

特异性免疫化学

B.C.高斯切夫 著

912

人民卫生出版社

特異性免疫化学

B. C. 高斯切夫 著

北京中苏友誼医院
病理生理科 譯

趙宗誠 祝希媛 校

人民卫生出版社

一九六三年·北京

內 容 提 要

特異性免疫化學是現代免疫學的重要篇章之一。本書是關於這一問題的綜述性專著。

書中對特異性免疫過程的一些重要理論問題(荷特異性、型特異性、器官特異性、各類化學物質的免疫學特性、抗原和抗體的化學本質、抗原抗體相互作用的機制等)不僅從化學觀點進行了詳細的探討,並且從普通生物學和生理學的角度論述了這些問題。此外,書中還討論了免疫化學對於醫學和生物學的實用價值。

書後附有各國有關文獻 800 餘篇。

本書是從事免疫學研究的重要參考書,也可供生物學工作者、生物化學工作者、微生物學工作者以及臨床醫師閱讀。

В. С. ГОСТЕВ

ХИМИЯ

СПЕЦИФИЧЕСКОГО
ИММУНИТЕТА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ—1959—МОСКВА

特異性免疫化學

開本: 787×1092/32 印張: 8²/16 字數: 178 千字

北京中蘇友誼醫院病理生理科 譯

人民衛生出版社出版

(北京書刊出版業營業許可證出字第〇四六號)

·北京崇文區磁子胡同三十六號·

通 縣 印 刷 廠 印 刷

新華書店北京發行所發行·各地新華書店經售

統一書號: 14048·2744

1963年9月第1版—第1次印刷

定 價: 1. 1 0 元

印 數: 1—4, 000

前 言

免疫化学是关于机体防御反应的化学本质的科学。研究获得性免疫特异性的化学基础，更是摆在免疫化学面前的一个巨大而极为重要的任务。获得性免疫与引起此种免疫的物质之间存在着精确的特异性，这一特点在保健事业中被广泛地应用，以达到诊断、治疗和预防传染性疾病的目的。疫苗和治疗血清的生产就是以获得性特异免疫的规律为基础的。因此，研究这些规律性，尤其是从生物化学方面加以研究，更是一项具有实际意义而且极为迫切的任务。免疫化学的研究对象包括：抗原、抗体的化学本质，抗原和抗体在试管中相互作用的机制，以及完整机体内特异免疫反应的本质。由此可见，免疫化学的范围是相当广的，内容是多方面的，而且无论从实践或理论的观点来看，都是极有意义的。

现今，已经积累了大量关于特异免疫反应化学本质的事实材料。用正确的方法论来分析和解释已有的事实是一个重要的任务。这对整个免疫学及免疫化学的进一步顺利发展都是必要的。在方法论上对事实材料作错误而虚伪的解释，不可避免地会导致该领域内的科学陷于停滞。但是，没有理论的概括，则任何问题的科学研究都是根本不可能的。只有从关于机体和环境统一的一般生物学观点出发，并在理解这种统一性的辩证关系的前提下，才能正确而完整地阐明免疫的特异性问题。

在麦切尼可夫(И. И. Мечников)的免疫生物学说中，对免疫现象第一次作了一般生物学的科学的解释。麦切尼可夫

和当时其他学派的观点不同，他是从一般生物学角度去观察防御现象的。他将免疫机制解释为在进化过程中形成的适应性防御反应。麦切尼可夫证明，这些防御机制是与机体的生理装置有直接关系的。从进化论的观点出发，用发展的眼光来理解防御反应，这就是麦切尼可夫唯物的生物学说和其他免疫学说的显著不同之点，其他那些学说则是把一切免疫现象都归结为抗原与抗体按照化学规律进行的特异性相互作用。麦切尼可夫的免疫学说特别强调防御反应的生物学本质，并着重指出，原则上不能将免疫现象归结为按化学规律进行的反应。根据麦切尼可夫的观点，在防御反应中起主导和决定性作用的是机体，特异抗体在免疫中的作用是从属性的，如果离开了机体的免疫活性，则抗体的防御作用是不可想象的。

在科学免疫学的奠基者、免疫生物学说的创始人——麦切尼可夫死后，科学中，尤其是免疫学中，发生了许多具有重大原则性意义的事件。

在俄国发生了伟大的十月社会主义革命，出现了建立在最先进的方法论——辩证唯物主义基础之上的进步的苏联科学。最完整、最精确的米丘林生物学的原则已经形成，而这一学说的最光辉的先驱者之一，正是麦切尼可夫。在麦切尼可夫生前还只初具雏型的巴甫洛夫生理学说，也得到了确凿的阐述。在免疫学中所积累的大量事实，完全证明了麦切尼可夫的免疫生物学说中的基本原理是正确的。免疫学中形成了一个独特的学科——关于免疫反应化学的科学——免疫化学，它是研究免疫特异性的化学本质的。由于积累了丰富的材料，目前有必要在一般生物学规律、米丘林学说和巴甫洛夫学说、以及辩证唯物主义的基础上，将麦切尼可夫的免疫

生物学说作进一步的发展。应该特别强调的是，目前非常需要以正确的方法论来论述有关免疫化学的事实材料，因为这方面的知识至今尚未能按一般生物学的观点来加以阐述。

本书是我国文献中综述免疫化学资料的初步尝试。在本书中，作者力求根据一般生物学原则来阐述免疫学及免疫化学的各个方面和各种现象；试图用统一的理论观点来综述各种各样的免疫学资料，并从反映生物学基本规律（机体与其生活条件的统一性）的特异免疫与非特异免疫统一论的观点出发来论述这些资料。

在书中对“万字格”学说(lattice hypothesis)进行了批判。此学说是当前用来解释血清学相互作用机制的。这一学说过分估价了免疫的特异方面，而对免疫反应的非特异方面没有给以足够的重视。

上述这种尝试的成败如何，尚待读者自行判断。

本书的文献索引是不完全的。实际上，亦不可能在一本书中援引现代免疫化学的全部文献。作者往往仅能限于提供有关该问题的最新综述性文献。

毫无疑问，书中还存在着其它的缺点。作者预先向来自各方面的批评性意见表示衷心的感谢。

如果书中所陈述的材料能给保健实际工作者即使带来一点益处，作者就认为自己的任务业已完成。

（祝希媛译）

目 录

前言	1
第一章 种特异性	1
种特异性蛋白质的生物学作用	1
种特异性的化学本质	6
第二章 型特异性和个体特异性	11
机体的类型差异在生物学上的意义	11
型特异性的化学本质	15
型特异性的变异性	25
个体特异性与同种移植问题	27
第三章 器官特异性	31
器官特异性的概念	31
器官特异性的本质	39
第四章 免疫特异性的变异性	55
蛋白质分子构型在其免疫特异性上的意义	55
化学特性有改变的蛋白质的免疫特异性	59
第五章 结构简单的物质的免疫学特异性	74
化学结构和免疫学特异性	74
芳香族酸的免疫学特异性	76
脂肪族化合物的特异性	82
醌类的特异性	84
氨基酸和多肽的特异性	92
多核和杂环化合物的特异性	94
结语	106
第六章 抗原机能的化学基础	109

第七章 抗体的本质	121
抗体的双重性质	121
抗体的活性和蛋白质变性	123
抗体和各种血清蛋白成分的关系	125
一、分段沉淀	125
二、超滤过	127
三、超速离心	129
四、电泳	131
用抗原特异吸附的方法提纯抗体	136
抗体的酶提纯法	145
化学性质有改变的抗体	149
結語	152
第八章 抗原与抗体相互作用的机制	153
导言	153
化学学說, “万字格”学說	154
“万字格”学說的批判	159
非特异蛋白质与特异抗原抗体复合物的結合	165
血清学反应中特异与非特异期的統一性	170
結語	186
第九章 机体的特异防御反应	188
吞噬反应	189
抗原在体内的命运	194
变态反应	203
結語	209
参考文献	211

第一章

种特異性

种特異性蛋白質的生物学作用

米丘林生物学中最重要的原理之一即是认为“整个互相联系的有机界,是由各种在质上特殊的类型所组成”。这些有机体类型,在正常的生活条件下,相互不杂交,或者即使杂交,也不会正常地产生繁殖力强的后代,亦即在生理上是不亲和的,也就是所谓种……。种——是生物界锁链中的环节,是在质上有独立性的阶段,是生物界循序渐进的历史发展的阶梯……。自然界中,两个种之间有着质上的种间差异,这种差异是相对的,但又有十分确定的界限。这个界限恰是在分类学中正确划分植物、动物及微生物界的种属时所必须依据的。关于种,К. А. Тимирязев 这样写道:“这些界限,亦即这些有机锁链中的各种各样的环节,并不是人们强加于自然界的,而是自然界本身迫使人们接受的。这个真实的事实要求真实的解释。”^①一个种区别于另一个种的质的独特性决定于什么?不同种的两个体在生理上无亲和性,原因何在?同种个体间生理上有亲和性,原因又何在?这是有关生命科学的根本问题。把蛋白质看成是决定机体种属差别的物质基础是完全合乎逻辑的,因为生命乃是蛋白体的存在方式(恩格斯),蛋白质是构成生命活动的首要基础。实际也是如此,同一机体

^① К. А. Тимирязев 全集, 卷六, 105頁。

的不同蛋白质或同种的不同个体的蛋白质，均具有共同的特性——种特异性。根据蛋白质的种特异性，可将它与另一个种的有机体中类似的蛋白质加以区分。种特异性主要是由有机体的蛋白质来决定的。多糖类及脂类则参于确定型的特异性，这一点后面将提到(见第二章)。多糖类在起源不同、进化上各不相关的机体内可以具有相似的结构，因而也具有相似的特异性。种特异性为有机体的蛋白质所特有，因此，某一个种的蛋白质与另一个种的蛋白质之间存在显著的差别。

正因为如此，所以有充分的根据推测，有机体的新陈代谢的种属特点以及其生活周期发展的特征，首先决定于种特异性蛋白质。

以免疫学方法确定蛋白质的种的特征是最简单和最正确的。П. Я. Чистович 于 1899 年在麦切尼可夫实验室首次证明：以异种血清免疫家兔时（在他的实验中用的是鳗鱼血清），在动物血液内会产生特异性抗体，这种抗体只能与进行免疫时所用的抗原产生沉淀。当发现了对实验中所采用的蛋白质会产生特异性沉淀素时，便引起了一系列的研究高潮。研究者们力图根据有机体蛋白质，特别是血清蛋白的免疫学特异性，来确定其进化上的近缘关系。在 G. Nuttal(1904)的工作中对此问题研究得最为详细。他用免疫家兔所获得的 30 种抗血清，研究了 500 种动物的血清蛋白的免疫学特异性。与此工作一样，其它的一些研究亦都得出了可靠而明确的结果。业已肯定，免疫动物所获得的抗血清，与免疫时所用的那些蛋白质能产生最强而明显的血清学反应。同时，还发现有近缘种属关系的动物蛋白质之间有交叉反应。猿和人血清蛋白的免疫学特异性已有特别详细的研究。不同的研究者借助各种不同的反应（沉淀反应、补体结合反应）证明：类人猿的

血与人的血比类人猿与低等猿类或马、骡及其它动物的血，在血缘上更为接近。免疫学反应在猿和人的分类学中的意义，B. Г. Штефко(1922)曾有详细的描述。

曾发现马和骡、狼和狗以及其它动物的血清蛋白之间都有免疫学上的近缘关系。这些卓越的发现表明，生物学上近缘的不同动物种，其免疫学特异性有共同之点；当其相互杂交时，能产生具有生活力的后代，称为“杂种”。十分明显，动物间生理学的亲和性与其蛋白质的种特异性有直接关系。

蛋白质的种特异性最初是根据它的抗原性，亦即蛋白质在温血动物机体中产生特异性抗体的能力而确凿无疑地发现的。较低等的生物在注入种特异性蛋白时，没有产生特异性抗体的能力。但是决不能认为，种特异性仅仅表现在抗原性上。在低等动物方面，蛋白质的种特异性也有相当重要的生物学意义。这可以海胆卵子的受精过程为例加以阐明。业已证明，甚至象在精子固着于卵细胞这样的基本活动中，具有种特异性的蛋白质也表现很大的作用。

F. Lillie(见 A. Тайлер, 1951)首次证明，将由成熟无损的海胆卵排出的海水(卵水)加到同种精子上，可引起后者的凝集，增强其运动性，促进其化学趋向性，并能诱发某几种性成熟的雄性动物的排精。

来自“卵水”的精子凝集素，对同种精子具有相对特异性。血缘相近的种之间可发生交叉反应，但这种反应通常较同种反应为弱。来自海胆卵中的这种可以粘结精子的物质称为受精素，精子中可与受精素相结合的物质则称为抗受精素。象受精素一样，抗受精素也具有种特异性。所以受精素和抗受精素之间的相互作用乃是两种蛋白质之间的种特异性反应。在这一点上，它很象温血动物体内抗原抗体之间的相互作用

用。

如果说，在精子固着于卵子表面这样受精过程的基本活动中，蛋白质的种特异性能起如此重要的作用，那么，不难想象，蛋白质种特异性在决定和定向其所有各发育阶段(从卵子初期分裂直到机体成熟、衰老、死亡为止)的特征上，该具有何等重大、广泛而深刻的生物学意义。在新陈代谢中，首先是蛋白质的生物合成中，蛋白质种特异性的定向作用，已由苏联学者们在微生物定向变异方面的卓越工作中，特别清楚地证实了。

在我们的时代里，关于某一种细菌转变成另一种的可能性问题，早在 20 多年以前，已在萨拉托夫流行病学和微生物学研究所里，在 Н. Н. Жуков-Вережников 的领导下由 А. А. Бессонов、Б. И. Ленская 等人所进行的工作中得到确切可靠的证明。通过这些研究已经肯定，可用人工方法定向地将鼠疫杆菌转变成为与啮齿类动物假性结核杆菌相同的另一个菌种^①。

Н. П. Грачева 于 1946 年在 Н. Ф. Гамалия 的指导下证明了，大肠杆菌可以转变为与 Breslau 氏副伤寒菌相类似的另一种细菌。为此，作者将大肠杆菌培养在缺乏营养的培养基中，并加入死的 Breslau 氏副伤寒菌体。大肠杆菌在适应新的生存条件的过程中逐渐获得了新的特征，这些特征开始还不稳定，以后较为稳定，而最后终于巩固下来，以致能够遗传给后代。特异性蛋白(即 Breslau 副伤寒杆菌所特有的种特异性的载体)的合成，是大肠杆菌这一转变的决定性阶段。

从 1948 年开始，在 В. Д. Тимаков 领导的实验室里全

^① 苏联医学科学院公报，1951 年，第 2 期，第 39~44 页。

面地研究了肠伤寒属微生物的种形成的规律性 (Тимаков, 1951, 1953)。Д. Г. Кудлай, Н. М. Семчева 等人在 В. Д. Тимаков 领导下确定, 当用另一些近缘细菌的分解产物作为营养来源来驯化培养肠伤寒属微生物时, 可以得到具有那些细菌的全部特性, 包括抗原性在内的新菌株。在用副伤寒菌的全部自溶物培养大肠杆菌时, 这两种细菌特性的近似性极为显著。但是, 将大肠杆菌培养于缺乏营养的培养基中, 同时加入由 Breslau 氏杆菌中提取的全抗原或核蛋白, 亦可得到这样的结果 (Н. Е. Визирь, А. М. Пасечник, В. Н. Шур-Шульц, 1955)。

微生物抗原性的改变, 证明在其体内出现了带有新的种特异性的、并且在质上是新的蛋白质。在此种情况下, 微生物的整个生命活动发生一个剧烈的转变和飞跃。微生物体内出现了定向变异培养物所固有的代谢过程的特点, 所获得的这些性质和特征在遗传上已非常巩固。А. Н. Белозерский, А. С. Спири́н, Д. Г. Кудлай 和 А. Г. Скавронская 对细菌的定向变异进行了详尽的生物化学的研究(1955)(见 А. С. Спири́н 和 А. И. Белозерский 1956, 1958; Е. Я. Рашба 和 М. Б. Каганская, 1957)。

Л. Г. Перетц 及 М. Бажедомова(1955)用大肠杆菌的死菌体(加入人血清)培养弗氏(Flexner)痢疾杆菌, 发现弗氏痢疾杆菌会变成另一种细菌, 此菌无论就生物化学特性或是抗原性而论, 均与宋内氏(Sonne)痢疾杆菌无异。将宋内氏痢疾杆菌用大肠杆菌死菌体培养时, 可获得与 *B. metalcaligenes* 近似的一些特性。用这种方法在实验中所获得的痢疾菌的变异性, 与近年来在痢疾病原体的“种交替”(смена видов)中所发生的变化是相符合的。

苏联学者们的研究以非常明确和可靠的事实证明：在另一种特异性蛋白的影响下，可使微生物体内蛋白质生物合成的特性发生严重的紊乱，其最终结果将使微生物产生合成新蛋白质的能力，此种新蛋白质带有“赋予的”种族特异性。新的种特异性蛋白质的出现，即意味着新种的产生，此新种具有另一新陈代谢特点和另一种生命周期发展特征。

由以上结果可以明显看出，为了保存种族，机体为什么迫切需要具有抵抗异种特异性蛋白侵入的防御机制，机体为什么要保持其本身蛋白成分在种特异性上的纯一。当能破坏机体生命活动发展特征的异种蛋白在其体内出现时，有机体便会动员它的全部防御力量。大家清楚地知道，给动物或人胃肠道外注入异种蛋白时，会引起其全部防御装置的机能增强。这种现象就是所谓“蛋白疗法”的基础。这种疗法是用注射异种动物的乳或血清非特异性地治疗一系列疾病。

人和温血动物的获得性特异性免疫取决于抗体；这种免疫是生命攸关的重要防御力量。它的作用与其说是抵抗致病菌的侵入，不如说是防止异种蛋白进入机体。异种蛋白进入机体的情况在生活中较感染更为常见，并且有非常现实的危险性。没有抵抗异种特异性蛋白入侵的防御机制，便不可能有稳定的种存在。换言之，免疫及其中的一部分——特异性免疫，乃是维持生物界种族恒定性的最基本条件之一。

种特异性的化学本质

如上所述，种特异性首先为机体的蛋白质所固有。但是，产生了这样的问题：究竟是蛋白质分子的哪一部分决定蛋白质的种特异性呢？

大家都知道，蛋白质分子是由各种氨基酸彼此借多肽键

结合而成的。晚近几年的研究结果甚至已能准确地确定，象胰岛素、促肾上腺皮质激素以及其它蛋白质那样长的多肽链内氨基酸的排列顺序(Е. Д. Каверзнева 1956)。业已证明，氨基酸在多肽链中的排列是不均匀的。每一种蛋白质的氨基酸都有其恒定的、特有的排列顺序，这种排列顺序，显然与蛋白质在机体内的生物学作用，特别是与其种的属性有关。同时，蛋白质的生物学活性不是取决于整个蛋白质的分子，而是取决于其中一定部位的结构。

用依次连续去除末端氨基酸并进而确定其性质的方法已经证实，不同种属动物的蛋白质分子内，氨基酸的排列顺序是不相同的。如牛和人的纤维蛋白原 (I. Lorand, W. Middlebrook, 1953), 牛和人的血清白蛋白 (W. White, J. Schield, K. Rabbits, 1955), 以及各种植物性蛋白质 (Т. Девеньи, Е. Сереньи, 1956)。显然，这就是蛋白质种族分化的先决条件。

现代的资料证明，蛋白质分子是可逆性离解的多肽复合物。在某些情况下，这些复合物彼此结合，形成联合的蛋白质分子；而在另一些情况下，正与此相反，蛋白质分子分解成为其组成的成分。此时，蛋白质的分子量按其离解的程度成倍地减小。当将蛋白质溶解于浓的尿素溶液中时，当改变环境的温度或环境的有效酸性时，蛋白质分子就可逆性地分解成为构成蛋白质的基本单位。但是，当恢复到原来的 pH 值时，则已分解的分子，通过蛋白质分子基本单位的重新结合，又恢复原有的结构 (F. Haurowitz, 1953, 66 页)。

蛋白质容易分解成为基本单位的事实证明，这些基本单位是以弱的化学键相互结合的。使蛋白分子可逆地解离成为更小的基本单位，并使这些基本单位形成各种组合的作用，绝

不能作为蛋白质出现新的种特异性的原因。这种情况使我们推测，决定种特异性的蛋白质分子基团不会大于失去可逆离解性的蛋白质分子基本单位(W. Boyd, 1949, 87 页)。

种特异性是否取决于比蛋白质分子的基本单位更小的基团呢？学者们试图用研究蛋白质酶分解产物的种特异性和抗原性的方法来解决这个问题。现在已经肯定地证明，用蛋白分解酶分解蛋白质会使其种特异性消失；蛋白质的分解产物不能与原来蛋白质的特异性抗体相互作用。同时，它也失去了引起抗体形成的能力，也就是失去了抗原性(K. Landsteiner, 1946)。根据上述确凿无疑的事实，已作出如下结论：较蛋白质分子基本单位小的蛋白质分子部分已不能决定种特异性。

但是，这样一种普遍流行的观点，根据苏联学者们所作的研究来看，还需加以重新考虑。

C. E. Бреслер 及其同事们 (C. E. Бреслер, 1947; C. E. Бреслер, Г. В. Самсонов 和 Н. А. Селезнева, 1949; C. E. Бреслер, А. П. Коников 和 Н. А. Селезнева, 1949; C. E. Бреслер, М. В. Гликина, Н. А. Селезнева 和 П. А. Финогенов, 1952) 证明，蛋白质的水解物在有蛋白分解酶存在的条件下，在高压的作用下能够再合成为与原来蛋白质类似的蛋白质分子。如上所述，蛋白质分解的低分子产物已丧失种特异性和抗原性。当在高压条件下由于酶的再合成的结果，由那些没有特异性的产物还能再形成带有原来的种特异性和抗原性的蛋白质。根据两种不同来源的基质混合再合成的实验证明，甚至稍稍混入一点异种蛋白质水解产物，也会破坏再合成过程。单独采取血清白蛋白和卵白蛋白的水解产物在胰白酶的作用下，再合成几乎达 100%。假如在实验中，取某一

种蛋白质水解物 80% 和另一种蛋白质水解物 20%，那么再合成的程度降至 15%。超速离心证明，这种反应产物不含大分子蛋白质。此时，仅仅有某些蛋白碎片的聚合，而并没有真正的蛋白质形成。如果把两种不同蛋白质的水解产物按各半的比例混合，则其再合成即变为不可能。

在以马和牛的或马和人的血清白蛋白水解混合物所进行的再合成试验中，亦得到类似的结果。甚至同一机体的各种血清蛋白的混合，对再合成过程也是极为有害的。例如，当没有将血清两种球蛋白制成电泳上纯一的，亦即除掉全部其他血清蛋白的杂质以前，它的再合成就不会成功。

在加压再合成蛋白质时，若利用不纯的、混有多种多肽酶的“市售”胰蛋白酶制剂，亦可见到类似的现象。如果在整个系统中含有能使多肽链的水解和再合成发生混乱的多种多样蛋白酶和多肽酶，那么，水解物中的蛋白质碎片就会发生显著的变化，其中的氨基酸链将发生无条理的重新排列。因此，就不具备使这些蛋白碎片形成有一定结构的、稳定的、大分子蛋白质的条件(C. E. Бреслер, 1955)。法国学者们(G. Talwar, M. Machboeuf, 1954)最初按 C. E. Бреслер 的方法尝试再合成蛋白质的实验之所以未获成功，就是因为他们所采用的胰蛋白酶不纯的缘故。只有用纯的单一的胰蛋白酶或糜蛋白酶的结晶才有可能再合成蛋白质。

这样一来，在一定的实验条件下，借助压力进行酶促再合成时，非特异性的蛋白分子碎片会“聚集”起来，形成具有原来种特异性的大分子。当具有其它特异性的蛋白碎片存在时，就会剧烈地破坏再合成过程。对此现象的详尽研究证明，在再合成时，会迅速地形成最终大小的、具有该蛋白质所固有的种特异性的蛋白质大分子。反应中越过了所有的不稳定中间阶