种异体抗原。人类中常见的同种异型抗原有血型 (红细胞) 抗原和人主要组织相容性抗原即人白细胞抗原 (HLA)。目前已发现有 40 余种红细胞血型抗原系统，其中与临床关系密切的有 ABO 系统和 Rh 系统。HLA 是人体最为复杂的同种异型抗原系统，在人群中具有高度多态性，成为个体区别于他人的独特的遗传标志，是介导人体间组织器官移植排斥反应的主要因素。

#### (3) 自身抗原

自身抗原 (autoantigen) 是指能够诱导机体发生自身免疫应答或自身免疫性疾病的自身组织成分，主要包括隐蔽或改变的自身抗原。正常情况下，机体对自身组织细胞表达的抗原不会产生免疫应答，即自身耐受。但是在感染、理化因素、某些药物等影响下，自身组织细胞抗原发生改变和修饰，或者外伤导致的免疫隔离抗原的释放，可使自身来源抗原成为自身抗原，诱导特异性自身免疫应答。

a. 隐蔽抗原 (sequestered antigen) 是指正常情况下，体内与免疫系统相对隔绝，即从未与免疫细胞接触过的某些自身组织成分。在外伤、感染或手术不慎等情况下，隐蔽抗原释放，进入血液或淋巴液后，被相应 T、B 淋巴细胞识别，即可产生针对隐蔽抗原的自身免疫应答或诱发自身免疫性疾病。例如，精子与血液接触后可刺激机体产生抗精子抗体，从而引发自身免疫性睾丸炎，导致男性不育。

b. 改变或修饰的自身抗原 在病原微生物感染和某些物理因素 (如辐射) 和化学因素 (如药物) 影响下，自身组织结构发生改变，形成新的抗原表位或使隐蔽抗原表位暴露成为功能性表位，即可刺

 知识拓展 3-3  
ABO 血型不合引起的输血反应

激机体产生免疫应答，重者可引发自身免疫性疾病，如服用甲基多巴类药物引起的自身免疫性溶血性贫血等。

#### (4) 异嗜性抗原

异嗜性抗原 (heterophilic antigen) 是指存在于人、动物及微生物等不同种属之间的共同抗原。最初由 Forssman 发现，所以也称为 Forssman 抗原。例如，溶血性链球菌的表面成分与人肾小球基底膜及心肌组织存在共同抗原，故链球菌感染机体产生的抗体可与具有共同抗原的心、肾组织发生交叉反应，导致肾小球肾炎或心肌炎；大肠埃希菌 O<sub>14</sub> 型脂多糖与人结肠黏膜存在共同抗原，可导致溃疡性结肠炎的发生。

#### (5) 独特型抗原

独特型抗原 (idiotypic antigen) 是一种特殊的自身抗原，存在于抗体分子的超变区。某种抗原刺激机体 B 细胞产生的抗体，也可能刺激机体内其他 B 细胞产生抗体，即具备了免疫原性，这是由于抗体 (IgG) 或 TCR/BCR 的可变区内存在具有独特空间构型的氨基酸序列，称为互补决定区 (CDR)。每种特异性抗体、TCR、BCR 的 CDR 各不相同，因此也可作为抗原诱生特异性抗体。抗体中这种独特的氨基酸序列所组成的抗原表位称为独特型抗原，由这种抗原所诱生的抗体 (即抗抗体) 称为抗独特型抗体。

### 3.3.3 根据诱生抗体时是否需要 Th 细胞参与分类

根据抗原刺激机体产生抗体时是否需要 Th 细胞的辅助，可将抗原分为两类：胸腺依赖性抗原和胸腺非依赖性抗原。

#### (1) 胸腺依赖性抗原

胸腺依赖性抗原 (thymus dependent antigen, TD-Ag) 刺激 B 细胞产生抗体时依赖于 T 细胞辅助，故又称 T 细胞依赖抗原。绝大多数蛋白质抗原如病原微生物、血细胞、血清蛋白等均属 TD-Ag。B 细胞通过 BCR 识别抗原的 B 细胞表位，内吞并将抗原降解成短肽，通过与 MHC II 类分子结合，提呈给 Th 细胞识别，为 B 细胞活化提供刺激信号。诱导 B 细胞活化可产生免疫记忆。先天性胸腺缺陷和后天性 T 细胞功能缺陷的个体，TD-Ag 诱导机体产生抗体的能力明显低下。

#### (2) 胸腺非依赖性抗原

与 TD-Ag 不同，胸腺非依赖性抗原 (thymus independent antigen, TI-Ag) 刺激机体产生抗体时无需 T 细胞的辅助，又称 T 细胞非依赖性抗原。TI-Ag 可分为 TI-1 Ag 和 TI-2 Ag。TI-1 Ag 具有 B 细胞多克隆激活作用，如细菌脂多糖 (LPS)，成熟或未成熟 B 细胞均可对其产生应答；TI-2Ag，如肺炎球菌荚膜多糖、聚合鞭毛素等，仅能刺激成熟 B 细胞。婴儿和新生动物 B 细胞发育不成熟，故对 TI-2 Ag 不应答或低应答，但对 TI-1 Ag 仍能应答。TD-Ag 与 TI-Ag 的区别详见表 3-4。

表 3-4 TD-Ag 与 TI-Ag 的特性比较

	TD-Ag	TI-Ag
组成	B 细胞和 T 细胞表位	重复 B 细胞表位
T 细胞辅助	必需	无需
免疫应答类型	体液免疫和细胞免疫	体液免疫
抗体类型	多种	IgM
免疫记忆	有	无

### 3.3.4 根据抗原的来源分类

根据抗原是在抗原提呈细胞内合成的还是来自于外源的不同来源方式，可将抗原分为内源性抗原

(endogenous antigen) 和外源性抗原 (exogenous antigen) 两类 (图 3-3)。

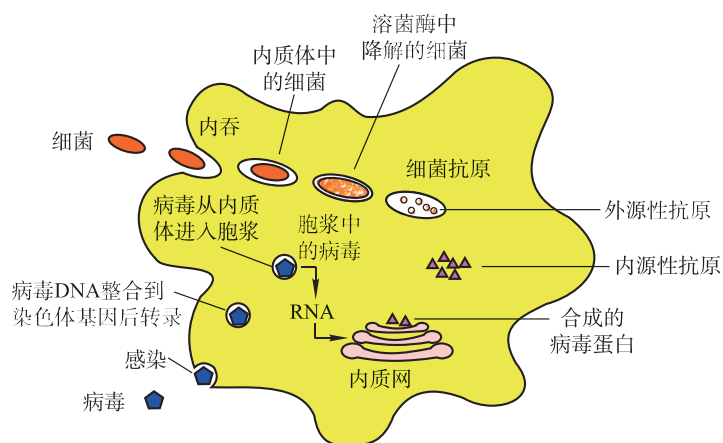


图 3-3 外源性抗原和内源性抗原的产生

内源性抗原是指在抗原提呈细胞 (APC) 内新合成, 存在于胞质内的蛋白质抗原。此类抗原在胞质内被加工处理为抗原肽, 与 MHC I 类分子结合成复合物, 提呈于 APC 表面, 被  $CD8^+$  T 细胞的 TCR 所识别。病毒感染细胞和肿瘤细胞等靶细胞可以以这种方式将病毒抗原和肿瘤相关抗原提呈给  $CD8^+$  T 细胞, 刺激其活化并杀伤靶细胞。因此, 该类抗原也被称为 MHC I 类分子提呈的抗原, 其抗原识别受到 MHC I 类分子限制。

外源性抗原是指抗原提呈细胞从胞外摄取, 存在于细胞囊膜系统内的蛋白质抗原。细菌蛋白等外来抗原通过胞吞、胞饮和受体介导内吞等作用进入机体 APC 细胞内, 在溶酶体中被降解为抗原肽并与 MHC II 类分子结合为复合物, 提呈于 APC 表面, 被  $CD4^+$  T 细胞的 TCR 所识别。经专职抗原提呈细胞摄取、处理、提呈的外源蛋白质都属于此类, 其抗原识别受到 MHC II 类分子限制。

☆ 动画 3-2  
抗原加工

### 3.3.5 其他分类

除上述抗原分类方式之外, 根据抗原产生方式的不同, 可将抗原分为天然抗原和人工抗原; 根据物理性状不同, 可分为颗粒性抗原和可溶性抗原; 根据抗原来源及其与疾病的相关性, 可分为移植抗原、肿瘤抗原、自身抗原等, 能诱导变态反应 (过敏反应) 的抗原又称为变应原 (allergen) 或过敏原; 可诱导机体产生免疫耐受的抗原又称为耐受原 (tolerogen)。

### 开放讨论题

1. 肿瘤相关抗原和肿瘤抗原表位多肽如何应用于肿瘤治疗和诊断?
2. 基于共同抗原和交叉反应开发的疫苗有哪些?

### ? 思考题

1. 总结抗原的基本特性。
2. 试述决定抗原特异性的结构基础。

3. 为什么抗原氨基酸的位置和间距不一样, 免疫原性就会有差异?
4. 试述如何从肿瘤细胞中分离得到特定肿瘤相关抗原。

### 推荐阅读

Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8 (6): 473-480.

**点评:** 这篇文章对近百年来肿瘤治疗药物的发展进行了回顾。近年来, 随着分子生物学和基因诊断技术的飞速发展, 肿瘤治疗的“个性化”方案越来越受到重视, 而个性化治疗的基础之一就是肿瘤特异抗原和肿瘤相关抗原个体表达差异。通过阅读, 有助于学生了解抗原的重要性及其在临床研究中的重要作用。

Doolan D L, Southwood S, Freilich D A, et al. Identification of *Plasmodium falciparum* antigens by antigenic analysis of genomic and proteomic data. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2003, 100 (17): 9952-9957.

**点评:** 这篇文章通过基因组学和蛋白质组学方法对疟原虫抗原进行了全面的鉴定和分析, 确定了在疟疾发病中起到关键作用的多种抗原。通过阅读, 能够使得学生对目前抗原研究的方法和手段有一个初步了解, 加深对疾病相关抗原的认识。

### 网上更多学习资源……

◆ 教学课件    ◆ 自测题    ◆ 参考文献

( 陈鲤翔、王婷 )