

免疫生物化学

68899

免疫生物化学

〔日〕尾上 薰 等著

陈 仁 时常仁 王文余 译

人 民 卫 生 出 版 社

免疫の生化学

(新免疫学叢書 5)

尾上 薫	谷内 昭
河合 忠	金 衡仁
井上公蔵	藤井節郎
新延道夫	宇高奎二
大沢仲昭	寺尾允男
奥田 稔	宮本昭正
執 筆	

医学書院 1980

免疫生物化学

陈 仁 等译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7.5印张 164千字
1983年6月第1版 1983年6月第1次印刷

序

当前，正在从各种角度来探讨“免疫”。本卷是综合介绍有关生物化学方面的研究内容。

抗体在免疫中扮演着重要角色。不仅从分子水平探讨抗体的结构和功能，还要对抗体分子进行解剖分析，甚至可以说达到局部解剖的程度。已经能分析抗体分子上抗原结合部位的微细结构；这种分析能更好地解释实验结果。对免疫的配角——补体的研究情况也是如此。

从生物化学角度探讨机体与免疫的关系，与免疫形成或免疫反应有关的物质，就不仅限于抗体和补体。免疫的主角——淋巴细胞释放的淋巴因子已于第6卷*中述及。抗原侵入已经形成免疫的个体，聚集于免疫反应部位的白细胞系细胞以及渗出的体液成分，多可随免疫反应而活化。参与凝血系统的各种因素，表面上看似与免疫无关，但也发生活化，构成局部炎症反应的一环，扩大或调节免疫反应。同样，白细胞释放的因子与细胞膜上的各种受体结合而启动细胞酶，再进一步释放各种因子。

血管通透性因子在使细胞成分聚集于发生免疫反应的过程中起着一定作用。这种因子是怎样产生、怎样增强血管通透性的，对这些问题进行生物化学的探讨，也是必不可少的。

免疫的形成与各种内分泌腺有关，其中最引人注意的是

* 本套“新免疫学丛书”共8卷，其中第6卷是“淋巴因子”，除第5卷外均未汉译——译者注

胸腺。胸腺是T淋巴细胞成熟的基地，胸腺分泌何种激素呢，这当然又要对胸腺予以生物化学的剖析。抗原和促分裂素可使淋巴细胞分裂，书中对引起分裂的机制也进行了生物化学探讨。

对免疫的形成以及形成之后发生的各种反应，今后将越来越多地从生物化学角度加以探讨。本卷由第一线的研究者介绍了作为其开始部分的新见解。作为编者之一，仅向辛勤执笔的各位作者致以谢意，同时期望本卷能成为各位读者研究的开端。

松橋 直

1980年4月

(陈 仁译)

目 录

第 1 章 免疫球蛋白的结构与功能	1
A. 抗体蛋白的分子结构	2
B. 组成多肽链的氨基酸排列	5
1. 可变区和稳定区	5
2. 氨基酸排列的相同区	8
3. 可变区的互补性决定残基群与框架残基群	9
4. 可变区亚组	10
5. 同种异型	11
6. 免疫球蛋白多肽链的基因	13
C. 抗体分子的立体结构	15
D. 个体基因型	18
E. 免疫球蛋白的生物活性	20
1. 免疫球蛋白的类别	20
2. 与抗原的特异反应	23
3. 抗体的价(结合价)与复合物形成	24
4. 免疫球蛋白的稳定区结构和生物活性	25
第 2 章 分泌型 IgA	34
A. SIgA 的结构和组成成分	34
1. SIgA 的结构	34
2. 亚类, 同种异型及其性状	35
3. SC	37
4. J 链	38
5. SIgA 组成成分的分离方法	38
B. 免疫生物化学	40

1. 抗 SIgA 血清的反应性	40
2. 抗SC血清的反应性	40
3. 抗J链血清	41
4. SC和IgA的结合	42
5. SIgA的免疫化学定量法	43
C. SIgA的产生和分泌	43
1. 各种体液中的SIgA	43
2. 粘膜下的IgA产生细胞	45
3. SIgA的分泌	46
4. IgA产生细胞的分化和调节机制	49
D. SIgA的抗体活性和生物学意义	51
1. 作为抗体的特征	51
2. 抗细菌抗体	51
3. 抗病毒抗体活性	52
4. 抗大分子物质的抗体活性	52
5. 自身抗体活性	53
第3章 β_2-微球蛋白	59
A. β_2 -微球蛋白的结构	59
B. β_2 -微球蛋白与各种免疫球蛋白结构上的相似性	61
C. β_2 -微球蛋白和HLA	64
D. β_2 -微球蛋白的产生	65
E. β_2 -微球蛋白的功能	66
1. 抗 β_2 -微球蛋白抗体的促分裂效应	67
2. 抗 β_2 -微球蛋白抑制各种促分裂素刺激的作用	67
3. 对MLC反应的抑制作用	67
4. 对E, EA及EAC玫瑰花形成试验的影响	68
第4章 补体的激活途径——以替代途径为	

中心	72
A. 补体系统	72
B. 经典途径	78
C. 替代途径	79
D. 膜损伤阶段	85
第 5 章 凝血系统、激肽系统和免疫	89
A. 凝血系统	90
1. 凝血酶原的活化	92
2. 纤维蛋白原向纤维蛋白转化	94
B. 激肽释放酶-激肽系统	95
C. 凝血系统和补体系统的关系	99
第 6 章 血管通透性因子	106
A. 结合抗原抗体反应探讨炎症反应局部 的血管通透性	112
1. 炎症的血管通透性亢进和渗出	112
2. 血管通透性强度的定量测定法	114
3. 变态反应性皮肤反应局部的血管通透	116
B. 抗原抗体反应活化的天然介质——血 管通透性因子	130
1. 来自体液的血管通透性因子	130
2. 细胞来源的血管通透性因子	136
3. 皮肤组织来源的血管通透性因子	140
C. 以透过染料作为血管通透性亢进指标 的生物学意义及其应用	143
1. PCA 反应的血管通透	143
2. Arthus 反应的血管通透	143
3. 结核菌素反应的血管通透	144
第 7 章 胸腺激素	149

A. 胸腺激素的存在	151
B. 胸腺激素的生物化学	154
1. 胸腺素	157
2. 血清胸腺因子	162
3. 胸腺增生素Ⅰ	164
4. 胸腺体液因子	164
C. 胸腺激素的内分泌学评价	164
D. 胸腺激素的临床	168
第8章 淋巴细胞的活化机制	175
A. 何种物质引起淋巴细胞的活化	175
B. 淋巴细胞膜上的促分裂素受体	180
C. 促分裂素所致生化学变化	182
D. 淋巴细胞活化所需要的其他因素	189
1. 植物凝集素的糖结合价与淋巴细胞活化	189
2. 促分裂素与淋巴细胞的接触时间	191
3. 辅助细胞的参与	193
第9章 组织胺释放——变态反应化学介质的释放	196
A. 是分泌还是释放	197
B. 分泌的激发	199
1. 免疫球蛋白的类别	199
2. 靶细胞	200
3. IgE 受体	200
C. AIMR 的细胞内机制	203
1. 钙闸的启开	203
2. 细胞膜酶的激活	204
3. 细胞内的反应系统	206
D. AIMR的调节	210

E. 介质释放剂	212
第10章 环核苷酸和变态反应	220
A. 对抗体产生的影响	222
B. 对化学介质释放的影响	223
1. 化学介质的释放	223
2. 环核苷酸的参与	223
3. 药物的影响	224
4. 小结	225
C. 与变态反应性疾病的关系	225
D. 其他药物	229

第 1 章 免疫球蛋白的 结构与功能

在脊椎动物，对于异质性生物细胞或生物所产生的各种物质——抗原的侵入，具备有以高度特异性把它同自身成分区别开来，并加以排除的独特机构，即免疫应答系统。

机体对抗原侵入的免疫应答可分为两个反应时相。第一个时相是由于抗原刺激，使担当免疫功能的各种淋巴细胞（分成T细胞和B细胞）出现增生、分化的时期。在此时期，仅限于诱导对侵入抗原能起反应的具有特异性的淋巴细胞系的扩大和功能分化。第二时相为已经增生、分化的T、B淋巴细胞群对抗原发生作用的时期。前者是抗原作用于免疫系统的时期，从机体方面来说是免疫系统的动员期。与此相反，后者是已被动员的免疫系统作用于抗原的时期，可看作是机体反应的效应期或攻击期。

在免疫反应系统的效应期，已经分化的T细胞，由它本身和抗原特异地结合，直接攻击抗原；或因接触的刺激，释放出非特异性作用因子而间接攻击抗原。与此相反，从B细胞分化出来的浆细胞，不是直接结合于抗原而发挥作用，而是合成、分泌能同抗原发生特异性结合的活性蛋白，通过此蛋白分子即抗体作用于抗原。

血清中的防御因子——抗体的发现，应归于早年北里、Behring 所进行的抗毒素被动免疫的实验。其后，Landsteiner 证明了抗体的特异性，Heiderberger 建立了抗体的定量

法, Kabat 确认了抗体蛋白, 从而奠定了抗体的分子基础。

在这个基础上, 抗体的研究从 1950 年代后半起, 以 Porter⁽⁵⁾、Edecmann⁽⁶⁾ 的研究工作为前奏进入新的时期, 到了 1960 年代才大体上对其化学结构和活性的梗概, 有所了解。进入 1970 年代, 抗体的结构包括抗体的立体结构已经了解得非常详细了。再加上在这一时期中, 由于以免疫细胞的功能为中心的研究工作所取得的进展, 对机体反应系统——免疫应答系统的理解迅速深化。与此同时, 抗体的研究工作也和免疫的生物学背景密切地结合起来, 进入一个新时期: 把抗体基因群的分析、在机体内丰富多彩的作用用分子水平的解析、抗体蛋白的进化与遗传问题等等, 在生物化学的研究成果的基础上加以说明为目标。

A. 抗体蛋白的分子结构

抗体蛋白分为下述的几类和亚类。严格讲来, 就是在一个亚类中, 抗体的结构也不完全一样, 由于部分结构上的差异产生不同的特异性, 也可见到遗传的结构变化, 即所谓的同种异型 (allotype)。然而将分子结构从宏观的角度来看, 则所有的抗体都具有类似的基本结构, 以此为基础, 便可将抗体蛋白同其他蛋白区别开来。第一, 抗体分子是由两对长短不同的多肽链所组成。长的一对称为重链 (heavy chain, 以下简称 H 链), 短的一对称为轻链 (light chain, 以下简称 L 链)。H 链的分子量为 50,000~60,000, L 链的分子量为 23,000。第二, H 链因抗体种类 (类、亚类) 的不同而有差异, 但 L 链在任何种类的抗体都不是特殊的, 在类或亚类之间可以是共同的。

上述两点是抗体蛋白的基本结构, 假设即或存在未知类

别的抗体,只要它具备上述的结构,虽然不能证明抗体活性,也可预测它是抗体蛋白。1965年由 Rowe⁶¹⁾发现的 IgD 类就是在证明抗体活性之前,根据其多肽链的相似而鉴定为抗体的。这样,尽管抗体蛋白是不均质的分子群的聚集,但因为它能根据结构上的相似性来进行鉴定,所以也就明确了将正常血清中的丙种球蛋白和骨髓瘤蛋白(骨髓瘤的M成分)看成是抗体蛋白是无何不妥的。事实上,在骨髓瘤蛋白发现有结合抗原活性的也是不少的。现在把这些蛋白全都看作是抗体蛋白,而统称之为免疫球蛋白(immunoglobulin)。现在已知在人类有 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE (Ig 是 immunoglobulin 的缩写)五类, IgG 有四个亚类, IgA 有两个亚类, IgM 也有亚类。

图 1-1 表示了 Edelman 等¹⁷⁾首次确定的人 IgG1 亚类骨髓瘤蛋白 Eu 全一级结构的结构概要。L 链是在 H 链的氨基端大约二分之一的部位经一条二硫键以非共价键相连接,形成较为致密的结构,这部分称为 Fab 段。H 链的羧基端二分之一与另一条 H 链相对应的部分以非共价键相连接,形成 Fc 分段。结果,从整体上看是两组 H-L 对通过 Fc 段而成为对称的排列。

H 链的中央部分以一条或几条二硫键相连接,称为铰链(hinge)区。因为铰链区在肽链上没有折叠结构,在两条 H 链间也没有非共价键而暴露在溶液中,所以最容易受蛋白分解酶的作用。此与相反, Fab 段和 Fc 段的肽链则由于具有大致一定的折叠结构,比较难于被酶所分解。因而在中性条件下用木瓜蛋白酶作用时,只能切断铰链区使抗体裂解成两个 Fab 分段和一个 Fc 分段。这样获得的 Fab 和 Fc,几乎保持着和在原来分子内存在时相同的结构。抗体 Fab 分段

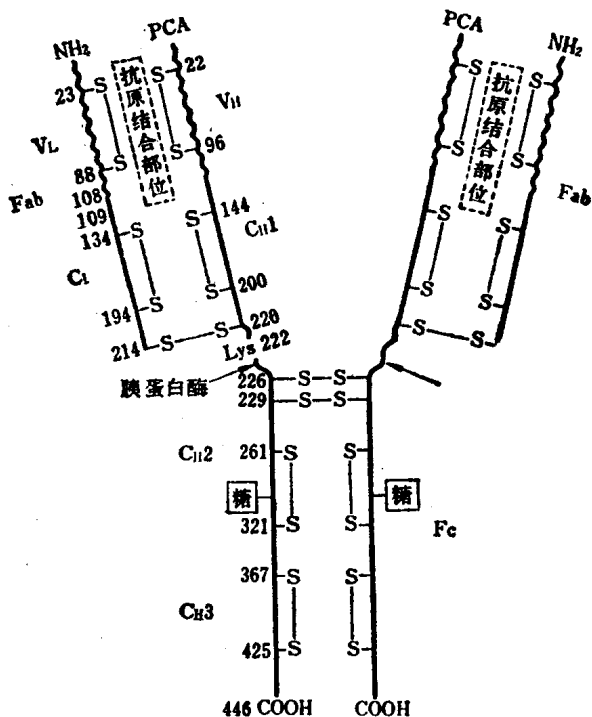


图 1-1 人 IgG1 的结构 (根据 Edelman 等¹⁷⁾ 绘制)

V_H, V_L: H 链, L 链的可变区 C_L: L 链的恒定区

C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}: H 链恒定区的功能区

各有一个结合抗原的活性部位, 其活性在分离开的 Fab 分段不变。同样, 抗体通过 Fc 分段所表现的各种生物活性, 诸如与补体第一成分 (C1q) 的结合、与巨噬细胞等细胞上 Fc 受体结合等的活性, 分离开的 Fc 分段仍能呈现。

抗体分子整体的结构, 起初以为是圆筒形的杆状。但是根据 Noelken 等⁵⁹⁾ 的研究, 抗体的固有粘度 ($[\eta] = 6.0$ ml/g) 和摩擦系数比 ($f/f_{\min} = 1.47$) 比普通球状蛋白的

值 ($\eta = 3 \sim 4 \text{ ml/g}$, $f/f_{\min} = 1.10 \sim 1.25$) 大得多, 而分离开来的 Fab 和 Fc 的值 (Fab: $\eta = 3.8 \text{ ml/g}$, $f/f_{\min} = 1.24$; Fc: $\eta = 4.2 \text{ ml/g}$, $f/f_{\min} = 1.21$) 则在球状蛋白值的范围内。所以提出了抗体分子从整体来看不是杆状, 而是大体独立的致密圆筒形的结构, 有两个 Fab 和 Fc 于带状的 H 链铰链区连接成 Y 字形的模型。在这个模型中, 由于铰链区的柔软性, 两个 Fab 能够活动。关于两个 Fab 的活动, 意味着其各自顶端的结合部位的空间排列可以改变, 进而可以认为抗原和抗体的多价结合容易形成复合物。根据物理化学的分析而推断的这个分子模型, 后来也为电子显微镜的分子形态研究所确认。当抗原与抗体形成复合物时, 观察到两个 Fab 的开角可呈各种变化⁶⁷⁾。作为分子的宏观形态, 这个模型是最为合适的。

B. 组成多肽链的氨基酸排列

1. 可变区和稳定区

抗体蛋白是不均质性的, 因此不用说使用正常血清中的免疫球蛋白, 就是用精制的抗体来确定氨基酸的排列也是困难的。然而, 由于已经知道骨髓瘤和 Waldenström 巨球蛋白血症, 是由 B 细胞分化的免疫球蛋白 (抗体) 产生细胞发生癌变而成的, 每个病例所产生的骨髓瘤蛋白是均质性的, 各相当于某一种抗体球蛋白, 所以利用骨髓瘤蛋白逐渐确定了氨基酸的排列。因为已经发现约三分之一的骨髓瘤病例由尿中排泄的本周氏 (Bence Jones) 蛋白是 L 链, 所以关于 L 链特别是确定氨基酸排列方面的工作较多。

比较许多骨髓瘤蛋白的氨基酸排列之后发现, 无论是 L

链还是H链,从氨基端到110~120个左右的氨基酸排列没有一定,但是在该处以后直到羧基端的排列则是固定的。前者称为可变区 (variable region), 后者称为稳定区 (constant

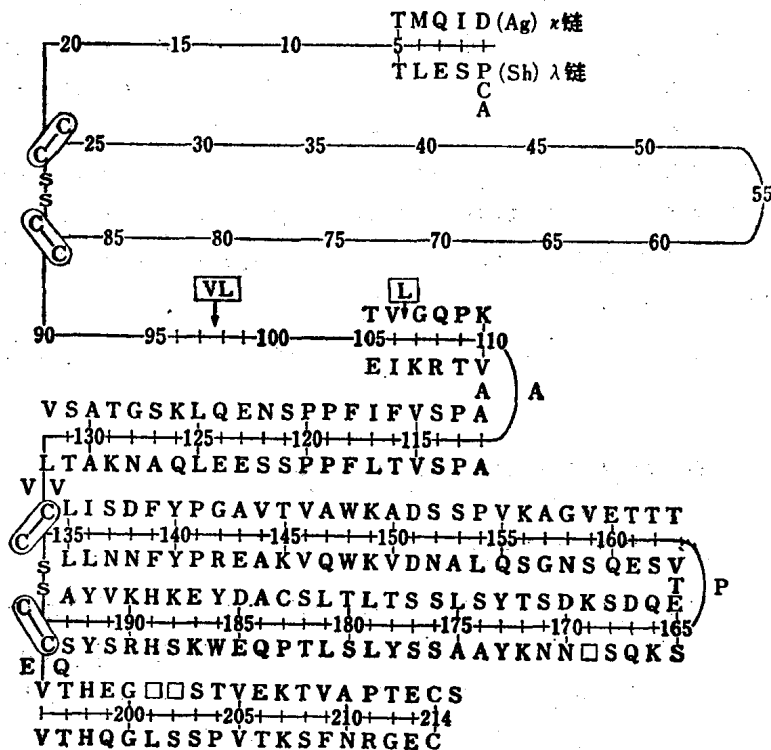


图 1-2 κ 链及 λ 链的氨基酸排列

κ 链 (Ag) 根据 putnam 等⁵⁸⁾, λ 链根据 Wikler 等⁵⁸⁾, 并参考 putnam 等⁵⁹⁾, Kabat³⁴⁾ 为使其各位置的一致性最高而排列的氨基酸序列。□表示该位置上的氨基酸残基脱失, □→表示氨基酸插入。氨基酸的代号 A: Ala, B: Asx, C: Cys, D: Asp, E: Glu, F: phe, G: Gly, H: His, I: Ile, K: Lys, L: Leu, M: Met, N: Asn, P: Pro, Q: Gln, R: Arg, S: Ser, T: Thr, V: Val, W: Trp, Y: Tyr, Z: Glx

20VKVSSGPKKVEAGSQVLQVP
 S C A
 10 40
 30 40
 50 50
 60 60
 70 70
 80 80
 90 90
 100 100
 110 110
 120 120
 130 130
 140 140
 150 150
 160 160
 170 170
 180 180
 190 190
 200 200
 210 210
 220 220
 230 230
 240 240
 250 250
 260 260
 270 270
 280 280
 290 290
 300 300
 310 310
 320 320
 330 330
 340 340
 350 350
 360 360
 370 370
 380 380
 390 390
 400 400
 410 410
 420 420
 430 430
 440 440
 450 450
 460 460
 470 470
 480 480
 490 490
 500 500
 510 510
 520 520
 530 530
 540 540
 550 550
 560 560
 570 570
 580 580
 590 590
 600 600
 610 610
 620 620
 630 630
 640 640
 650 650
 660 660
 670 670
 680 680
 690 690
 700 700
 710 710
 720 720
 730 730
 740 740
 750 750
 760 760
 770 770
 780 780
 790 790
 800 800
 810 810
 820 820
 830 830
 840 840
 850 850
 860 860
 870 870
 880 880
 890 890
 900 900
 910 910
 920 920
 930 930
 940 940
 950 950
 960 960
 970 970
 980 980
 990 990
 1000 1000

图 1-3 人 IgG1(骨髓瘤蛋白Eu)
 的 H 链(γ1 链) 氨基酸排列
 氨基酸排列根据 Edelman 氏。
 氨基酸的代号请参照图 1-2 说明