



第三章 免疫球蛋白和抗体

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 是指具有抗体活性和/或化学结构与抗体相似的球蛋白, 在血清中主要以 γ 球蛋白的形式存在。免疫球蛋白有分泌型和膜型两种类型: 前者主要存在于血液和组织液中, 具有多种生物学功能; 后者作为抗原识别受体表达于B细胞膜表面, 称为膜表面免疫球蛋白 (membrane immunoglobulin, mIg)。

抗体 (antibody, Ab) 是 B 细胞识别抗原后增殖分化为浆细胞所产生的一类球蛋白, 存在于体液中。抗体具有免疫功能, 是介导体液免疫的重要效应分子。他们能与相应抗原 (如病原体) 特异性结合, 在其他免疫分子和细胞参与下产生免疫效应。

第一节 免疫球蛋白的结构

一、免疫球蛋白的基本结构

免疫球蛋白的基本结构 (即 Ig 单体) 是由两条相同的重链 (heavy chain, H 链) 和两条相同的轻链 (light chain, L 链) 通过链间二硫键连接组成的一个四肽链分子。免疫球蛋白分子 (以 IgG 为例) 基本结构及功能区组成如图 3-1 所示。

(一) 重链和轻链

免疫球蛋白重链 (H) 分子量约为 50 ~ 75kD, 由 450 ~ 550 个氨基酸残基组成。根据免疫球蛋白重链结构和抗原性的不同, 可将其分为五类, 即 μ 、 γ 、 α 、 δ 和 ϵ 链; 它们与轻链组成的 Ig 分别称为 IgM、IgG、IgA、IgD 和 IgE。

免疫球蛋白轻链 (L) 分子量约 25kD, 由 214 个氨基酸残基组成。根据轻链结构和抗原性的不同, 可将免疫球蛋白 (Ig) 分为 κ 和 λ 两型。一个天然 Ig 分子上两条轻链的型别总是相同的。

(二) 可变区与恒定区

免疫球蛋白重链 (H) 近氨基端 (N 端) 1/4 或 1/5 区段内和轻链 (L) 近 N 端 1/2 区段内, 约 110 个氨基酸残基的组成和排列顺序多变, 称为可变区 (variable region, V 区); 其余近羧基端 (C 端) 的氨基酸残基组成和排列顺序相对稳定, 称为恒定区 (constant region, C 区)。

重链 / 轻链可变区肽链通过链内二硫键连接折叠, 形成一个球状结构域, 又称功能区 (domain); 重链 / 轻链可变区结构域 (功能区) 以 VH/VL 表示。重链 / 轻链恒定区肽链通过链内二硫键连接折叠, 可形成以下数目不等的几个球状结构域 / 功能区: ① γ 、 α 和 δ 重链恒定区内形成三个功能区, 分别以 CH1、CH2 和 CH3 表示; ② μ 和 ϵ 重链恒定区内有四个功能区, 即多一个 CH4; ③ 轻链恒定区内只有一个功能区, 即 CL。

1. 超变区和骨架区: 重链和轻链可变区结构域中, 三个特定区段内的氨基酸组成和排列顺序有更大的变异性, 这些区段称为超变区 (hypervariable region, HVR), 分别以 HVR1、HVR2 和 HVR3 表示。这三个高变区分别位于轻链可变区内第 24 ~ 34、50 ~ 56、87 ~ 97 位氨基酸和重链可变区内第 31 ~ 35、50 ~ 65、95 ~ 102 位氨基酸的区域内。可变区中超变区之外的氨基酸组成和排列顺序变化小, 称为骨架区 (framework region, FR), VH 和 VL 内各有四个骨架区,

分别用 FR1、FR2、FR3 和 FR4 表示。

重链/轻链可变区结构域内三个超变区共同组成Ig的抗原结合部位 (antigen-binding site), 该部位能与相应抗原决定基互补结合, 因此超变区又被称为互补决定区 (complementarity-determining region, CDR), 分别用 CDR1、CDR2 和 CDR3 表示。不同抗体的 CDR 序列不同, 并因此决定了抗体的特异性。

2. 铰链区: Ig 铰链区 (hinge region) 位于 CH1 与 CH2 功能区之间, 该区富含脯氨酸, 易伸展弯曲, 可改变Ig构型, 使其适合与抗原分子表面不同距离的抗原表位, 或能同时与两个抗原分子表面相应的抗原表位结合。此外, 铰链区对木瓜蛋白酶和胃蛋白酶敏感, 经酶水解处理后, 可使 Ig 从该区断裂为几个不同的片段。五类 Ig 中, IgG、IgA 和 IgD 重链 CH1 与 CH2 之间有铰链区, IgM 和 IgE 重链无铰链区。

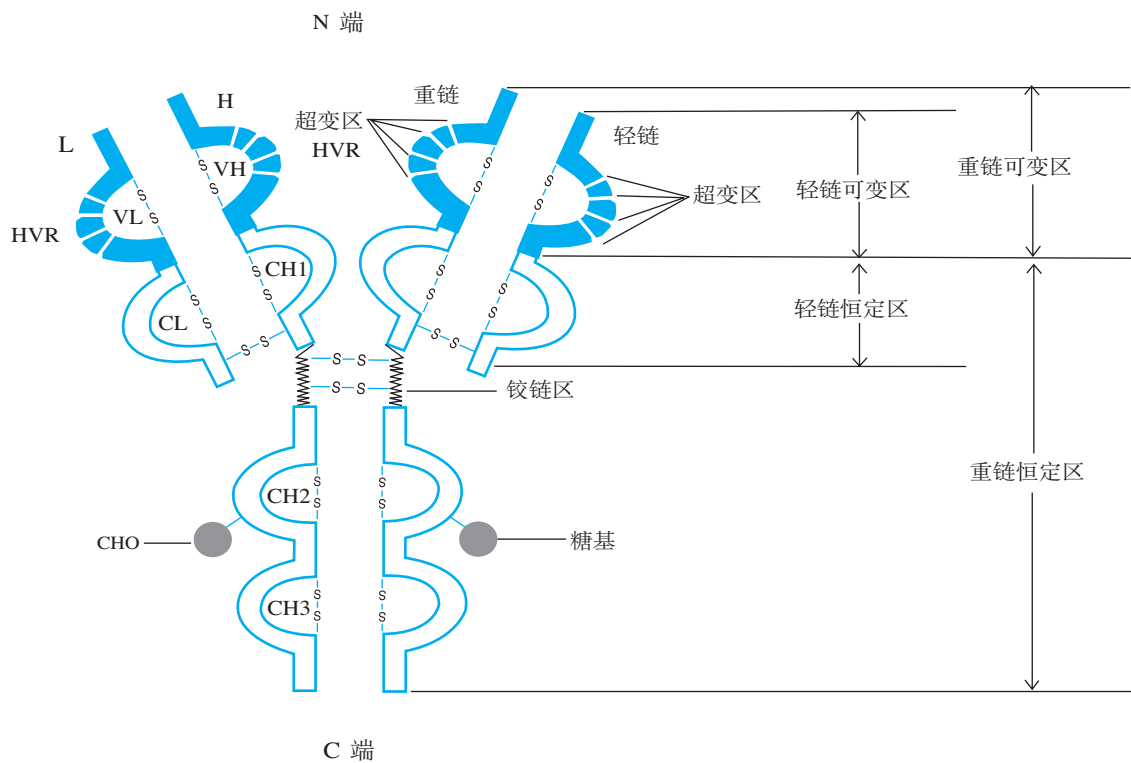


图3-1 免疫球蛋白 (IgG) 分子基本结构及功能区示意图

二、免疫球蛋白的功能区及其主要功能

如前所述, 免疫球蛋白分子的重链和轻链可折叠为几个球状结构域, 又称功能区。这些功能区虽然功能不同, 但其二级结构相似, 均具有典型的“三明治”立体结构, 即由几条多肽链折叠形成的两个反向平行的 β 片层 (anti-parallel β sheet), 通过二者间一个链内二硫键的垂直连接, 形成“ β 桶状” (β barrel) 结构。免疫球蛋白轻链可变区和恒定区结构如图 3-2 所示。

Ig 轻链有 VL 和 CL 两个功能区; IgG、IgA 和 IgD 的重链有 VH、CH1、CH2 和 CH3 四

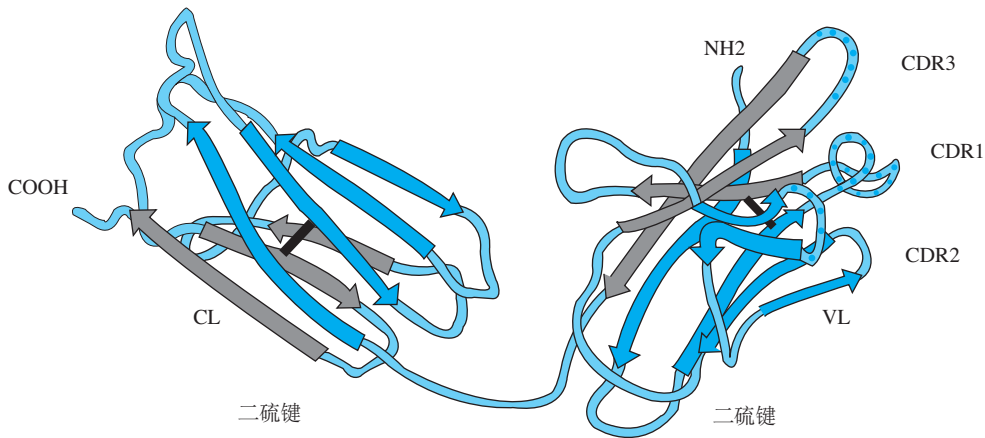


图3-2 免疫球蛋白轻链可变区和恒定区结构示意图

个功能区；IgM 和 IgE 的重链有五个功能区，即多一个 CH4 功能区。各功能区的主要作用如下：① VH 和 VL 能特异结合抗原，其中 HVR (CDR) 是与抗原表位互补结合的部位；② CH 和 CL 具有 Ig 同种异型遗传标志；③ IgG 的 CH2 和 IgM 的 CH3 具有补体 C1q 结合位点，可参与补体经典途径的激活；④ IgG 的 CH2 可介导 IgG 通过胎盘；⑤ IgG 的 CH3、IgE 的 CH2 和 CH3 能与多种免疫细胞表面相应受体结合，并由此介导免疫细胞产生不同的生物学效应。

三、J 链和分泌片

J 链 (joining chain) 是一条富含半胱氨酸的多肽链，由浆细胞合成，其主要功能是将单体 Ig 分子连接成为多聚体。IgG、IgD、IgE 和血清型 IgA 为单体分子，不含 J 链；血液中 IgM 是由 IgM 单体分子通过二硫键和 J 链连接组成的五聚体；分泌型 IgA (secretory IgA, SIgA) 为 IgA 二聚体，由 J 链连接，并与分泌片共价结合。

分泌片 (secretory piece, SP) 又称分泌成分 (secretory component, SC) 是一种含糖的肽链，由黏膜上皮细胞合成分泌，是分泌型 IgA 的一个重要组成部分。分泌片的主要生物学作用是：① 通过与 IgA 二聚体结合，介导 SIgA 从黏膜下转运至黏膜表面；② 保护 SIgA 铰链区，使其不被蛋白酶水解。

四、免疫球蛋白的水解片段

(一) 木瓜蛋白酶水解片段

如图 3-3 所示：木瓜蛋白酶水解 IgG，可将其重链于铰链区链间二硫键近氨基端 (N 端) 处断裂，获得三个片段：即两个完全相同的抗原结合片段 (fragment antigen binding, Fab) 和一个可结晶片段 (fragment crystallizable, Fc)。每个 Fab 段由一条完整的轻链和部分重链 (VH 和 CH1) 组成。该片段具有单价抗体活性，只能与一个相应的抗原表位结合，因此他们与相应抗原结合后不能形成大分子免疫复合物。Fc 段主要由 IgG 的 CH2 和 CH3 功能区组成，是 IgG 分子与相应免疫效应细胞 (表达 IgG Fc 受体) 结合相互作用的部位。此外，IgG 同种型抗原表位主要存在于 Fc 段，用人 IgG 免疫动物可获得针对人 IgG Fc 段的抗体，此类抗体为抗 Ig 同种型抗体，又称第二抗体。

(二) 胃蛋白酶水解片段

如图3-3所示，用胃蛋白酶水解IgG，可将其重链于铰链区链间二硫键近羧基端（C端）处断裂，获得一个大分子片段和若干小分子片段。大分子片段是由铰链区链间二硫键连接的两个 Fab 片段组成，故称 $F(ab')_2$ 片段。该片段具有双价抗体活性，与相应抗原结合后可形成大分子复合物，发生凝集或沉淀反应。小分子片段称 pFc' ，无生物学活性。根据上述酶解特性，用胃蛋白酶水解破伤风抗毒素等抗体制剂，可大大减少临床使用时可能引起的超敏反应。

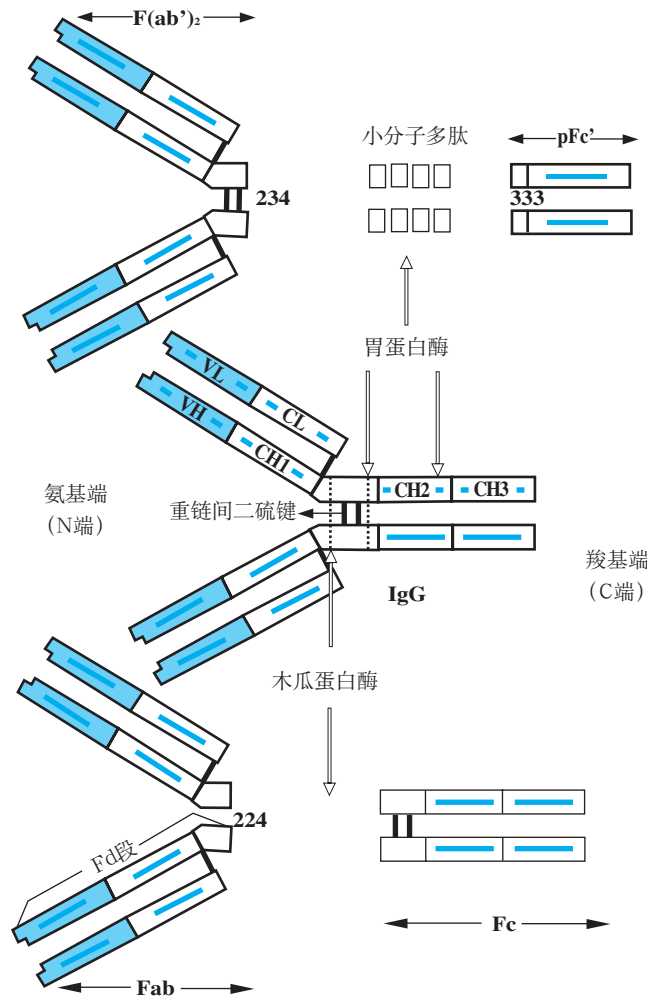


图3-3 免疫球蛋白 (IgG) 酶解片段示意图

第二节 免疫球蛋白的血清型

免疫球蛋白具有抗体活性，能与相应抗原表位特异性结合，产生一系列生物学效应；但其本身对异种动物、同种异体或自身体内某些B细胞来说又是一种抗原性物质，能够刺激机体产生相应的抗体，即抗抗体。利用此种抗体检测分析免疫球蛋白的抗原表位，可将其分为同种型、同种异型和独特型三种血清型（图3-4）。

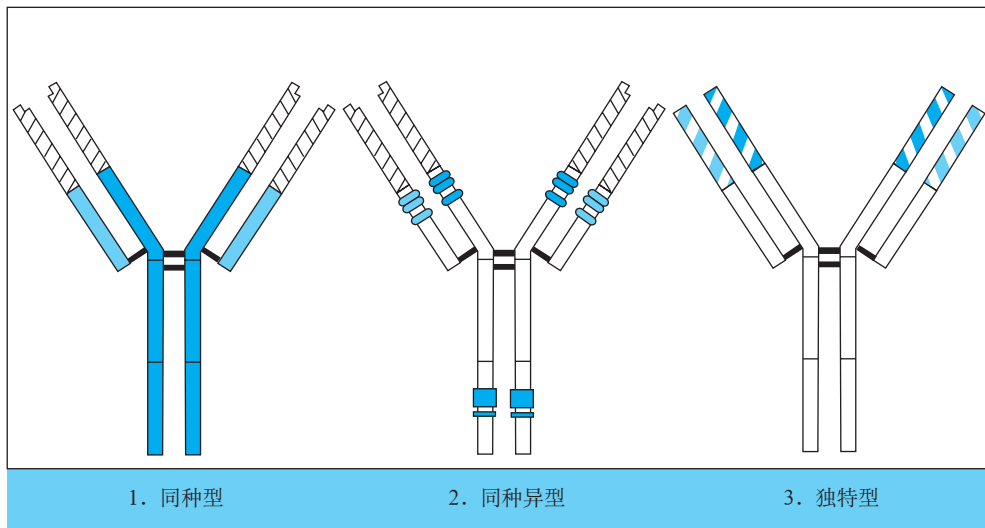


图3-4 免疫球蛋白的血清型

一、同种型

同种型 (isotype) 是指同一种属所有个体的免疫球蛋白 (Ig) 分子共有的抗原特异性标志。Ig同种型抗原特异性因种属不同而异, 为种属型标志。同种型抗原决定基 (表位) 存在于Ig恒定区内 (图3-4), 根据Ig重链或轻链恒定区肽链抗原特异性 (即同种型抗原表位) 的不同, 可将Ig分为若干类、亚类、型和亚型。

(一) 类和亚类

1. 类: 根据Ig重链恒定区肽链抗原特异性的不同, 可将人免疫球蛋白分为IgG、IgA、IgM、IgD和IgE五类。这五类免疫球蛋白的重链分别以希腊字母 γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ 链表示。这些重链间恒定区内的氨基酸组成约有60%的不同, 其含糖量也存在明显差异。

2. 亚类: 同一类免疫球蛋白, 因其重链恒定区内肽链抗原特异性仍有某些差异, 又可分为若干亚类。目前已经发现IgG有四个亚类即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4; IgA有IgA1和IgA2两个亚类。IgD和IgE尚未发现亚类。上述Ig各亚类间恒定区内的氨基酸组成约有10%的差异, 其二硫键的数目和位置也不相同。

(二) 型和亚型

1. 型: 各类免疫球蛋白根据轻链恒定区肽链抗原特异性的不同, 可分为 κ 和 λ 两型。每个Ig分子中的两条轻链都是相同的, 在一个Ig单体分子内不可能同时出现 κ 和 λ 型两种轻链。

2. 亚型: λ 型轻链恒定区内氨基酸仍存在微小差异, 因此又可将其分为 $\lambda 1$ 、 $\lambda 2$ 、 $\lambda 3$ 和 $\lambda 4$ 四个亚型。

二、同种异型

同种异型 (allotype) 是指同一种属不同个体间, 同一类型Ig分子所具有的不同的抗原特异性标志。同种异型为个体型标志, 又称同种异型遗传标志, 其产生是由于Ig重链或轻链恒定区内一个或数个氨基酸残基出现差异所致 (图3-4)。

目前仅在IgG、IgA重链恒定区和 κ 型轻链恒定区中发现有同种异型标志。IgG (γ 链) 的