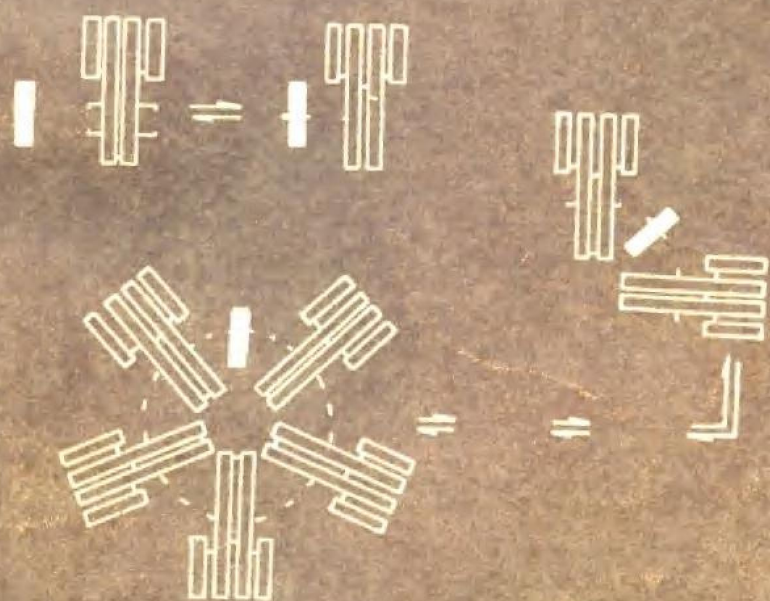


分子免疫学

王亚辉 著



科学出版社

内 容 简 介

本书阐述免疫反应的分子基础。内容包括免疫原性和抗原专一性,抗体的结构和功能,抗原抗体的相互作用,抗体的合成,免疫球蛋白和有关分子的进化。本书还从分子细胞学水平论述了淋巴细胞在抗体合成中,信号、受体和基因的相互作用;各类淋巴球表面分子构造与免疫识别和免疫反应调节的关系;免疫反应的遗传控制;免疫球蛋白的基因结构及抗体多样性的起源等现代免疫生物学的基本问题。全书共分五篇十七章。

读者对象是免疫学、生物化学、分子生物学和医学工作者以及有关大专院校师生。

分 子 免 疫 学

王亚辉 著

责任编辑 吴铁双

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982 年 12 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1982 年 12 月第一次印刷 印张: 34 1/2 插页: 1

印数: 0001—5,330 字数: 809,000

统一书号: 13031·2080

本社书号: 2837·13—10

定价: 5.40 元

目 录

绪论.....	1
第一篇 抗原：免疫原性和抗原专一性	10
第一章 人工抗原和天然抗原 蛋白质和多肽.....	11
第二章 多糖和含多糖的抗原及类脂物.....	71
第三章 核酸.....	90
第四章 细胞表面抗原.....	108
第五章 影响对抗原起反应的因素.....	157
第二篇 抗体：结构和功能	168
第六章 抗体的一般性质、分离和纯化.....	170
第七章 免疫球蛋白 G 的结构和功能.....	193
第八章 多聚体免疫球蛋白：Ig M 和 Ig A.....	224
第九章 反应素抗体：Ig E.....	249
第十章 抗原结合位点的结构.....	267
第三篇 抗原抗体的相互作用及补体	285
第十一章 抗原抗体的相互作用.....	286
第十二章 补体及其作用的分子基础.....	357
第四篇 抗体的合成——信号、受体和基因	398
第十三章 抗原和淋巴细胞的相互作用——抗体反应的触发机制.....	399
第十四章 免疫球蛋白的合成.....	434
第十五章 免疫球蛋白和免疫反应的遗传控制.....	470
第五篇 免疫球蛋白及有关分子的进化	511
第十六章 免疫球蛋白的进化.....	513
第十七章 补体及其它与免疫球蛋白有关分子的进化.....	535
补注一	
补注二	

绪 论

免疫性是动物在长期进化过程中逐渐发展起来的防御感染和维护机体完整性的十分有效而灵巧的手段。免疫系统的特殊功能是识别“自我”和“非自我”的物质。对自身的物质不起反应，而对外源的及体内改变了的物质则能起专一的免疫反应，排除其对机体的危害。另一方面，免疫系统还担负着维持机体免疫状态的自身稳定性，以清除体内衰老和突变的细胞。机体的这种免疫功能又是在神经体液系统的调节下，通过细胞和体液因素之间，以及细胞彼此之间，相互协作和相互制约而维持常态的。免疫功能的失调则是造成自身免疫病和某些肿瘤发生的重要条件。因此，免疫学的主要任务是认识和利用免疫系统的这种对立统一的特殊规律，定向地控制免疫反应和调节免疫功能，以维护机体的健康和完整性。

一、免疫学的基本概念

(一) 免疫反应的细胞学基础

免疫反应的细胞学基础是淋巴样系统，主要是小淋巴细胞。小淋巴细胞能专一地识别抗原，并起反应，所以也称为免疫活性细胞 (Immunological competent cells) 或抗原敏感细胞 (Antigen sensitive cells)。在受到抗原刺激后，一类小淋巴细胞 (依赖胸腺的 T 细胞) 便增生、分化，直接参与攻击靶细胞或间接地释放一些生物活性因子 (迁移抑制因子、发炎因子、转移因子、淋巴毒素、促分裂因子等)，所起的免疫作用称为细胞免疫。

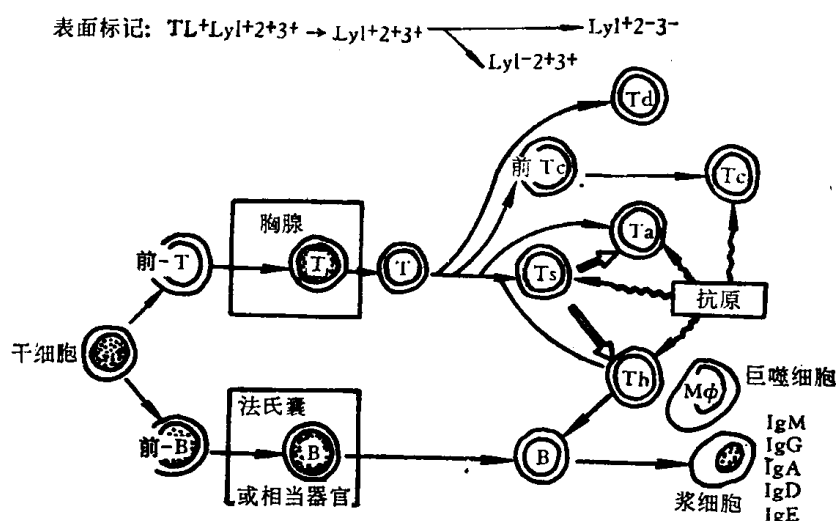


图1 小淋巴球的功能分化(据 Tachibana, 1977)。(Td) DTH 引发细胞(表面标记 $Lyl+2-3-$) (Ts) T抑制细胞($Lyl+2+3+$) (Tc) 细胞毒性 T 细胞 ($Lyl+2+3+$) (Th) 辅助 T 细胞 ($Lyl+2-3-$) (Ta) 扩大 T 细胞 ($Lyl+2-3-$)。

另一类小淋巴细胞(来源于骨髓的 B 细胞)则增生、分化为浆细胞,合成抗体(各类免疫球蛋白,包括 Ig M, Ig G, Ig A, Ig E 等),释放到体液中起作用,称为体液免疫。对于大多数抗原(胸腺依赖抗原),B 细胞的抗体反应还需要 T 细胞(“辅助”细胞 Helper cells)及巨噬细胞的协同作用。此外,免疫反应还受 T 抑制细胞(Tsuppressor cells)的调节。因此,有人认为 T 细胞(各亚群)是调节细胞,在免疫反应的调节中起关键作用(图 1)。两类小淋巴球及其亚群,在细胞形态上看不出差异,只能从功能上和细胞表面标记加以区别。

无论细胞免疫或体液免疫,其最重要的特征是对抗原或靶细胞有高度的专一性。目前已经明了这是由于淋巴细胞表面存在专一的抗原受体(在 B 细胞是免疫球蛋白)能非常精确地识别抗原的缘故。

(二) 免疫系统的系统发生和个体发生

无论在系统发生或个体发生中,免疫反应都是随淋巴样系统的发育而逐步建立和完善起来的。现已证明现存脊椎动物的最原始的代表(如圆口类的一种盲鳗)已具有专一的细胞免疫能力和初步的体液免疫能力。细胞免疫性表现为能加速排斥再次移植的皮肤植片。这种表现为移植免疫的细胞免疫在进化上是比体液免疫更为古老的防御机制,可以追溯到无脊椎动物(如环节动物)。但是,迄今所知,没有任何无脊椎动物能合成专一的抗体。虽然所有脊椎动物都能产生专一的抗体,但是免疫系统(淋巴样系统)和抗体反应(能识别的抗原的种类、抗体的种类和免疫记忆)都还经历过一个不断完善和复杂化的过程。随着淋巴样系统的完善,体温的恒定,到鸟类和哺乳类免疫性才得到高度发展。哺乳类,尤其是灵长类,中枢神经系统高度发展,高级神经活动在维持有机体和环境的统一以及体内环境的恒定中占有支配地位。有机体的免疫反应同样受到神经体液系统(下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统)的调节控制。在神经体液系统的调节下,随着免疫活性细胞的类别和亚群在功能上的分化,细胞之间,细胞因素和体液因素之间的相互作用,尤其是 T 细胞调节作用的发展,机体对抗原的识别和反应的调控机制,即所谓免疫自稳机制(Immunological homeostasis)也愈臻完善。脊椎动物免疫系统的进化,除了适应防御外来的不利因素(细菌、病毒和寄生生物体的感染)的需要外,也需要适应防御体内的不利因素,消除由于病毒感染或其它原因产生的突变细胞和肿瘤细胞,以维持机体的完整性。由于防御体细胞突变而发生的肿瘤细胞的需要,在以组织相容性抗原(移植抗原)作为主要靶抗原的细胞免疫的基础上,免疫“监管”机制(Immune surveillance mechanism)也发展起来了。

免疫反应在个体发育中也是逐步建立起来的,先出现细胞免疫,然后再出现体液免疫。这反映了免疫系统的发育和分化的进程。同时,也大体上反映了系统发生的进程。在高等脊椎动物胚胎发育中,一般认为淋巴样系统的干细胞来源于卵黄囊。这些细胞随血流散播到初级淋巴器官,在鸟类为胸腺和法氏囊,哺乳类为胸腺和胎儿肝脏(继之为骨髓)。胸腺和法氏囊都是淋巴上皮器官,它们各自能诱导干细胞广泛地增生并分化为 T 细胞和 B 细胞(哺乳类相当于法氏囊的器官曾有许多争论,目前已有证据表明可能是胎儿肝脏)(图 2)。T 细胞和 B 细胞在外表形态上没有区别。然而在细胞来源上、功能上

和细胞表面特性上却有非常明显的不同。它们来源于不同的初级淋巴器官；分布在次级淋巴器官(脾脏、淋巴结、肠淋巴组织等)的不同部位(T细胞位于淋巴结的副皮质和脾脏之中央小动脉周围区域,即依赖胸腺区);介导不同类型的免疫反应;并且具有不同的表面受体和标记。两类淋巴细胞及其亚群的功能,在免疫系统的分化和免疫反应中的相互作用以及表面特性是目前细胞免疫学仍在热烈研究的问题。

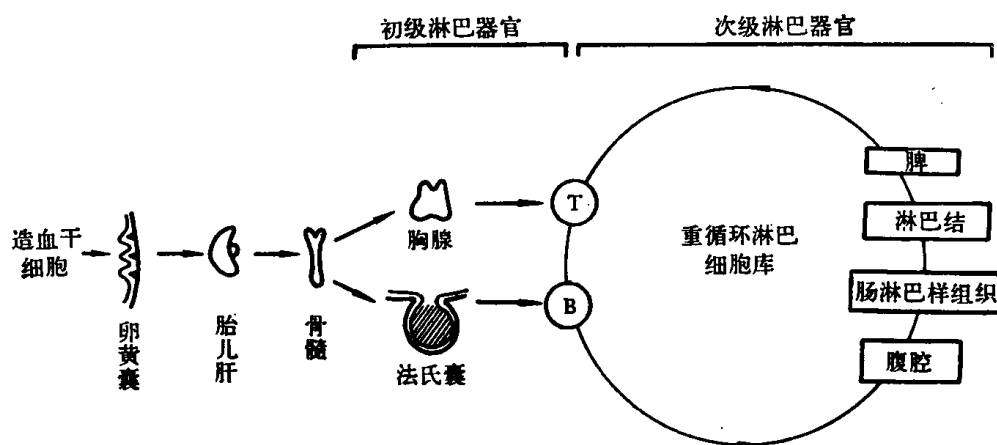


图2 淋巴细胞的来源和分化。

(三) 免疫反应的进程

免疫反应是通过许多种细胞之间的相互作用而完成的,其关键在于淋巴细胞表面抗原受体对抗原的专一的识别作用。T细胞和B细胞表面都有专一的抗原受体能选择地识别抗原,但是它们担任着不同的免疫功能。T细胞的主要功能是识别组织相容性抗原(移植抗原)和对免疫反应的调节和“监管”。T细胞又分为许多亚群,分担这些不同的功能,其中一个亚群是介导细胞免疫反应的(如移植物的排斥和迟发型超敏反应等),另一些亚群则起调节作用(如“辅助”T细胞、抑制T细胞等)。B细胞是产生抗体的前身细胞,在受到抗原刺激后,就增生、分化为能合成和分泌抗体的浆细胞。对于大多数抗原,抗体反应同时需要B细胞和T细胞参与作用。虽然这两种细胞都专一地参与抗原的识别,但只有B细胞才分化为抗体分泌细胞。

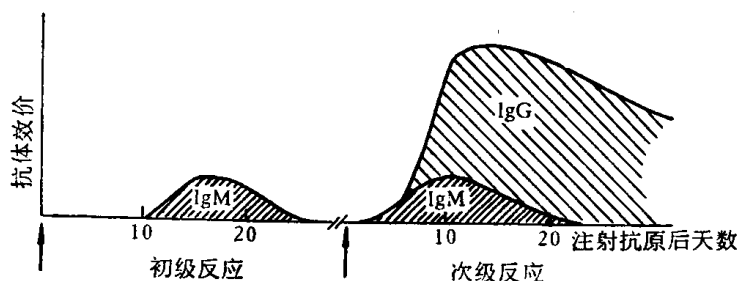


图3 初级和次级抗体反应。

动物在受到一个抗原的初次刺激后,要经过一个迟滞期才能产生抗体,并且抗体的类别是IgM,称为初级抗体反应。如果再次注射同一个抗原,抗体便立即迅速增高,并且主要是IgG,呈现次级抗体反应的特点(图3)。这一现象称为免疫记忆(Immuno-

logical memory)。其发生的原因是由于在初级反应时,接受过抗原刺激的一部分小淋巴细胞转化为记忆细胞 (Memory cells) 保存下来。当这些细胞再次受到同一抗原刺激时,它们便迅速增生、分化,并产生大量抗体。免疫记忆是淋巴细胞的重要特性。

动物接受抗原刺激后的免疫反应进程,可以设想分为三个时期,初始期、中央期和效应期。各时期的关系和特点分述如下(图4):

1. 初始期

主要是抗原和小淋巴球表面的抗原受体专一地结合,从而激活这些细胞。这一时期还包括巨噬细胞吞噬和处理抗原,并把处理过的抗原提供给淋巴细胞。

2. 中央期

包括 T, B 细胞(巨噬细胞)间的相互作用以及同体液因子(抗体等)的相互作用,其结果决定免疫反应的类型(抗体反应或免疫耐受性),并引起淋巴细胞的增生和分化,产生对抗原起专一反应的回忆细胞和效应细胞(抗体分泌细胞或致敏的 T 细胞)。

3. 效应期

这一时期不再依赖抗原的作用。在上一时期受到抗原专一的刺激而增生的 B 细胞的

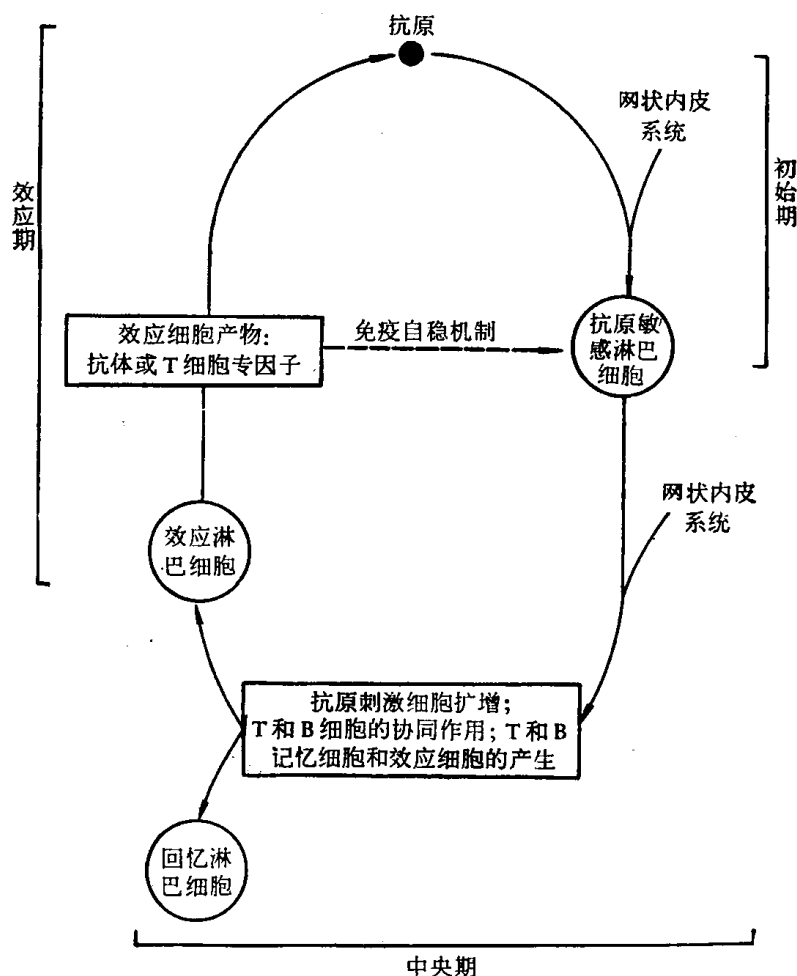


图4 免疫反应进程的三个时期。

后裔，分化成浆细胞，合成和分泌抗体。这些专一的抗体对抗原(靶细胞)的作用还需要血清中一类称为补体的因子参加。补体能被与细胞表面结合的抗原抗体复合物激活，产生溶细胞作用。此外，补体激活过程中产生的中间产物，还能吸引和激活白血球，引起炎症反应，扩大专一抗体的效应。另一方面，致敏的T效应细胞除去直接攻击靶细胞外，还能产生多种可溶性因子(包括迁移抑制因子，促分裂因子，转移因子，淋巴毒素，化学吸引因子等)，总称为淋巴激动素(Lymphokines)，作用于巨噬细胞、白血球等其他细胞，扩大细胞介导免疫的效应。分子水平的抗原抗体反应，通过免疫效应系统(补体，淋巴激动素和白血球等)的放大，始呈现为各种宏观的免疫现象。对抗原反应的专一性，记忆和效应的放大是脊椎动物的免疫反应的主要特点。

(四) 免疫反应的调节和遗传控制

对于同一抗原，不同物种或品系的动物，甚至同一品系的不同个体的免疫反应可能是不同的。动物对一个抗原以何种方式起反应，一方面是受遗传基础决定的，另一方面还受体液和细胞因素之间的复杂的相互作用的制约。抗原本身的质和量在免疫反应的调节中也起重要的作用。

1. 免疫反应的调节

由于抗原是发动淋巴球增生和分化的专一因素，抗原的有效浓度也就是免疫反应的一个主要的调节因素。当抗原在体内被酶降解，或被产生的抗体中和(封阻)时，随着抗原浓度的下降，维持免疫反应的能力也就逐渐减弱。抗原和抗体之间存在的这种反馈机制，限制了抗体的过量产生。

T细胞在免疫反应的调节中占据着中心位置。除去T辅助细胞能加强B细胞的抗

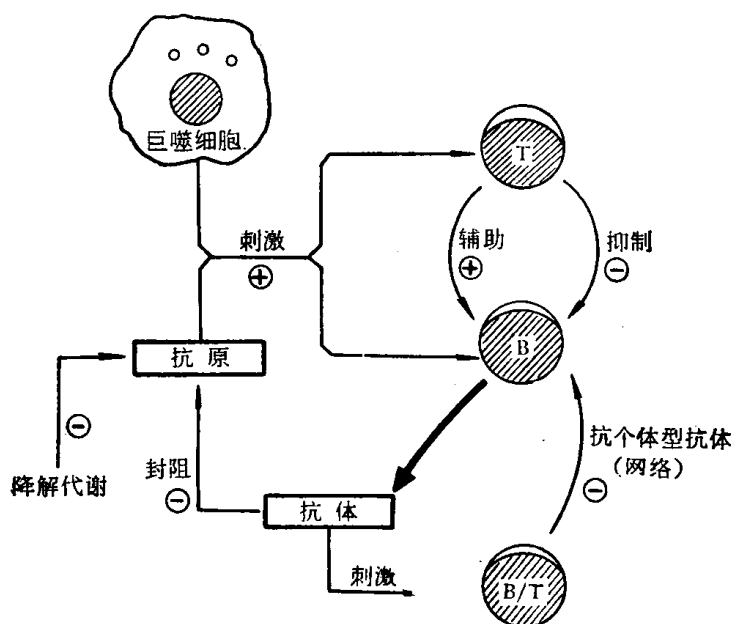


图5 免疫反应的调节。

体反应外,有许多证据表明还存在一个起抑制作用的亚群,T抑制细胞。例如,小鼠注射大量羊红血球造成无免疫反应性。将这种动物的T细胞转移到正常小鼠时,就能抑制专一的抗体的形成。将年青的新西兰小黑鼠(NZB)的胸腺细胞注射到年老患病的小黑鼠,能抑制自身抗体的产生。此外,T细胞又可能被其他T细胞或B细胞抑制。

每一个抗体的抗原结合位点都存在专一的决定簇(个体型决定簇)。一个抗体的个体型决定簇可能引起抗抗体,抑制该抗体的产生。而抗抗体的个体型决定簇又可能引起抗抗体。如此反复作用,产生多重的抗体和抗抗体,构成一个复杂的网络,控制着淋巴球的扩增和抗体的产生(Jerne, 1973)。

免疫反应调节中细胞因素和体液因素相互制约的复杂关系可用简图表示(图5)。

2. 免疫反应的遗传控制

免疫反应受到非专一的和专一的遗传因子的控制。Biozzi等(1972)在小鼠上进行选择交配实验,选育出对许多种抗原的抗体反应高低不同的两个品系。这两个品系的小鼠的巨噬细胞“处理”抗原的能力不同。反应能力高的品系的巨噬细胞表面能保持较多的完整的抗原分子,从而保持较大的免疫原性。

对专一抗原的免疫反应受到两类基因的控制,一类是同免疫球蛋白基因连锁的,另一类是同主组织相容性基因复合物(MHC)连锁的。

在一些情形下,如用C型链球菌免疫家兔时,能产生均一的抗体(单株抗体)。遗传

分析证明产生单株抗体的能力及这种抗体的个体型专一性是同该免疫球蛋白C区的遗传标记连锁的。这就是说在带有抗体的C基因的同一条染色体上也可能存在编码抗体V区的基因。

高等脊椎动物和异体组织排斥有关的移植抗原主要是受染色体上的一个称为主组织相容性基因复合物(MHC)的基因座控制的。有人发现对许多种胸腺依赖抗原的免疫反应是受同MHC连锁的基因专一地控制的。这一类专一的免疫反应基因(Ir基因)不影响B细胞对非胸腺依赖抗原的反应,但能影响对胸腺依赖抗原的反应。它们可能是通过控制B细胞、T细胞和巨噬细胞产生同细胞相互作用有关的、带有Ia抗原专一性的因子而起作用的。

简言之,和Ig连锁的免疫反应基因是控制B细胞的,而和MHC连锁的免疫反应基因则是控制T细胞、B细胞和巨噬细胞的相互作用

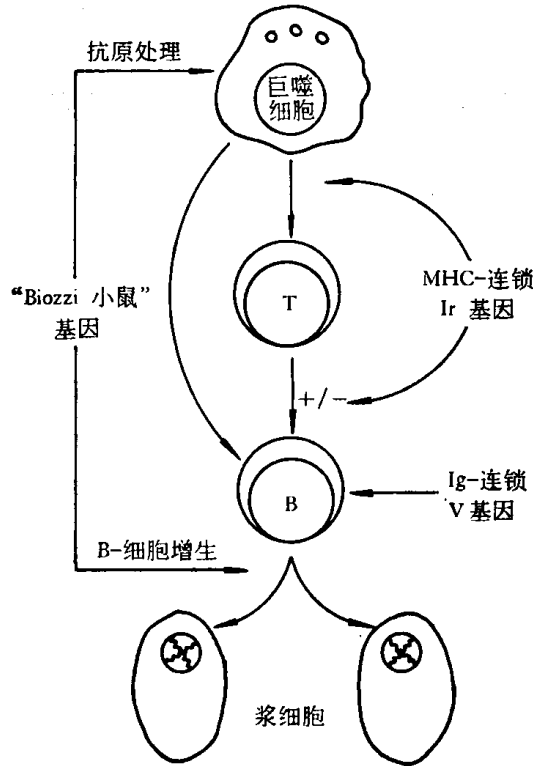


图6 免疫反应的遗传控制。

因子的(图6)。

(五) 免疫反应的方式

成体动物对抗原的反应有多种方式,诱导抗体形成 (IgM, IgG, IgA 或 IgE)、细胞免疫或免疫耐受性。正常情形下,机体对病原微生物或其他不利因素发生免疫反应 (循环抗体或细胞免疫),对抗感染或中和抗原,起着有利的保护作用。然而,在一些特殊条件下,机体对抗原(或能与抗原结合的简单分子)的反应性增高而造成有害影响。这种由抗原专一地引起的免疫反应性的改变 (通常表现为反应性的增高) 称为变态反应 (Allergy) 或超敏反应 (Hypersensitivity)。如某些敏感的人对花粉、含有螨分泌物的尘屑引起的哮喘,对盘尼西林等药物的过敏等。

超敏反应按其发病潜伏时间的长短和免疫学机制的不同,又可分为速发型超敏反应 (Immediate hypersensitivity) 和迟发型超敏反应 (Delayed hypersensitivity) 两大类。简单说来,前者依赖循环抗体,可经血清被动传递;主要作用于平滑肌和血管,几分钟内就能呈现反应。如临床上常见的对药物的过敏性休克便属于这一类型。后者主要是由于致敏的 T 细胞对靶细胞作用的结果,可通过淋巴球传递;呈现反应的潜伏时间长,约需 1—3 天或更长时间。如对结核菌素的反应属于这一类型 (图 7)。

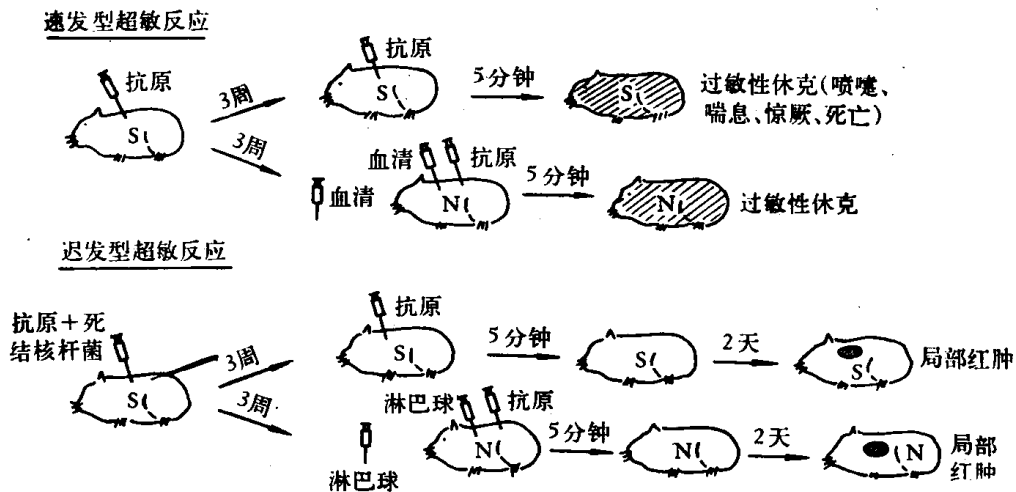


图 7 速发型和迟发型超敏反应的区别。S 为致敏动物; N 为未致敏动物。

在动物胚胎期或初生期引入组织抗原或可溶性抗原,将来移植同一施主的组织或注射同一抗原,则不起免疫反应,而移植或注射其他组织或抗原时仍能起反应 (图 8)。对事先接触过的抗原能专一地不起免疫反应的现象,称为获得免疫耐受性 (Acquired immunological tolerance)。成体动物在特定条件下,某些可溶性抗原也可以引起免疫耐受性。

正常情形下,机体不对“自我”的组织抗原起免疫反应。如果机体的免疫自稳机制失调,或者自身组织抗原发生了某种改变,当这些抗原进入体液环境后,便可能被免疫活性细胞误认为“非自我”的抗原,这些受到抗原刺激的细胞或引起的抗体就会对相应的自身组织起反应,造成免疫损伤,引起自身免疫病 (Autoimmune disease)。过去许多原因不明的疑难病症,如类风湿性关节炎,某些肾小球肾炎、红斑狼疮等在发病机制上都属于自身免疫病。

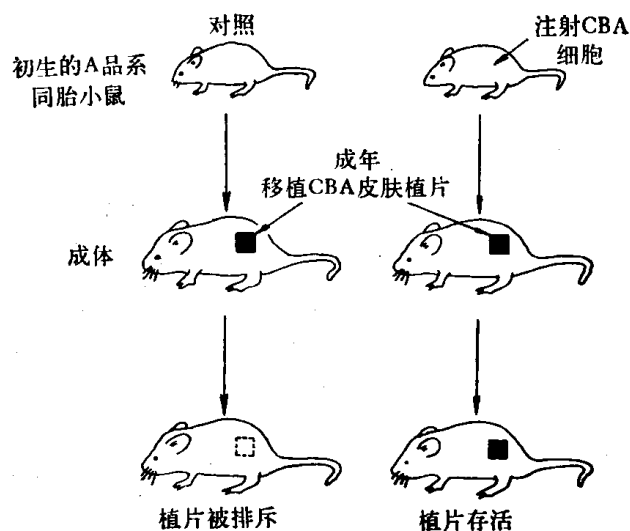


图8 免疫耐受性的诱导。A品系初生期小鼠注射CBA小鼠细胞后对CBA皮肤植片产生耐受性。

由上述可见，在进化过程中形成的免疫防御机制对动物体的作用是“一分为二的”。免疫反应在对抗感染，消除突变细胞——肿瘤免疫等方面，对机体是有利的；而在引起变态反应、自身免疫病等方面又是有害的。

二、分子免疫学的范围及其发展简史

从五十年代末期 Burnet 提出获得性免疫的无性细胞繁殖系选择学说以来，免疫学无论在研究的广度和深度方面，都取得了迅速的扩大和深入的进展。由于医学实践的推动及受到分子生物学和细胞生物学蓬勃发展的影响，近十多年来免疫学研究远远超出了过去微生物免疫的范围，扩大到了移植免疫、肿瘤免疫、生殖免疫、寄生虫免疫，以及细胞分化、遗传和进化等广阔的医学和生物学领域，汇集这些在分子和细胞水平的研究形成了免疫生物学。在细胞水平的研究方面，胸腺和小淋巴球功能的发现，两类淋巴球功能上的分工及它们在抗体形成中的协同作用的阐明，开辟了细胞免疫学的“黄金时代”。同时，对免疫反应的分子基础的研究也取得了重大的进展，形成了分子免疫学。

分子免疫学是从免疫化学发展而来的，是现代免疫学的一个新分支。免疫化学主要研究抗原和抗体及其相互作用，范围原来仅限于体液免疫方面。

抗体是免疫反应的关键分子，具有识别抗原和发生效应(固定补体、结合细胞等)两类功能。抗原抗体反应的最显著特点是高度专一性。抗体分子如何识别成千上万结构不同的抗原，如何完成对抗原或靶细胞的效应功能？抗体分子的结构和功能的关系，以及和抗原结合专一性的结构基础，抗原抗体反应的机制等，曾经是免疫化学研究的中心课题。

从上世纪末 Emil von Behring 发现抗体以来，抗体的研究经历了几个主要的发展阶段。P. Ehrlich (1906) 采用“锁和钥”的假说来解释免疫反应，设想抗体和对应的抗原之间的结合专一性，依赖于这两种分子表面构造的互补性。抗原抗体分子结构互补的思想，对于抗体问题的研究有深远的影响。其次，K. Landsteiner (1917) 对已知化学构造的人工半抗原的研究，阐明了抗体能识别分子构造的微小差异，并且证明对于各种

各样的抗原,机体都能相应地产生专一的抗体。三十年代末,自由电泳技术建立后不久,就证明抗体是血清丙种球蛋白(免疫球蛋白)。然而,关于抗体的性质、结构和生物合成的知识,主要是在最近十多年内积累起来的。

五十年代末期, N. Jerne 和 M. Burnet 提出获得免疫性的无性细胞系选择学说,主张抗原选择地和免疫活性细胞表面的抗原受体结合,并刺激它增生、分化成为一群浆细胞,产生结合专一性相同的抗体。抗原选择预先存在的细胞,而不是象 L. Pauling 曾经假定的那样,作为一个模板来塑造抗体。这一学说推动了抗体研究和整个免疫学的飞跃发展。

六十年代初期起, R. R. Porter 和 G. M. Edelman 对抗体分子的两条肽链(重链和轻链)及其酶解片段的结构分析,阐明了抗体分子的一般结构原理。Edelman(1969)首先完成了一种人类免疫球蛋白(IgG₁)全部一级结构的测定,并在一级结构的比较研究基础上,提出功能区学说来解释抗体分子的功能分化以及遗传和进化等一般生物学问题。于是,便开创了免疫化学发展的新时期——分子免疫学。此后,分子免疫学发展十分迅速。已经先后大体上弄清楚了各类免疫球蛋白(包括 IgG, IgM, IgA, IgE)的一级结构和一些免疫球蛋白的立体结构,抗原结合位点的构造,以及抗体生物合成的全过程等问题。在抗原研究方面,阐明了一种球蛋白(肌红蛋白)的全部抗原结构,对抗原的免疫原性和抗原专一性结构基础已有深入的认识;核酸的抗原性得到证实;细胞表面抗原(血型抗原、组织相容性抗原、肿瘤相关抗原等)的研究也有很大进展。尤其引人注目的是,抗原的改造和人工合成抗原的研究,为人工合成高效和广谱的疫苗开辟了广阔的前景。

另一方面,细胞免疫学的蓬勃发展,也为分子免疫学提供了许多新概念和新问题。从七十年代起,分子免疫学加强了和细胞免疫学的相互渗透,研究领域已超出了体液免疫范围,并深入到对淋巴细胞的研究。当前发展的新趋向是以淋巴细胞为中心,从分子水平研究淋巴细胞对抗原的识别、激活和效应放大的机制,而核心问题又是淋巴细胞的分化和激活过程中,信号、受体和基因表达问题。最近,应用遗传工程技术分析免疫球蛋白基因的结构取得了重要进展。抗体多样性起源的遗传控制问题,已从理论上的探讨进入到实验验证阶段。总之,分子免疫学正在和细胞免疫学融合起来,对淋巴细胞的识别机制、抗体合成、抗体多样性起源的遗传控制和分子进化等基本生物学问题,进行深入研究。目前新的现象不断发现,新的领域不断开拓。这些方面的研究必然会促进对于细胞的一般识别机制,真核细胞的基因表达,生物大分子合成的遗传控制等基本生物学问题的进步。同时,分子免疫学这些基本理论研究成果也必然会加深对移植免疫、肿瘤免疫、变态反应和自身免疫病等重大医学问题的认识,并促进其解决。

参 考 资 料

- Burnet, F. M. (1969). Self and not-self. Cellular Immunology, Melbourne and Cambridge University Press.
- Hobart, M. J. and McConnell, I. (1975). The Immune System: a course on the molecular and cellular basis of immunity, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Jerne, N. K. (1973). The Immune System (Network theory). *Scientific American*, 229, 52.
- Roitt, I. M. (1977). Essential Immunology, 3rd edition Blackwell Scientific Publications, Oxford.

第一篇 抗原：免疫原性和抗原专一性

根据 Landsteiner (1945) 的定义, 抗原是能在动物体内引起抗体的产生, 并能和抗体起反应的物质。对于同一抗原, 不同的物种, 甚至同种不同的个体, 引起的免疫反应也可能不同。免疫反应不只是决定于抗原的化学构造, 还决定于个体的反应能力(遗传性和生理状态)。引入抗原途径、剂量和佐剂的应用也有很大的影响。因此, 近来常用免疫原性 (Immunogenicity) 这个概念来概括抗原对有反应能力的个体引起免疫反应的能力, 而用抗原专一性 (Antigenic specificity) 来表示抗原和抗体起反应的能力。相应地, 一个抗原, 就其诱发免疫反应的能力来说, 又可称为免疫原 (Immunogen)。一个免疫原的免疫原性实际上涉及所引起的免疫反应的类型(体液抗体、细胞免疫或免疫耐受性)、抗体的种类以及反应强度等方面。免疫反应的主要特点是抗原抗体反应的高度专一性。这种专一性是基于抗原的化学结构, 即整个抗原分子的空间构象以及局部某些基团(抗原决定簇 Antigenic determinants)的特性。总之, 抗原的免疫学功能即抗原性 (Antigenicity) 包括两个方面: 即免疫原性和抗原专一性。免疫原性是引起免疫反应的能力, 而与形成的抗体的专一性是不同的概念。抗原专一性是抗体的结合位点性质的反映, 是由抗原分子, 或其一小部分和已形成的抗体反应的能力确定的。不过, 有时也用抗原性来泛指抗原和抗体的反应能力。

免疫学早期研究中, 常用的大多数抗原是颗粒性抗原, 如病毒、细菌、红血球等; 也有一些可溶性抗原, 如细菌和动植物的毒素。后来发现其中有免疫原性的成分主要是蛋白质或复合蛋白质(糖蛋白、脂蛋白、或糖脂蛋白), 也有一些为多糖。近来还证实核酸也有免疫原性。脂类本身并无免疫原性, 但能和相应的抗体起专一的反应。能和抗体起反应, 但不能引起免疫反应的简单分子称为半抗原 (Hapten)。天然抗原几乎都是大分子、含有许多个抗原决定簇, 构造复杂, 难于分析研究。用已知化学构造的简单分子(半抗原)和蛋白质载体 (Carrier) 或人工合成的多聚氨基酸结合做成的人工抗原, 对抗原专一性和免疫原性之分子基础的分析研究, 曾经起过很大的推动作用。

本篇主要讨论对于正常成体动物, 人工和天然抗原(蛋白质、多糖、核酸等)的化学结构和物理性质与其免疫原性和抗原专一性的关系, 即免疫原性和抗原专一性的分子基础。然后再简略地谈一些影响机体对抗原反应的因素, 如佐剂作用原理、动物遗传性和反应能力等方面的问题。细胞表面抗原涉及血型、移植免疫和肿瘤免疫等方面的问题, 近年来受到很大注意, 也将专列一章讨论。

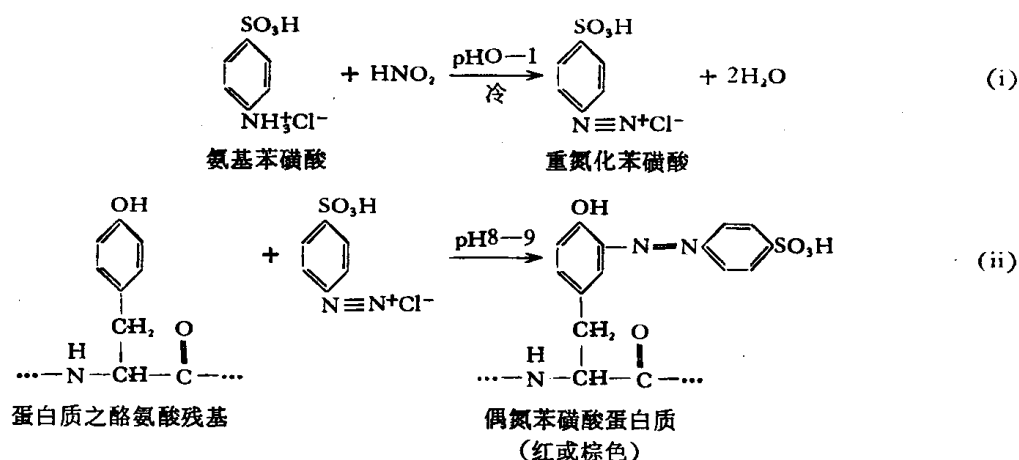
第一章 人工抗原和天然抗原 蛋白质和多肽

一、人工抗原

抗原抗体反应最显著的特点是作用的高度专一性。抗原专一性的分子基础是什么？由于天然蛋白质结构的复杂性，有多个决定簇，难于分析。这方面的知识最先是靠 Landsteiner 创始的在抗原蛋白质上连结已知结构的简单分子的实验得到的 (Landsteiner, 1945)。

(一) 人工结合蛋白质的专一性

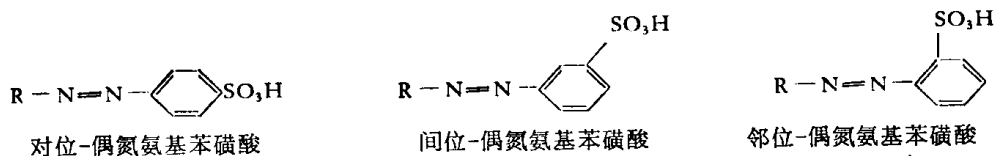
Landsteiner (1917) 把一个预备作为决定簇的简单分子连接到芳香族胺类，如苯胺分子上，然后重氮化，再通过酪氨酸残基与蛋白质结合，形成的产物称为结合蛋白质 (Conjugated protein)，或偶氮蛋白质 (Azoprotein)。



这样用人工方法结合到蛋白质上的简单分子起着半抗原的作用，与之结合的蛋白质分子，称为载体蛋白质 (Carrier protein)。为了研究半抗原的免疫学专一性和其化学结构的关系，并避免载体蛋白质的干扰，Landsteiner 建立了一种免疫学测定法：将马血清白蛋白的偶氮衍生物作为抗原注射到家兔得到抗血清。然后用与同一偶氮衍生物结合的鸡血清白蛋白作为测定抗原，和家兔抗血清作沉淀反应。由此避免了和马血清白蛋白的交叉反应。利用这样的实验系统证明抗半抗原抗体具有高度的免疫学专一性。

1. 半抗原专一性

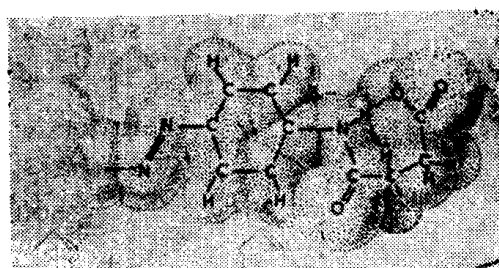
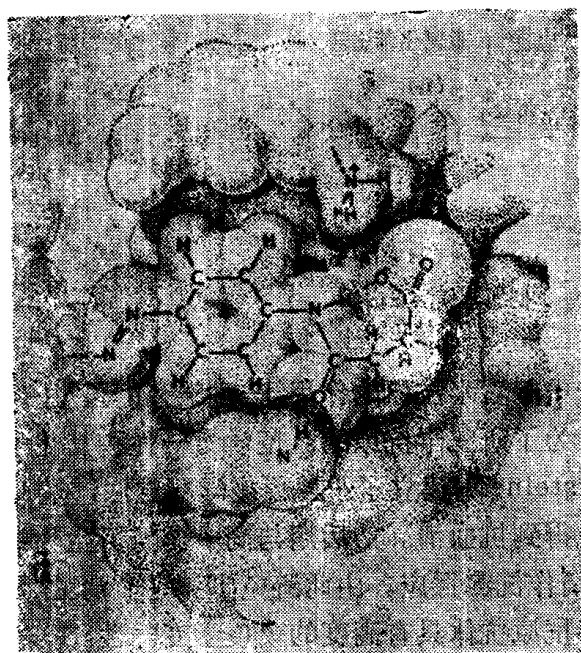
Landsteiner 在最初的一系列实验里用这样的方法证明，氨基苯磺酸的三个同分异构物，当重氮化后和蛋白质结合时，在血清学上能够互相区别：



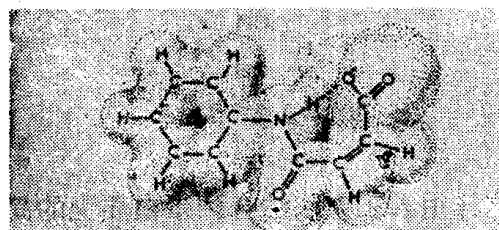
利用类似方法几乎可以把任何所需基团连结到蛋白质分子上。例如，可把酒石酸的
光学异构物（d-, l-）分别和对硝基苯胺缩合，经重氮化再连接到蛋白质载体上，以研究
其免疫学专一性，结果证明 d-, 和 l- 酒石酸可以在血清学上区分开来(表 1-1)。

表 1-1 决定簇的旋光异构对偶氮蛋白质抗原专一性的影响

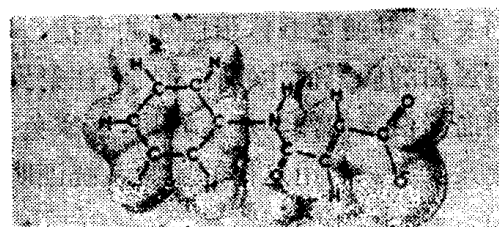
	抗原：含下列半抗原		
	l-酒石酸	d-酒石酸	m-酒石酸（分子内消旋）
	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HOCH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HOCH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{HCOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
为含下列物质的 偶氮蛋白质的抗 血清沉淀：			
l-酒石酸	++±	O	±
d-酒石酸	O	++±	±
m-酒石酸	±	O	+++



卵白蛋白-对-偶氮-琥珀酰苯胺酸半抗原基团



反丁烯二酰苯胺酸(交叉反应强)



顺丁烯二酰苯胺酸(交叉反应很弱)

图 1-1 对-偶氮琥珀酰苯胺酸的抗半抗原抗体分子结合位点以及半抗原基团简图。分子外形上相似的半
抗原(反丁烯二酰苯胺酸)和抗体有很强的交叉反应，另一半抗原(顺丁烯二酰苯胺酸)只有很弱的交叉反应。
这清楚地表示了半抗原基团和结合位点在空间互补上的密合程度的重要(据 Pauling, 1948)。

同样地,对顺式和反式异构物也能区别。如卵白蛋白-对-偶氮琥珀酰苯胺酸之抗半抗原抗体,和偶氮反丁烯二酰苯胺酸半抗原有很强的交叉反应,而和偶氮顺丁烯二酰苯胺酸半抗原只有很弱的交叉反应(图 1-1)。这清楚地表明交叉反应的程度是由半抗原决定簇和抗体结合位点之间空间互补的密合程度决定的。

研究半抗原化学结构和免疫学专一性的关系的另一种方法是利用半抗原和抗原竞争抗体的结合位点,从而抑制抗原和抗体的沉淀反应。例如各种低分子量的 P- 苯砷酸衍生物能竞争性抑制具有 P- 偶氮苯砷酸衍生物决定簇的结合蛋白质和其抗体的反应(图 1-2)。这清楚地证明抗体分子只和抗原表面的一定化学基团起反应,而不是和整个大分子表面起反应。抗原抗体结合位点可能不超过 10—15 Å 大小。

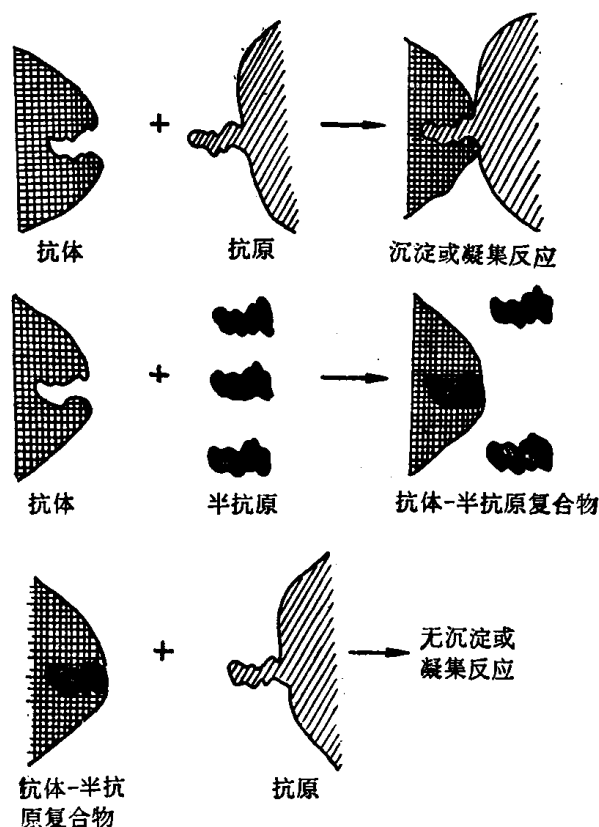
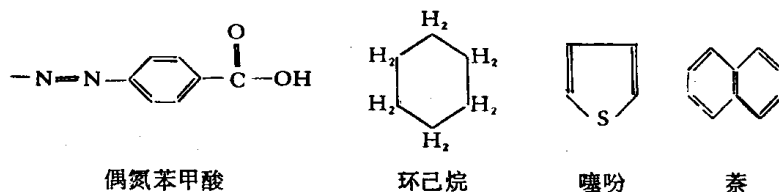


图 1-2 示半抗原抑制抗体抗原反应的原理(据 Boyd, 1962)。

决定簇的形状和稳固性与其免疫学专一性有密切的关系。如前述,光学异构物可以互相区别,而烃链长短对专一性影响就很小,这是因为烃链在溶液中没有稳固的构象。含对-偶氮苯甲酸的结合蛋白质也可以和含环己烷、噻吩、萘的偶氮蛋白质起交叉反应。



所有这些实验表明,抗原(偶氮结合蛋白质)的免疫学专一性主要依赖于分子表面决定簇的形状和稳固性。此外,增加半抗原的极性基团可以增强免疫原性。

用以上方法还可以在一个蛋白质载体分子上结合两个半抗原。免疫时可以引起两种

抗体,每一种抗体只能与一种半抗原结合。例如羊血清球蛋白先与偶氮磷酸结合,然后再碘化。这种结合抗原可引起两种不同的抗体。其中一种可以被碘化的卵白蛋白沉淀,另一种可被偶氮磷酸卵白蛋白沉淀。这表明抗原大分子当有两个以上决定簇时,每一决定簇可引起专一性不同的抗体。抗原有两个以上的决定簇时,总的免疫原性就增高。

2. 载体效应 (Carrier effect)

结合抗原诱导的免疫反应中,抗体的专一性虽然依赖于半抗原决定簇,但是整个载体蛋白质大分子对于抗体反应的性质和量也是有影响的。如用一个结合蛋白质(半抗原A + 载体A)免疫动物,所产生的抗半抗原A的体液抗体,能和同一半抗原(A)加另一载体(B)的结合蛋白质起反应。但是,如果用半抗原(A)加另一载体(B)来第二次免疫此动物时,并不能刺激次级免疫反应。此时,半抗原A的抗体反应仍呈现初级免疫反应的特点。也就是说,虽然半抗原A(决定专一性的部分)没有改变,而只是载体(B)不同于初级反应中所用的载体(A),结果半抗原(A)的抗体产生也会受到改变载体的影响。这一现象称为“载体效应”。此外,DNP半抗原和无免疫原性的载体结合时,不能诱导抗体形成;如改变为和另一个有免疫原性的载体结合进行免疫时,就能产生半抗原专一的抗体。这一实验进一步提示,免疫活性细胞对载体决定簇的识别是诱导体液抗体的产生以及对半抗原决定簇本身识别的必要前提。

许多实验表明,载体效应是抗体形成中两类淋巴球协同作用的结果。家兔用对氨基苯磺酸-BSA 初级免疫后,再用同一结合抗原免疫时便能产生很强的对氨基苯磺酸的次级抗体反应。如果次级免疫时载体改用 HGG,就不发生次级抗体反应。在后一情形下,如果家兔在次级免疫几周以前曾经单独用HGG免疫,也能产生很好的对半抗原的次级抗体反应(Rajawsky等,1969)。这一类实验表明诱导半抗原抗体形成,可能需要不同的淋巴球分别对载体决定簇和半抗原决定簇起相互作用,并且这两种相互作用对半抗原抗体的产生都是必需的。在用不同的结合抗原或载体继承免疫过的小鼠淋巴球离体实验中,发现被结合抗原(NIP-BSA)致敏过的淋巴球,当用和另一载体结合的结合抗原(NIP-CGG)刺激时,不能产生显著的免疫反应。但是,如果同时加入经过另一载体 CGG 致敏过的细胞(辅助细胞)时,就有明显的半抗原抗体形成。对于这同一个离体系统,用对T细胞专一的抗 θ 血清处理经过载体致敏的辅助细胞时,抗半抗原抗体的产生便显著地下降,而用抗 θ 血清处理 NIP-CGG 致敏过的细胞(抗体形成细胞)则没有明显的影响(Raff, 1970)。这一实验和其他类似的实验(Roelants 和 Askonas, 1971; Rittenberg 和 Bullock, 1972),都发现和载体决定簇起反应的细胞似乎对抗 θ 血清敏感,因而可能是T细胞,而产生半抗原抗体的细胞则不敏感,可能是B细胞。总之,载体效应的发现是对抗体形成中两类淋巴球协同作用的有力的支持。可以假定T细胞的抗原受体带有载体专一性,而B细胞的抗原受体带有半抗原专一性,因而整个抗体反应在总体上也就呈现出载体效应了。载体效应涉及免疫学的许多重要理论问题,将陆续在以后有关的章节中讨论。关于载体效应的一般论述可参考 Benacerraf 等(1970)的综述。

3. 半抗原和药物过敏

半抗原蛋白质结合物的研究有助于解释一些化学品和药物过敏现象。火药厂工人接