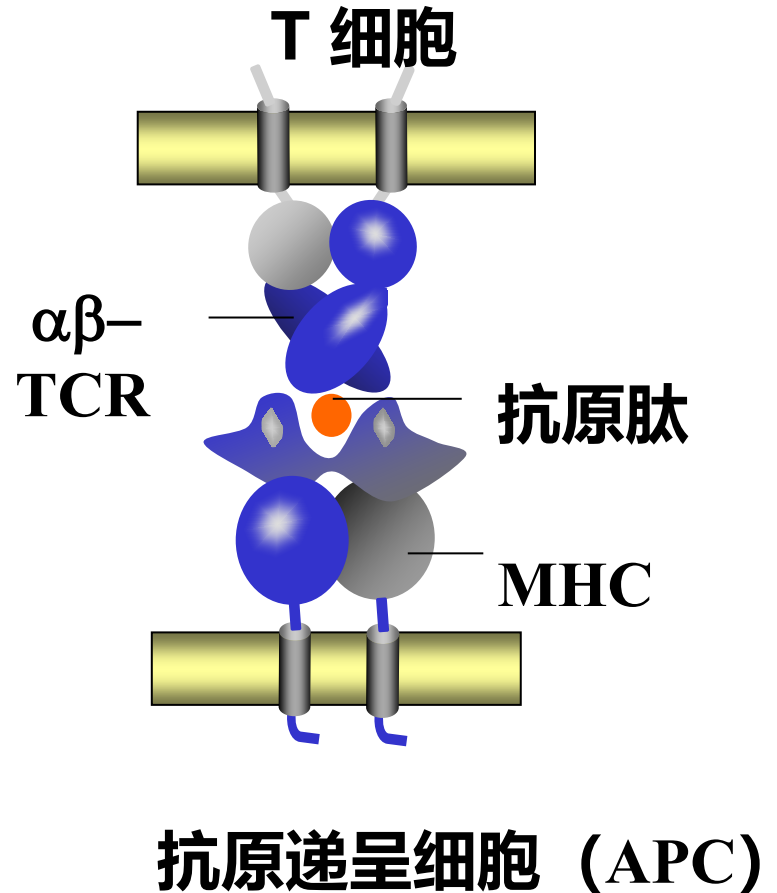


# 第十一章 抗原提呈细胞与 抗原的处理及提呈

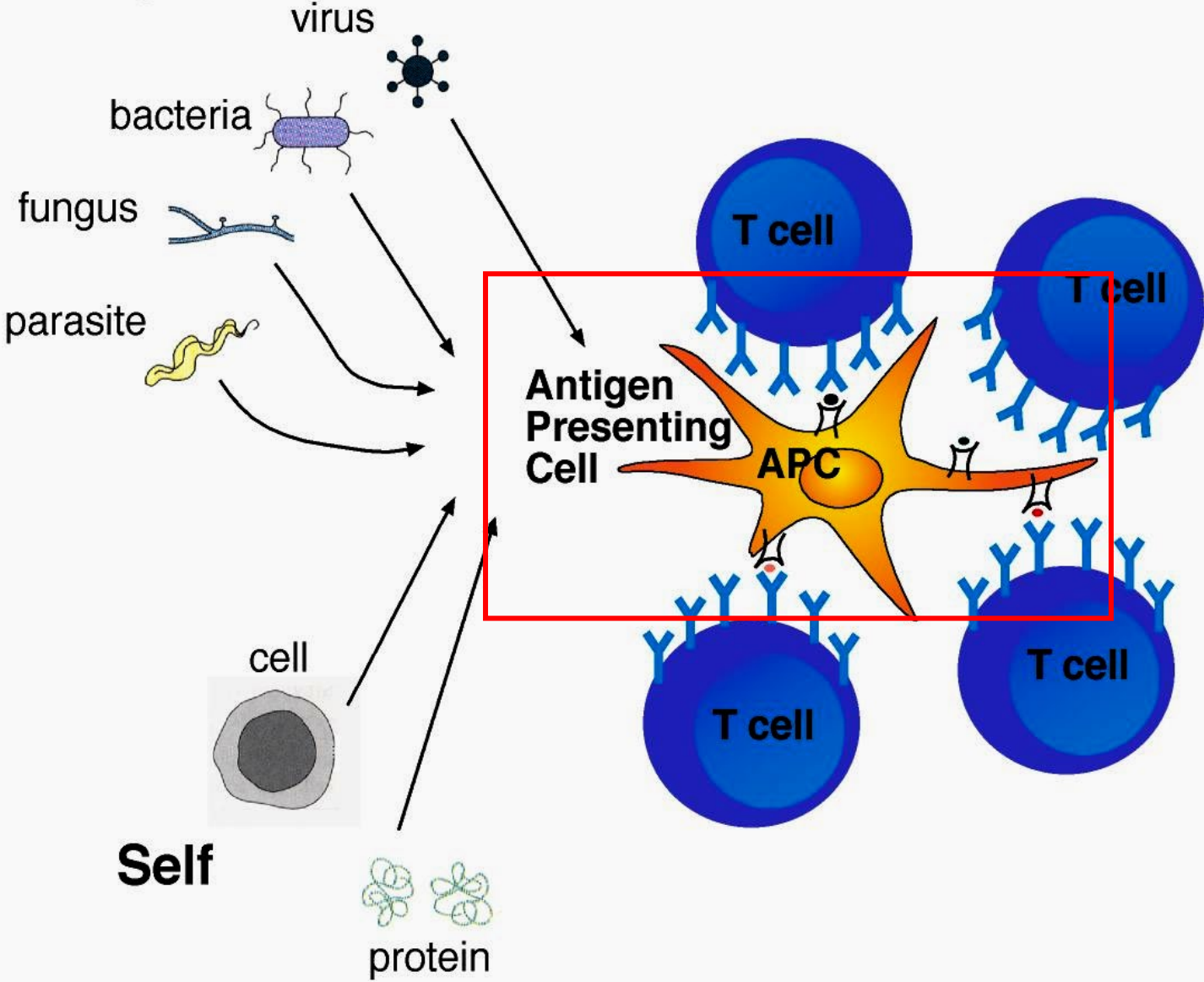
Antigen-presenting cell & antigen presentation

# Introduction

**T细胞如何识别抗原？**  
**TCR: 抗原肽-MHC**  
**分子复合物**



# Pathogen



# 第一节 抗原提呈细胞的种类和特点

## 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)

- 能摄取、加工、处理抗原并将抗原信息提呈给**T淋巴细胞**的一类细胞，在机体的免疫识别、免疫应答与免疫调节中起重要作用。
- 广义上指能表达**抗原肽-MHC复合物**的任何细胞。



# 一、抗原提呈细胞的分类

---

## 1、通过MHC-II类分子提呈外源性抗原的APC

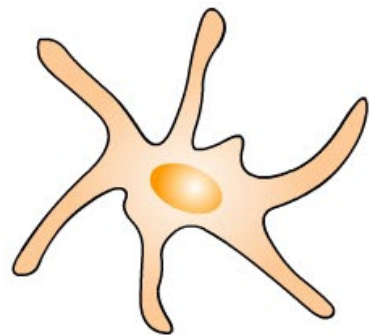
- **专职性抗原提呈细胞 (professional APC)**

能组成性表达MHC-II类分子，提呈能力强；包括DC、M $\phi$ 、B。

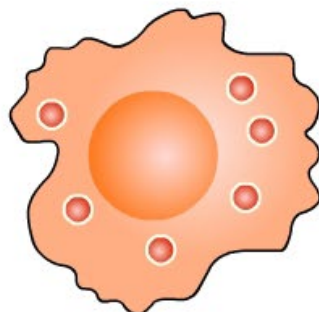
- **非专职性抗原提呈细胞**

其它能加工、处理、提呈抗原的细胞，抗原提呈能力弱；包括：内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞等。

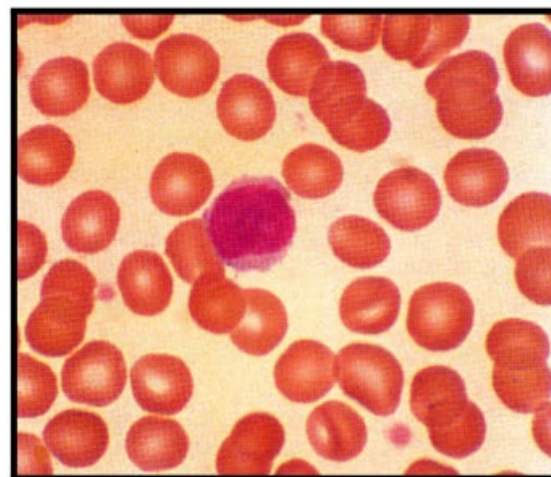
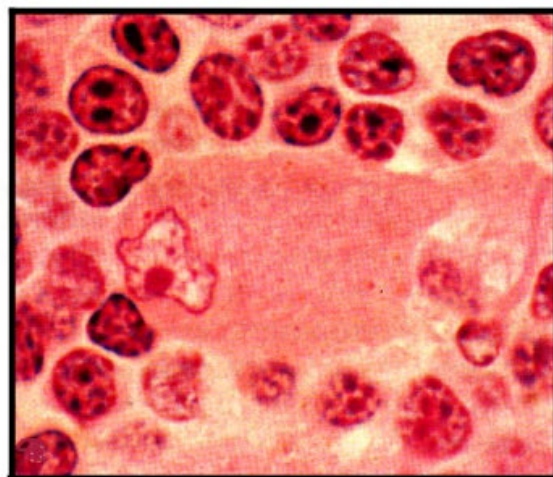
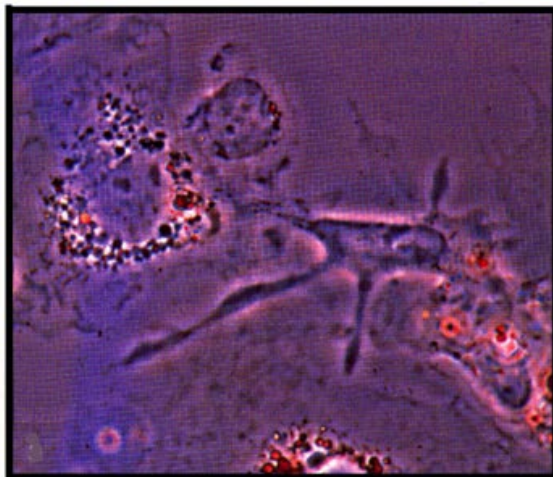
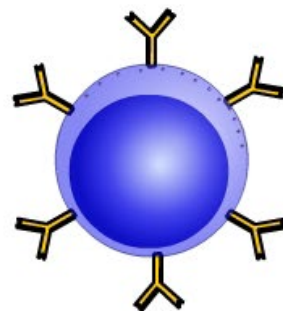
树突状细胞 (DC)



巨噬细胞 (Mφ)



B细胞



## 抗原提呈细胞 (APC) 染色



# 一、抗原提呈细胞的分类

---

## 2、通过MHC-I类分子提呈内源性抗原的APC

- 肿瘤细胞、病毒感染细胞等可通过**MHC-I**类分子途径提呈抗原给**CD8<sup>+</sup>T**细胞，属广义**APC**。
- 又称靶细胞。

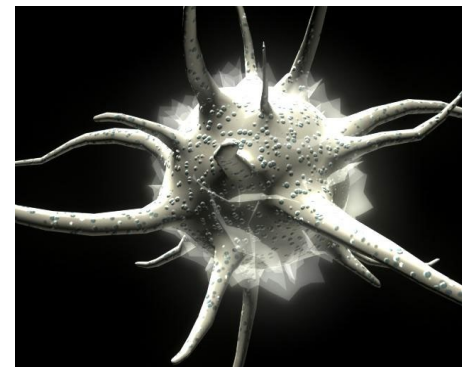
# APC 的分类

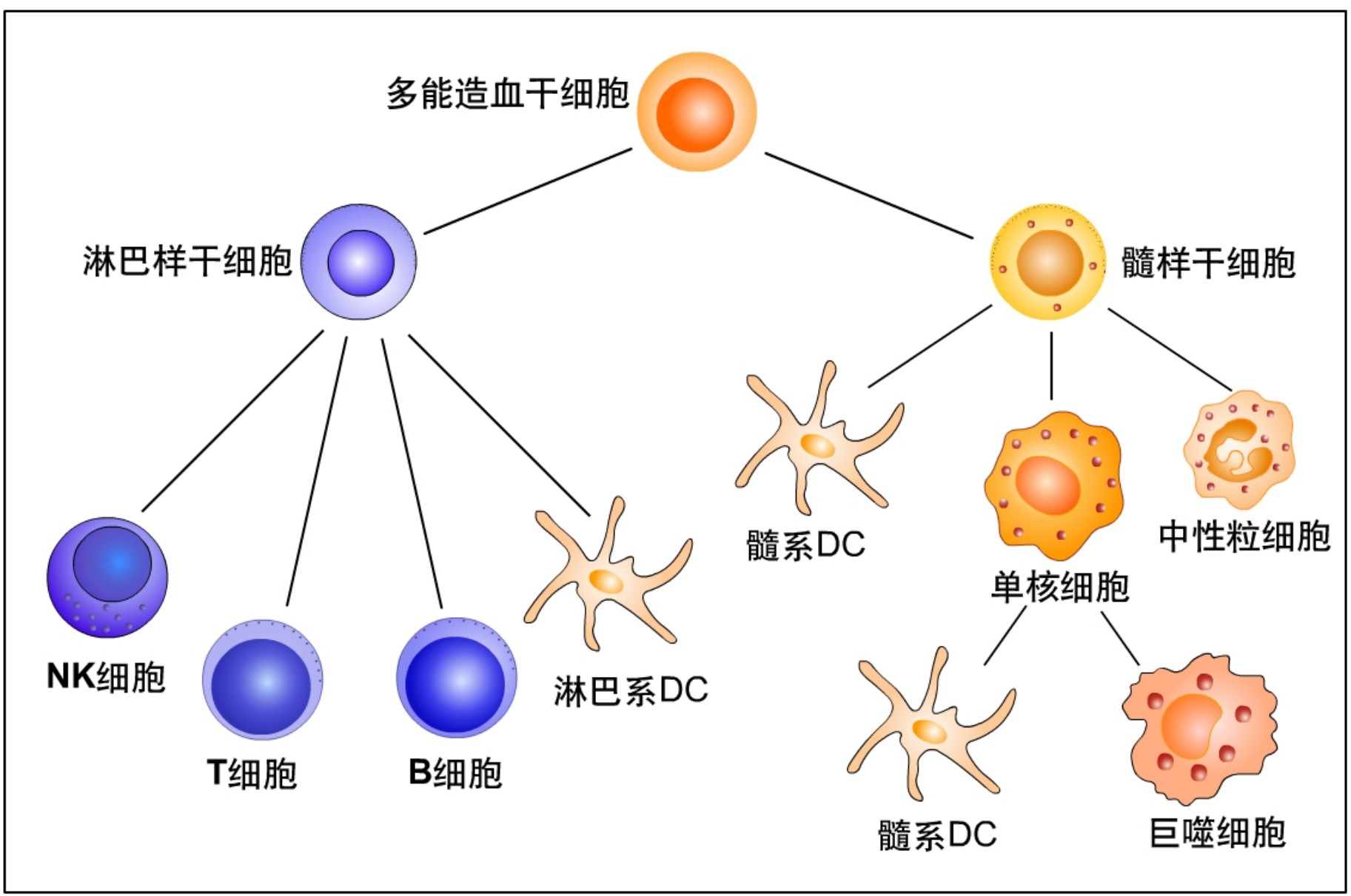
名称	专职性APC Professional APC	非专职性APC non-Professional APC	靶细胞 广义APC
MHC	组成性表达 MHC-II类分子	诱导性表达 MHC-II类分子	表达 MHC-I类分子
分布 细胞	树突状细胞 巨噬细胞 B细胞	内皮细胞 成纤维细胞 上皮细胞等	所有有核 细胞
	负责将抗原呈 递给CD4+的 Th细胞	负责在一定条件下 将抗原呈递给 CD4+的Th细胞	负责将抗原呈 递给CD8+的 CTL细胞

# 三、专职抗原提呈细胞

## (一) 树突状细胞 (dendritic cell, DC)

- 1973年, Steinamn首先发现
- 广泛分布于除脑以外的全身脏器
- **抗原提呈能力最强** (Ag提呈能力比Mφ强10-100倍)
- **显著刺激初始T细胞 (naive T cell) 增殖**
- **唯一能刺激初始T细胞的APC, 是机体适应性T细胞免疫应答的始动者**





# 1、树突状细胞的来源

## 2. DC的类型

### ■ 经典DC (cDC)

- 未成熟DC和成熟DC
- 调节性DC

### ■ 浆细胞样DC (pDC)

- 产生I型干扰素，具有抗病毒、参与自身免疫性疾病和抗原加工与提呈。

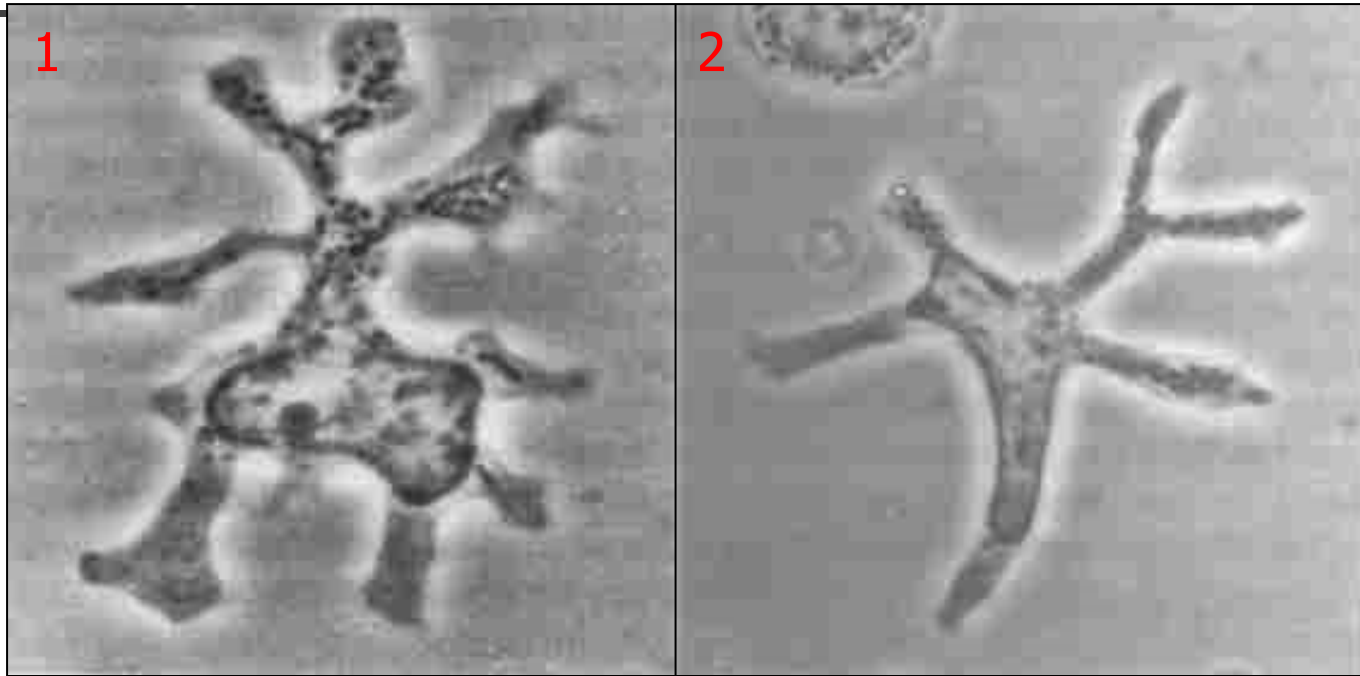
### ■ 滤泡DC (fDC)

- 不具备抗原提呈能力

# 经典DC的成熟过程

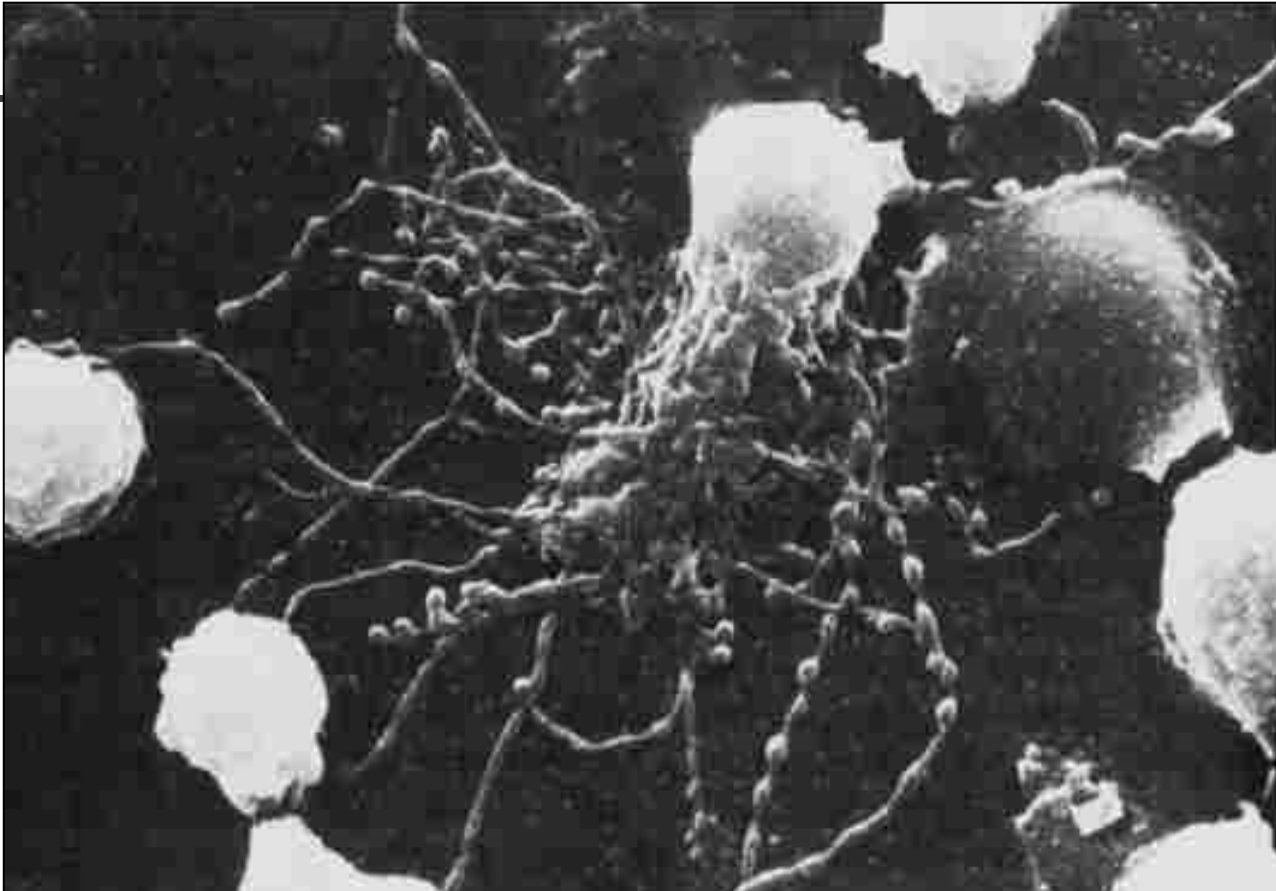
- 前体阶段：骨髓
- 未成熟期：
  - 存在于实体器官及非淋巴组织的上皮。如 **LC**、间质**DC**。
- 迁移期
  - 存在于输入淋巴管、外周血、肝血液及淋巴组织。
- 成熟期
  - 存在于淋巴结、脾、派氏集合淋巴结，归巢于**T**细胞区。如并指状**DC**。

# 朗格汉斯细胞 (Langerhan's cells, LC)



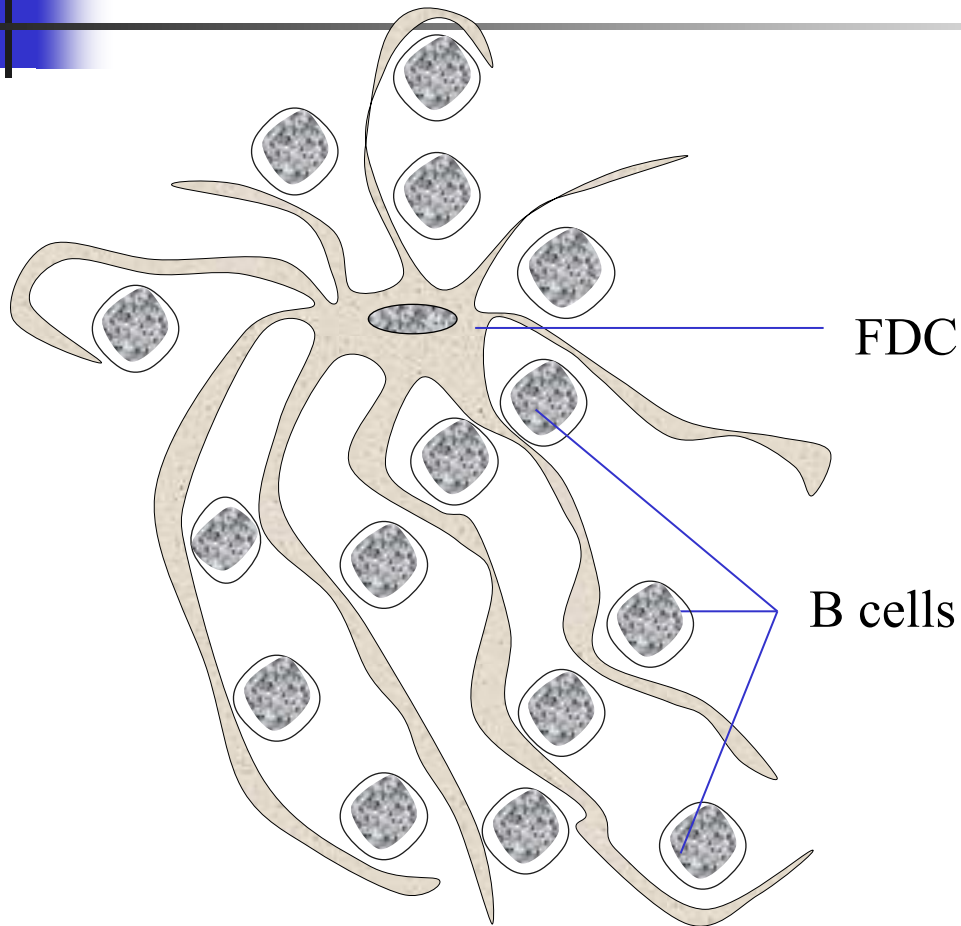
上皮组织中的LC (1, 普通光镜) 捕捉外来抗原后即进入引流淋巴结的T细胞区, 成为IDC (2, 扫描电镜照片)。

# 并指状树突细胞 (interdigitating DC, IDC)



**IDC表达高水平的MHC II类分子和共刺激分子B7，具有激活T细胞的能力。**

# 滤泡树突细胞 (follicular DC, FDC)



淋巴滤泡内的  
FDC通过Fc受体  
和补体受体捕获  
被致敏的抗原，  
并将其递呈给B  
细胞

# (1)未成熟的DC

- ① 主要位于皮肤、胃肠道、呼吸道等上皮内，广泛分布于实质器官的间质内。
- ② 表达模式识别受体，识别和摄取外源性抗原，**抗原加工能力很强**。
- ③ 表达低水平**MHCII**分子和粘附分子，**抗原提呈能力低下**。
- ④ 通过吞饮、吞噬和受体介导的内吞作用等摄取抗原后，可迁移至引流淋巴器官，并在迁移过程完成成熟。

## (2) 迁移期的DC

- ① 未成熟**DC**在迁移过程中逐渐成熟。
- ② 在输入淋巴管和淋巴液中迁移的**DC**称为隐蔽细胞。
- ③ 外周血**DC**包括迁移形式的**DC**和来自骨髓的**DC**前体。

### (3) 成熟DC

- ① 失去摄取抗原的能力,能加工、递呈抗原。
- ② **MHC**、协同刺激分子 (**CD80,CD86**)、黏附分子 (**LFA-1,ICAM-1**) 表达上调。
- ③ 膜表面表达大量抗原肽-**MHCII**分子复合物和协同刺激分子。
- ④ 可激活初始**T**淋巴细胞。

# 髓系DC的分化发育的四个阶段

	前体阶段	未成熟期	迁移期	成熟期
部位	胎肝、脐血、骨髓 成人外周血	实体器官、非淋巴组织 上皮细胞	输入淋巴管、外周血、肝血、淋巴组织	淋巴结、脾及Peyer结的T细胞区
功能	产生各种髓系DC，在急性炎症下迅速动员至非淋巴组织	摄取加工处理Ag。由非淋巴组织向次级淋巴组织归巢	经淋巴和血液循环进入淋巴结、经外周血至脾 启动T细胞产生免疫应答	提呈Ag肽：MHC复合物给初始T，并使之激活
MHC、AM 介导抗原摄取的受体 Ag摄取加工处理能力 刺激初始T细胞能力		表达低 表达高 高 低		表达高 缺乏 低 高



## 3. DC的功能

---

- 识别、摄取和加工抗原，参与固有免疫应答
- 抗原提呈与免疫激活作用
- 免疫调节作用
- 免疫耐受的维持与诱导

## 免疫激活作用： DC对T、B有直接与间接激活作用

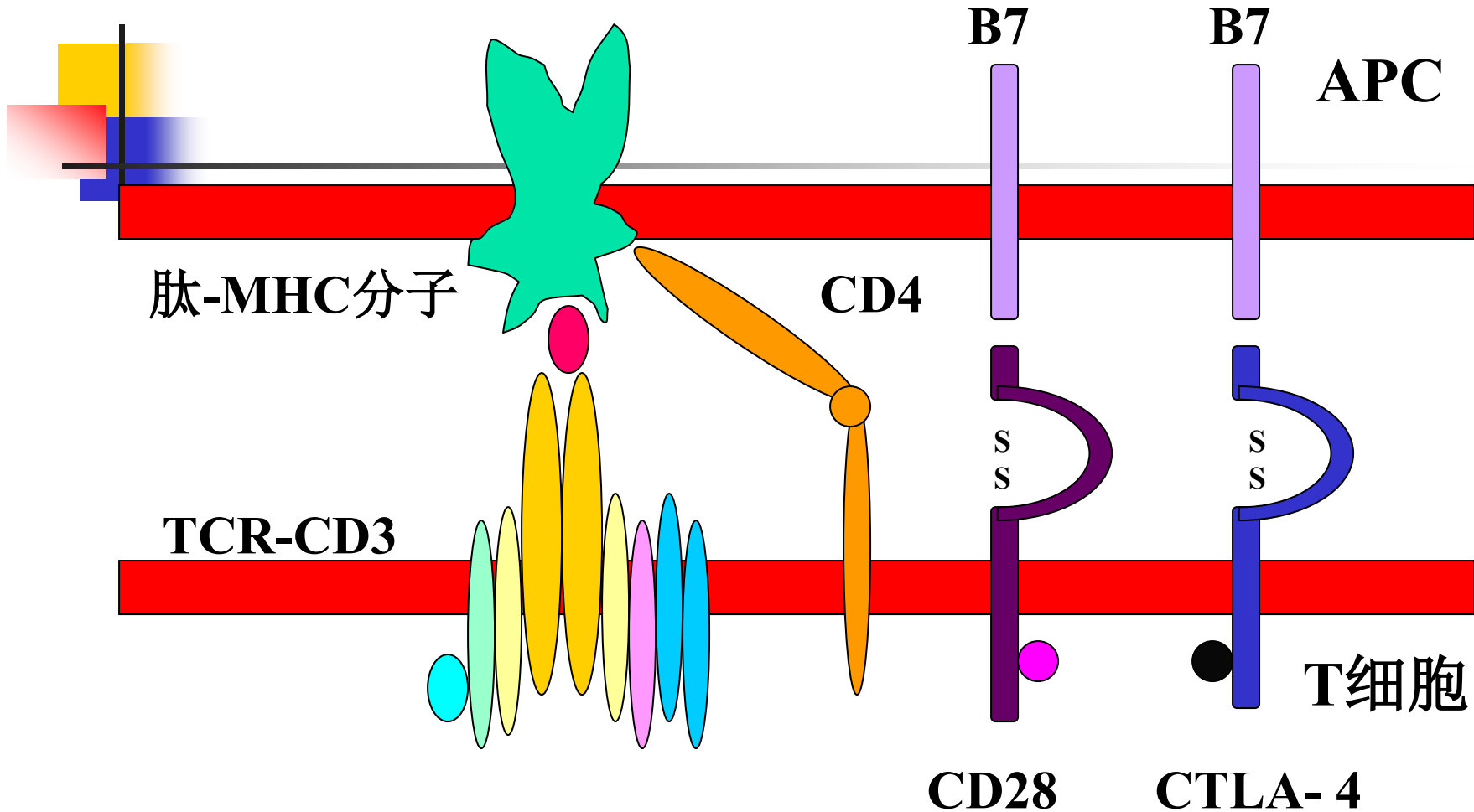
**T： 激活T ： 提供活化信号； 诱导初始T → Th1**

- 提呈Ag肽： ——信号1
- 高表达辅助刺激分子： B7、CD40——信号2
- 高表达AM： ICAM-1——有助于T细胞进一步结合
- 分泌CKs： IL-12——诱导初始T → Th1

**B： DC诱导Ig类别转换， 调节B的增殖与分化**

- DC诱导Ig类别转换和释放可溶性因子——调节B的增殖与分化

# 肽-MHC分子



DC为T细胞提供信号1和信号2



## 诱导免疫耐受：

- 中枢免疫耐受：DC参与在胸腺内对发育中T细胞进行的阴性选择。
- 外周免疫耐受：未成熟DC





## (二) 单核/巨噬细胞

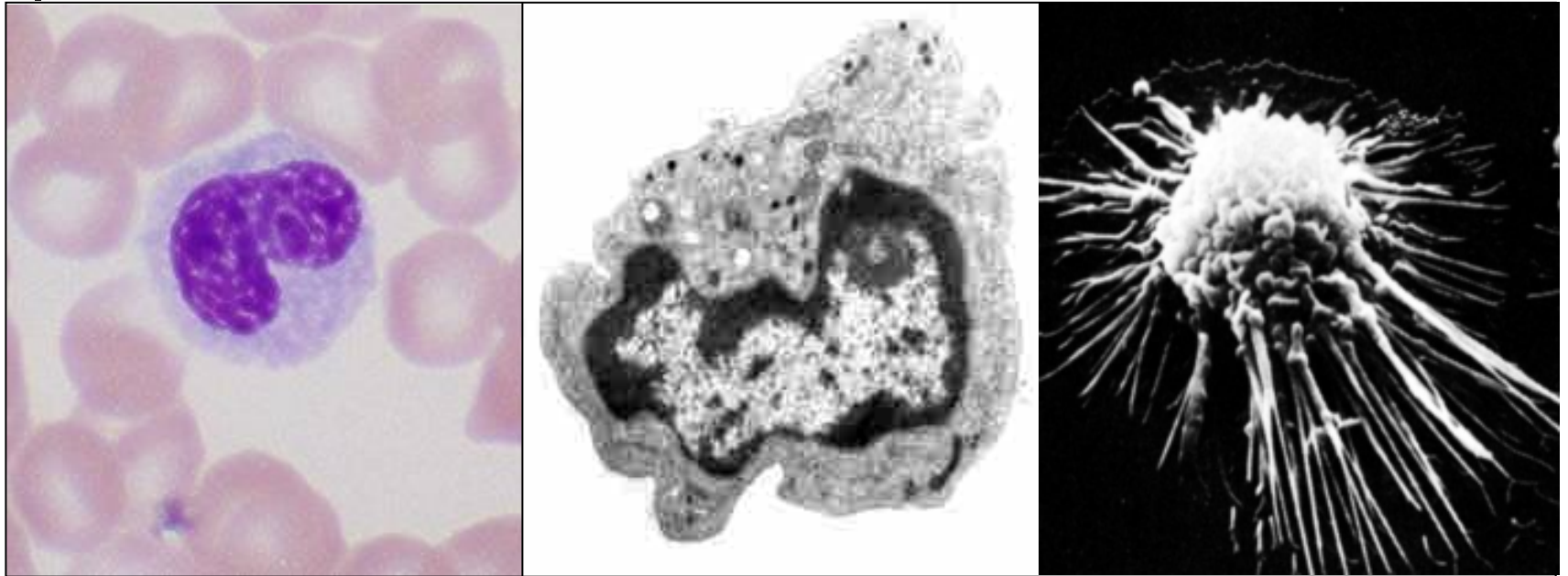
---

### 1、细胞来源与分化

骨髓髓样干细胞→前单核细胞→单核细胞  
→组织、器官→发育为巨噬细胞。

2、膜分子： MHC分子（I、II类）； CD14；  
CR； CKR； FC $\gamma$ R I、II、III；  
PRR；

# 单核巨噬细胞



单核细胞体积较大，蹄状核（左，普通光镜）。透射电镜显示其高尔基体发达、粒体丰富、胞浆颗粒明显（中）。扫描电镜显示腹腔巨噬细胞粘附于玻璃表面（右）。

## (二) 单核/巨噬细胞



扫描电镜显示，在感染早期，M $\phi$ 伸出长长的伪足去捕获细菌



## (二) 单核/巨噬细胞

---

### 生物学功能（第14章，固有免疫）

- 吞噬杀伤功能
- 分泌功能
- 加工处理提呈Ag，启动特异性免疫应答
- 不能活化初始T细胞，而仅能刺激已活化的T细胞或记忆性T细胞



### (三) B淋巴细胞:

- 既是体液免疫应答的执行细胞，又是专职APC
- B细胞提呈抗原，尤其**低浓度抗原**  
B细胞提呈抗原功能与mIg有关——浓集抗原，并使之内化。
- 再次应答过程中记忆性B细胞作为APC激活抗原特异性的Th细胞



## 附：抗原的摄取和提呈

---

- 1、摄取 (uptake)
- 2、处理 (processing)
- 3、呈递 (presentation)

# 抗原处理和提呈

## 1、摄取 (uptake)

### ➤ 巨噬细胞对抗原的摄取

- 吞噬(**phagocytosis**)：颗粒性抗原
- 吞饮(**pinocytosis**)：可溶性或极小颗粒性抗原
- 受体介导的内吞作用(**receptor-mediated endocytosis**)： **CR、Fc R**

# 抗原处理和提呈

## 1、摄取 (uptake)

➤ 树突状细胞(DC) 对抗原的摄取

(1) 巨胞饮 (macropinocytosis)

(2) 受体介导的内吞

(3) 吞噬

# 抗原处理和提呈

## 1、摄取 (uptake)

### ➤ B细胞对抗原的摄取

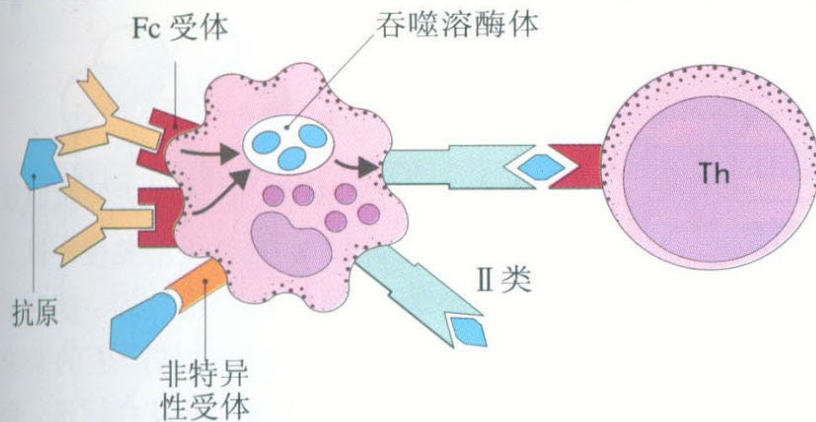
(1) 非特异性胞饮

(2) BCR介导的内吞

# 抗原递呈

1

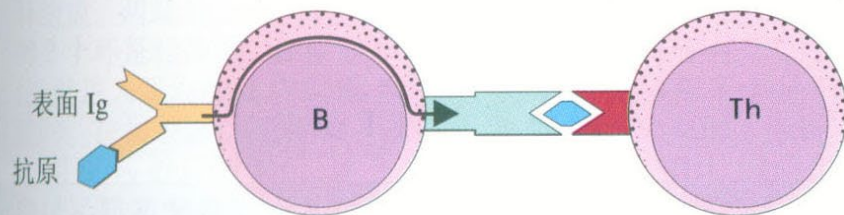
## 单核吞噬细胞



2

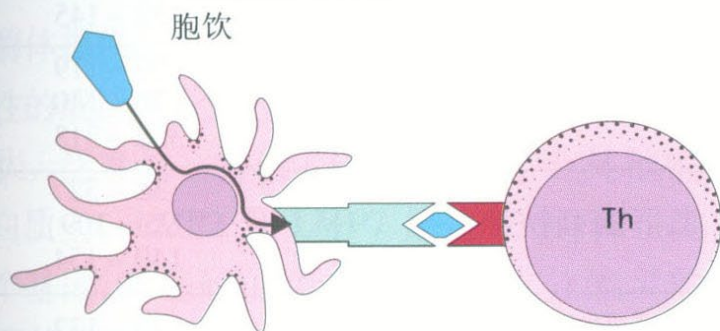
## B 细胞

特异性地摄取抗原



3

## 树突状细胞





## 第二节 抗原的处理和提呈

- **抗原处理(antigen processing)**

APC将抗原降解、加工处理成多肽片段，与MHC分子结合形成抗原肽-MHC复合物，表达于膜表面的过程。

- **抗原提呈 (antigen presentation)**

APC表面的抗原肽与MHC分子结合的复合物与T细胞表面的TCR结合为TCR-抗原肽-MHC三元体，从而活化T细胞的全过程。

## 第二节 抗原的处理和提呈

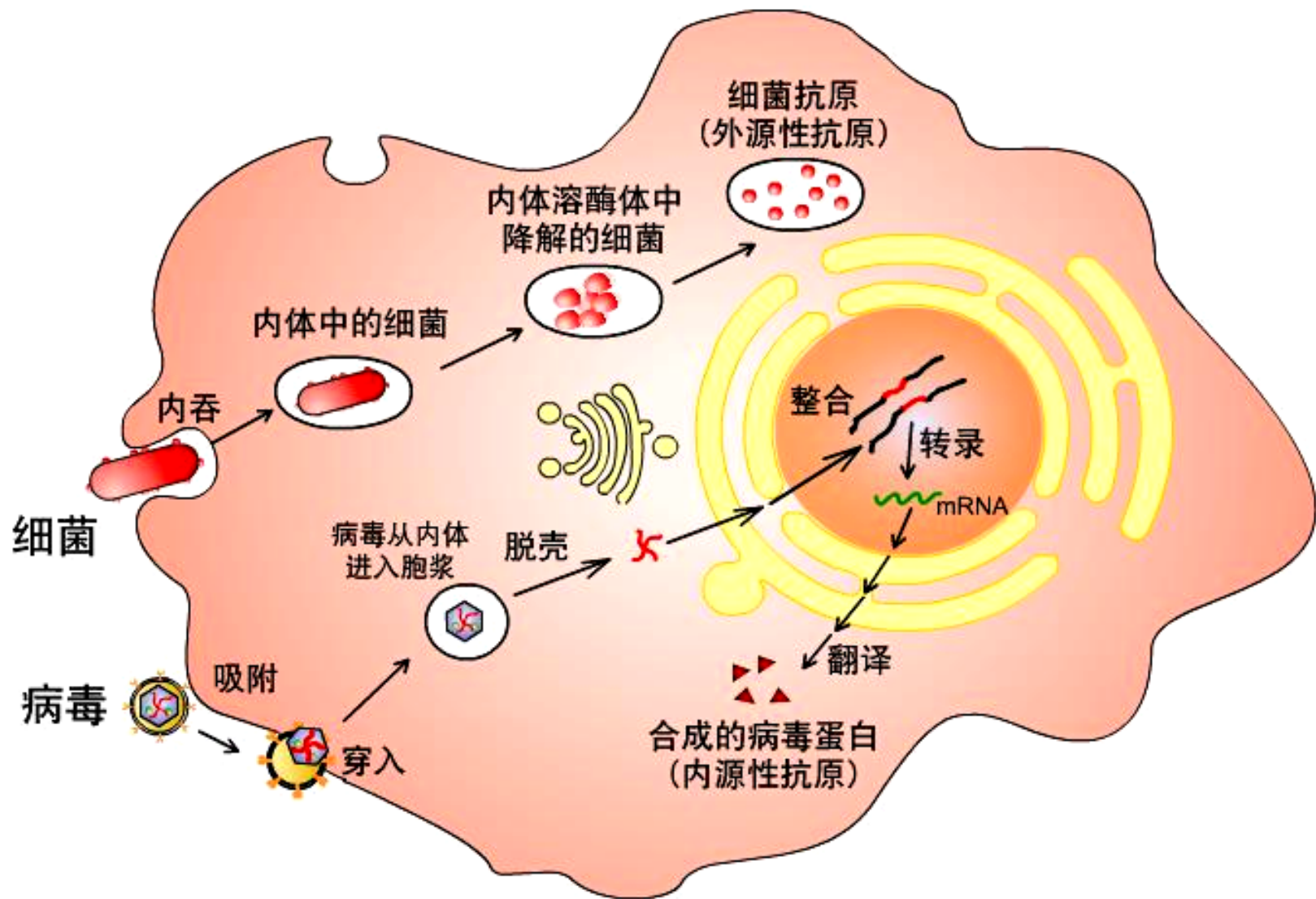
### ■ 抗原分类：

#### ■ 外源性抗原 (exogenous antigen)

来自APC外，需被摄入细胞内才能进行加工处理，以抗原肽 - **MHC II**类复合物形式表达于细胞表面，提呈给**CD4<sup>+</sup> T**细胞识别。

#### ■ 内源性抗原 (endogenous antigen)

由APC胞内合成，直接被APC加工处理，以抗原肽 - **MHC I**类分子复合物形式表达于细胞表面，提呈给**CD8<sup>+</sup> T**细胞识别



外源性抗原和内源性抗原的产生

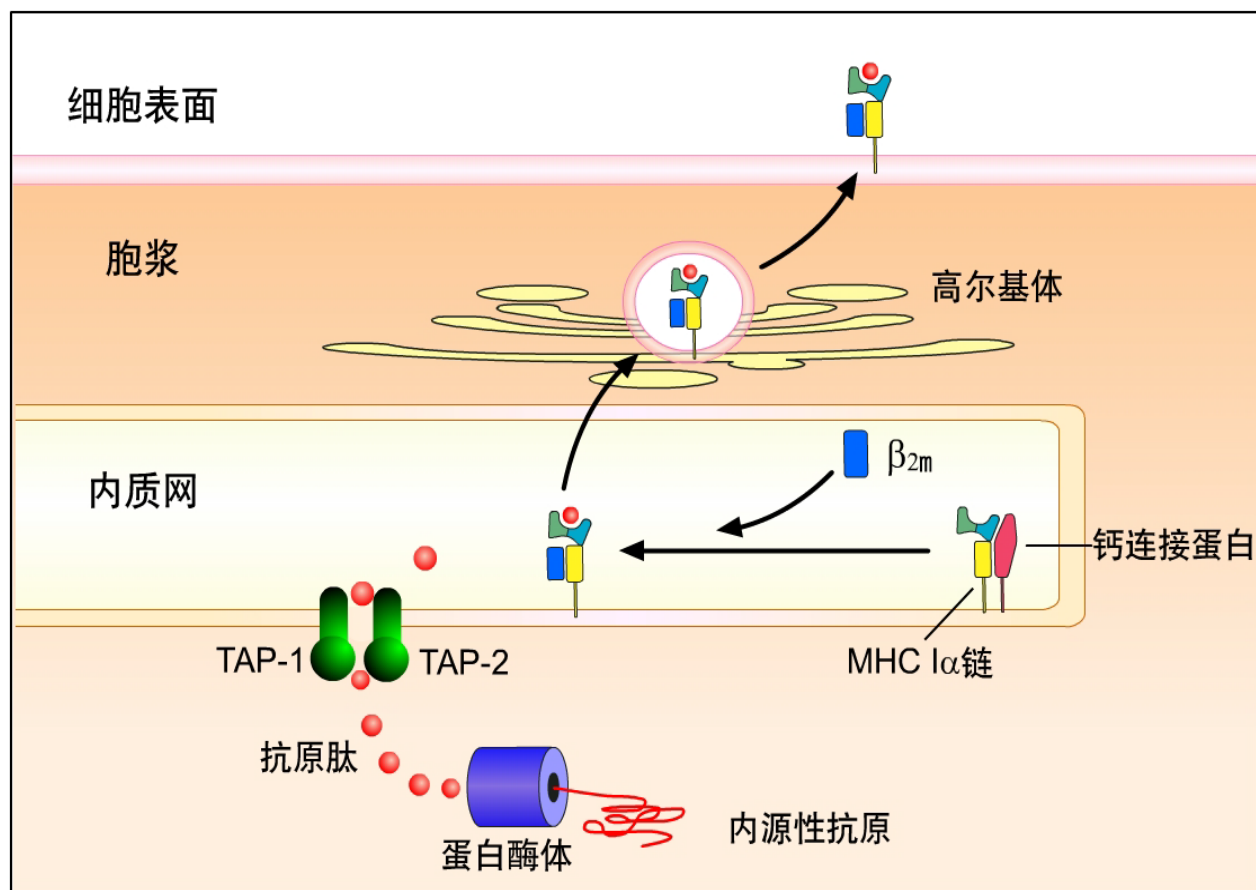
## 第二节 抗原的加工处理和提呈

APC通过四种途径进行抗原的加工、处理和提呈：

- MHC I类分子途径（内源性抗原提呈途径）
- MHC II类分子途径（外源性抗原提呈途径）
- 非经典的抗原提呈途径（MHC分子对抗原的交叉提呈）
- 脂类抗原的CD1分子提呈途径

# (一) MHC I类分子途径 (内源性抗原提呈途径)

- 1、加工、处理Ag
- 2、MHC I类分子的生成与组装
- 3、抗原肽的提呈



内源性抗原的加工及提呈过程

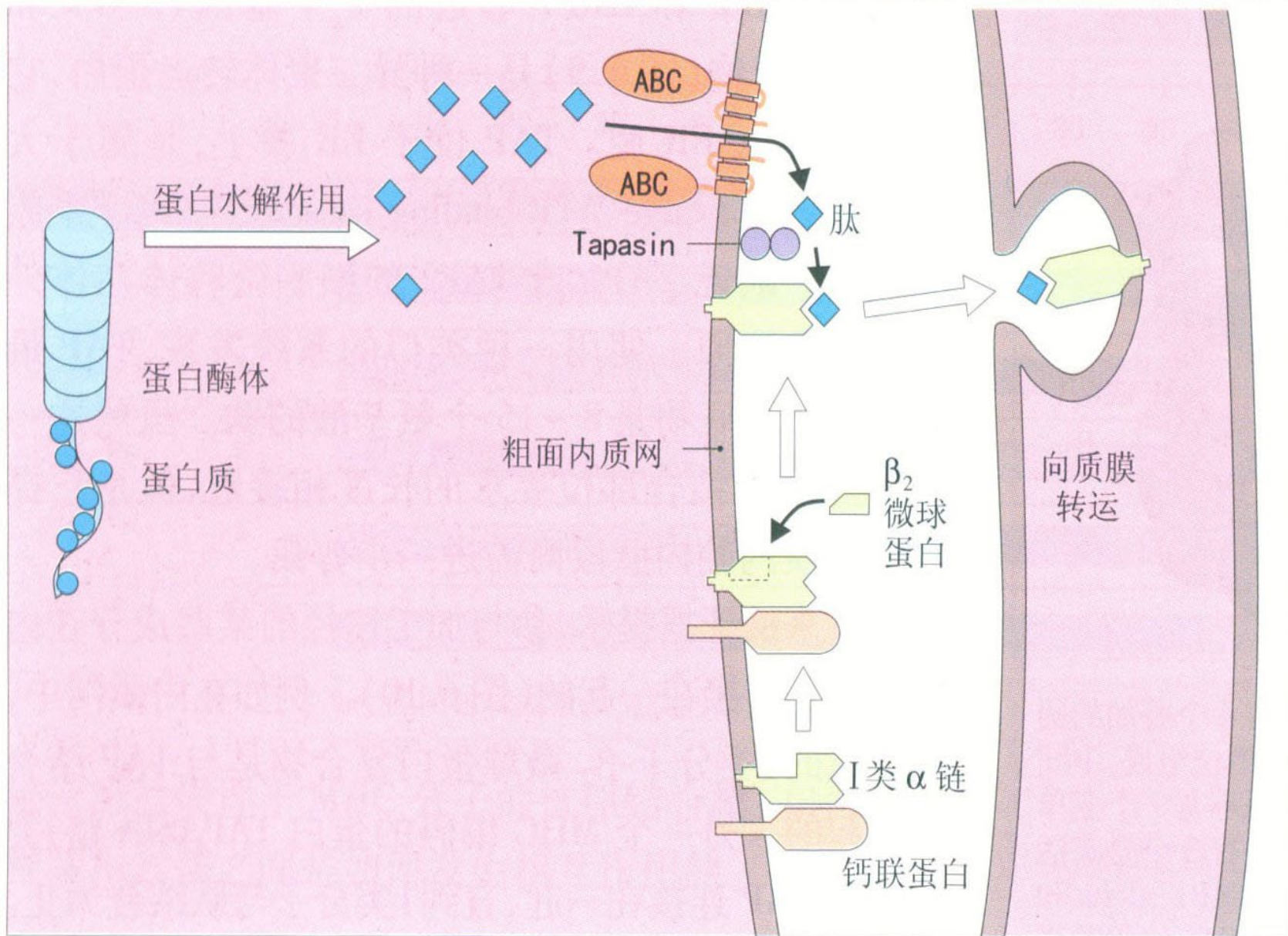


## MHC-I类分子途径小结

- **内源性**抗原经proteasome的加工、处理及TAP的转运。
- $\alpha$ -chain的形成、与 $\beta_2m$ 组装成**MHC-I**类分子。
- **Ag肽:MHC-I**复合物在**ER内**形成。
- 抗原肽 - **MHC I**类分子复合物形式表达于细胞表面，  
提呈给**CD8<sup>+</sup> T**细胞识别
- 所有有核细胞均具有通过**MHC I**类分子提呈Ag的能力

# 内源性肽与 MHC I 类抗原的装配

胞质溶胶途径 (MHC-I 途径)



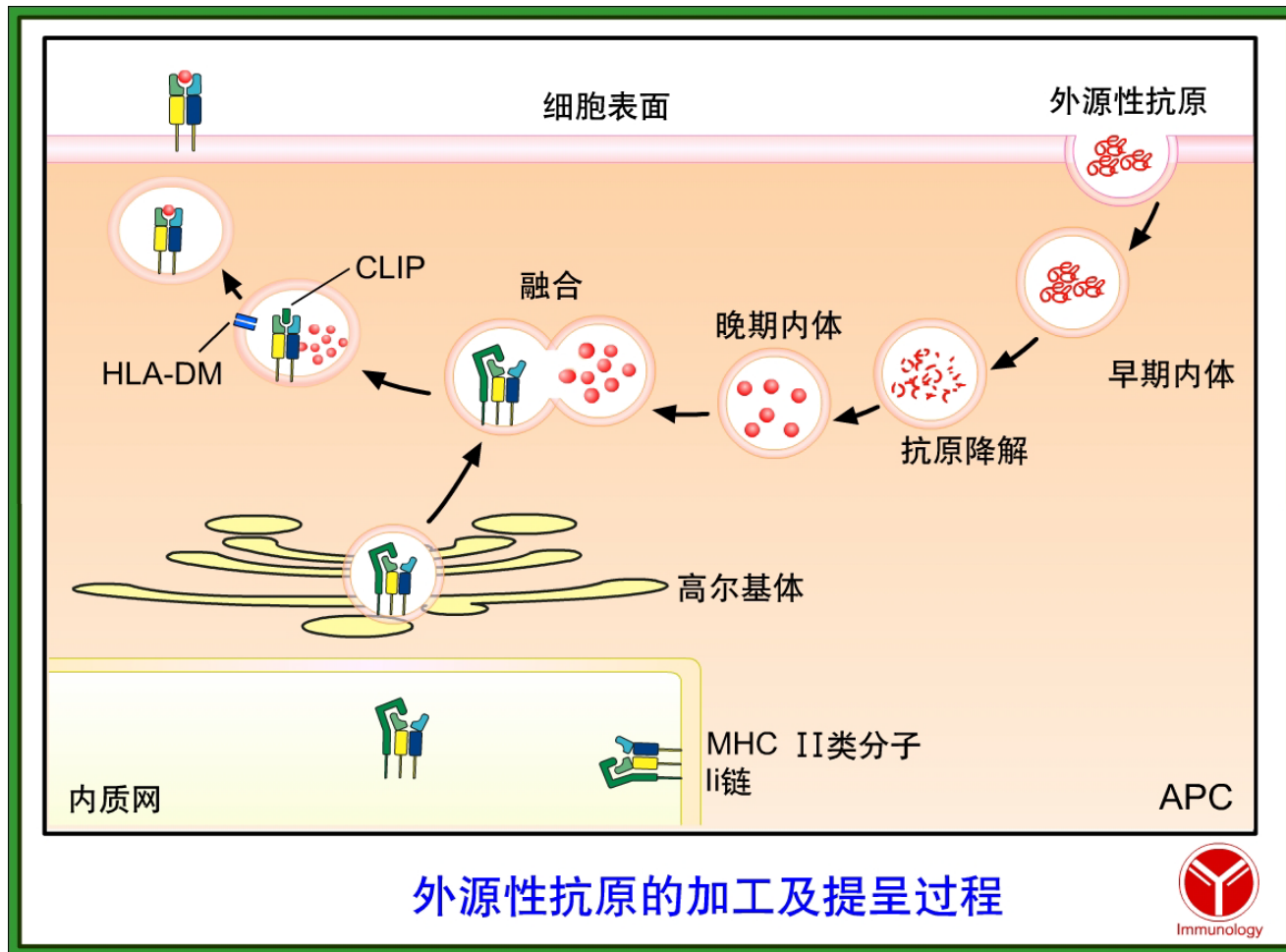
## (二) MHC II类分子途径 (外源性抗原提呈途径)

1、加工、处理  
Ag

2、MHC II类分子

的生成与转运

3、MHC II类分子  
的组装、抗  
原肽的递呈

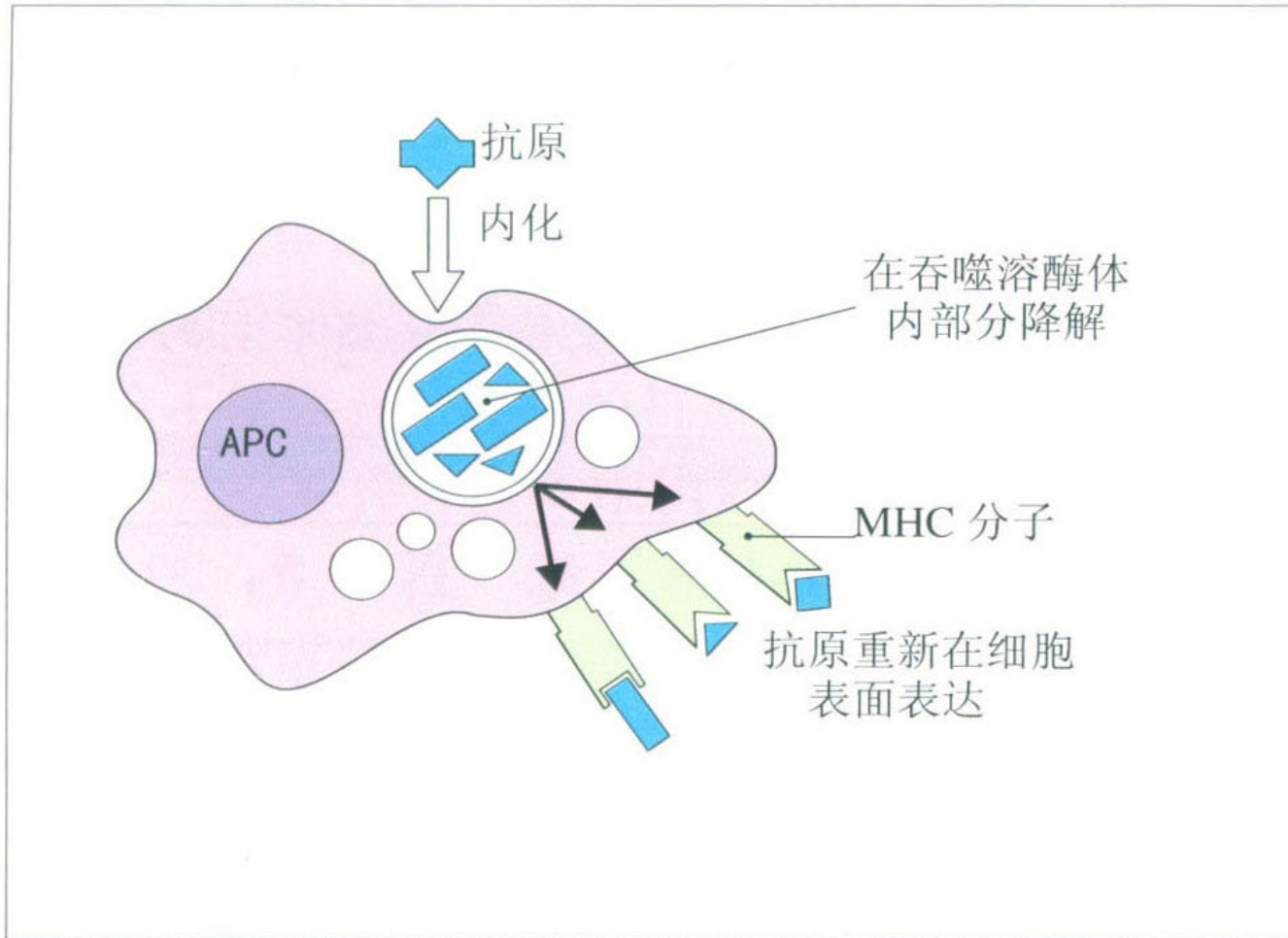




## MHC- II 类分子途径小结

---

- 外源性抗原经内体/溶酶体加工、处理。
- 有Ii, HLA-DM参与。
- Ag肽-MHC-II复合物在内体/MHC形成。
- 抗原肽 - MHC II类分子复合物形式表达于细胞表面，提呈给CD4<sup>+</sup> T细胞识别



溶酶体途径 (MHC-II 途径)

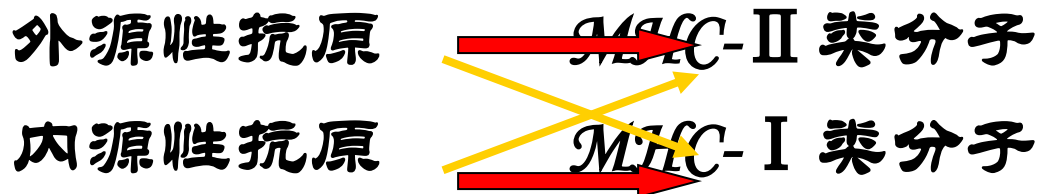
图 6.6 外源性抗原被 APC 内化后，在 T 细胞内特化的区室中被蛋白水解酶降解。抗原肽在空泡中与 MHC II 类分子结合，这些空泡在向细胞表面移动的途中与内体途径相交。

表 14-2 抗原处理的两条途径

	MHC I 类途径	MHC II 类途径
抗原的主要来源	<u>内源性抗原</u>	<u>外源性抗原</u>
降解抗原的酶结构	蛋白酶体	溶酶体
处理抗原的细胞	所有有核细胞	专职性抗原提呈细胞
抗原与 MHC 分子结合部位	内质网	溶酶体及内体
参与的 MHC 分子	<u>MHC I 类分子</u>	<u>MHC II 类分子</u>
提呈对象	<u>CD8<sup>+</sup> T 细胞(主要是 Tc)</u>	<u>CD4<sup>+</sup> T 细胞(主要是 Th)</u>

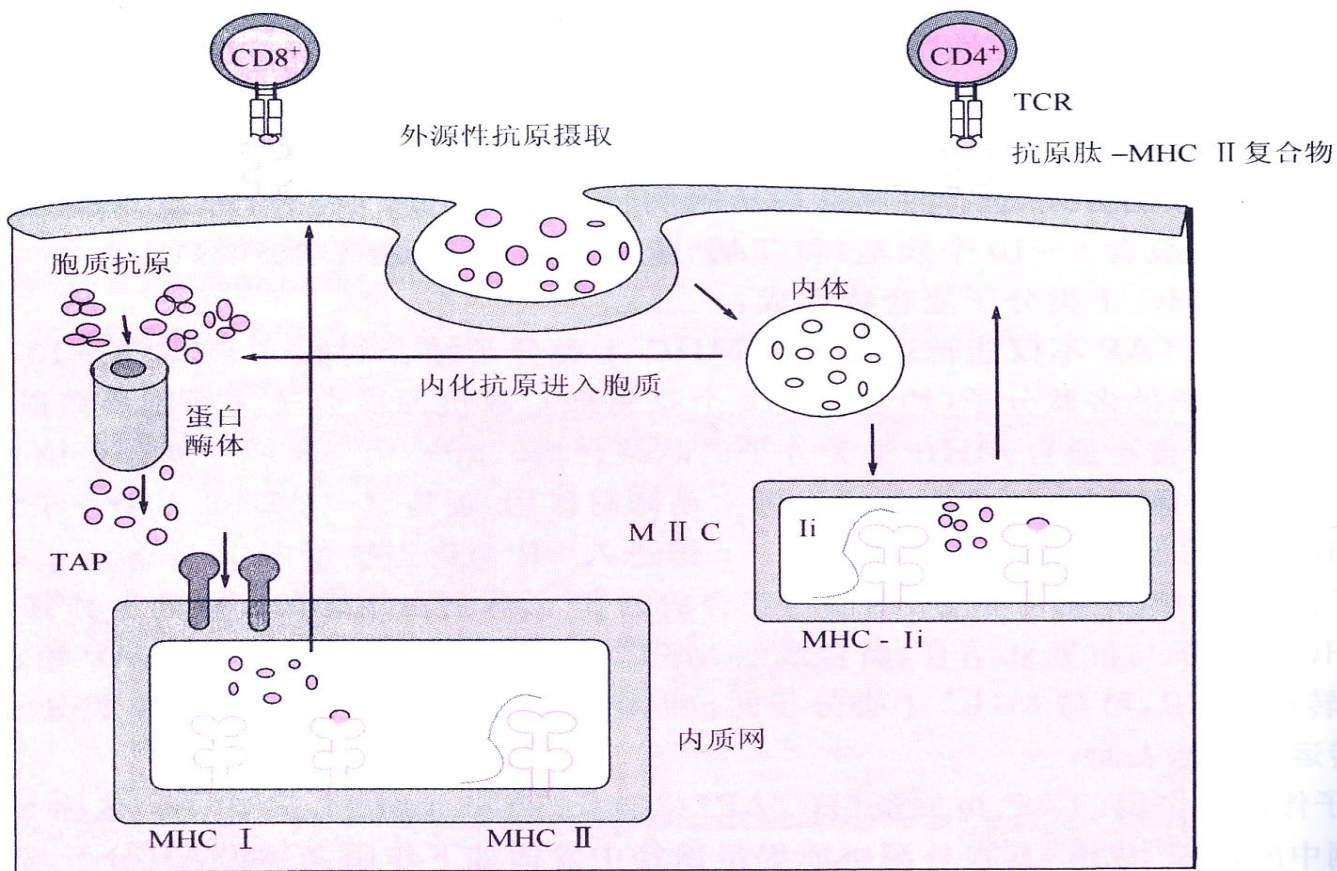
### (三) 非经典的抗原提呈途径 (MHC分子交叉提呈)

不是提呈的主要方式。



- 抗感染 (李斯特菌)。
- 抗肿瘤 (DC被病毒感染后, MHC-I合成减少。此时  
HSP-肿瘤抗原、抗原抗体复合物、凋亡和  
坏死细胞被再摄入交叉提呈活化CTL)。
- 自身耐受 (自身抗原交叉提呈维持外周耐受,  
如mHA在胸腺交叉提呈诱导CTL耐受)。

### (三) 非经典的抗原提呈途径 (MHC分子交叉提呈)



## (四) 脂类抗原的CD1分子提呈途径

CD1<sup>+</sup> APC → 内化 → 早期内体 → MII C(酸性) →

形成CD1-脂类 → CD1限制性T细胞 (CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>/  
某些CD8<sup>+</sup>/NKT/  $\gamma$   $\delta$  T)

- 抗分枝杆菌感染的关键 (CD1b-结核霉菌酸、麻风脂质LAM)
- 脂质抗原疫苗优势 (CD1无多态性)
- CD1d复合物可激活NK1.1<sup>+</sup>T产生IL-4, 诱导Th2细胞,参与免疫调节。

