

第三章

抗体

本章教学大纲

【目的要求】

1. 掌握 抗体和免疫球蛋白的概念、结构、类型和功能。各类免疫球蛋白的特性和功能。
2. 熟悉 免疫球蛋白的类别转换机制；单克隆抗体的制备和应用。
3. 了解 免疫球蛋白的基因结构和基因重排；基因工程抗体。

【教学内容】

1. 抗体和免疫球蛋白的概念以及免疫球蛋白分型（膜型和分泌型）。
2. 免疫球蛋白的基本结构，功能区，水解片段及其它成分。
3. 免疫球蛋白的类型，同种型，同种异型和独特型。
4. 免疫球蛋白的基因结构及其重排和表达。Ig的类别转换。
5. 抗体V区和C区的功能。
6. 各类免疫球蛋白的特性和功能。
7. 单克隆抗体和基因工程抗体。

概念

1. 抗体（antibody, Ab）功能性概念

是由抗原刺激而产生并能与刺激其产生的抗原发生特异性结合的、具有免疫功能的糖蛋白。抗体主要存在血清中，也存在于如呼吸道粘膜液、小肠粘膜液、唾液以及乳汁等其它体液中。

2. 免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）结构性概念

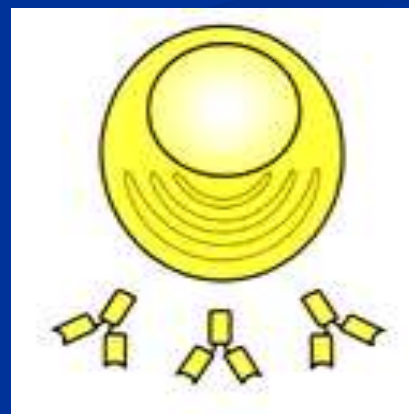
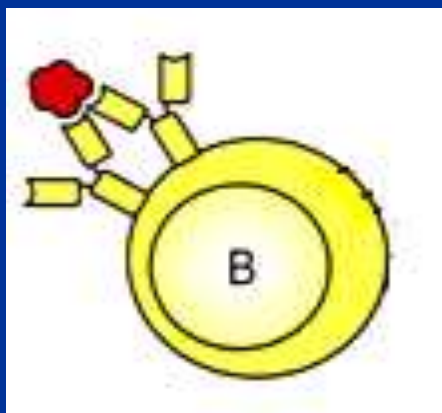
具有抗体活性或化学结构与抗体分子相似的球蛋白。

存在形式

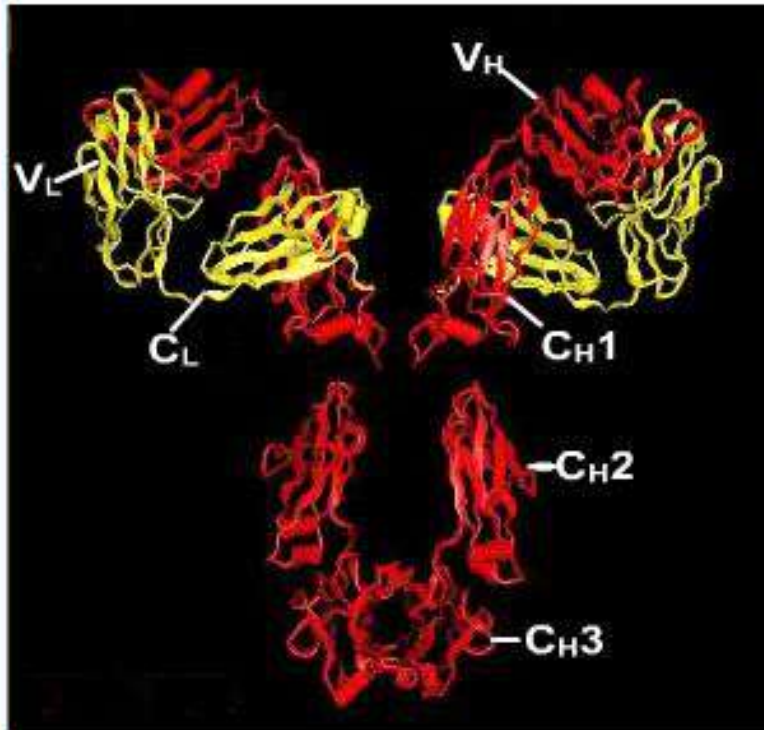
■ BCR (B细胞受体)

— 膜型 (membrane immunoglobulin, mIg)

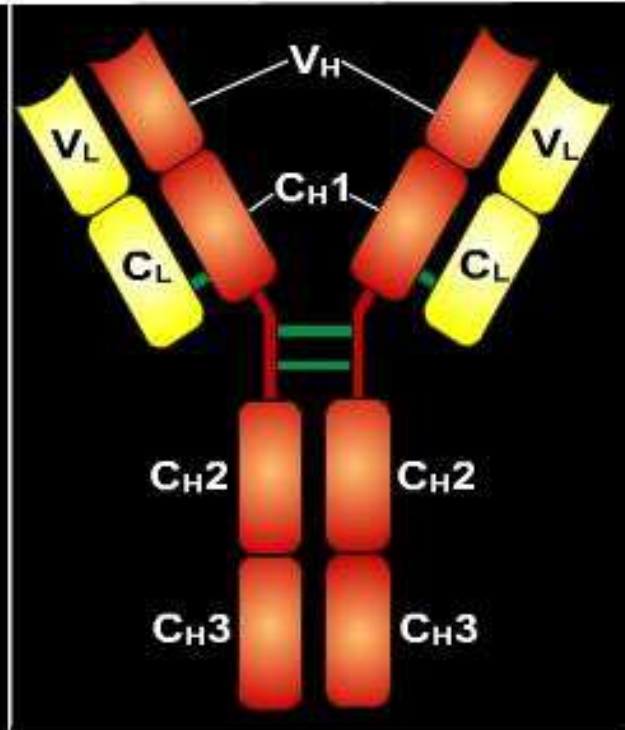
■ 抗体 — 分泌型 (secreted immunoglobulin, sIg)



第一节 抗体的分子结构



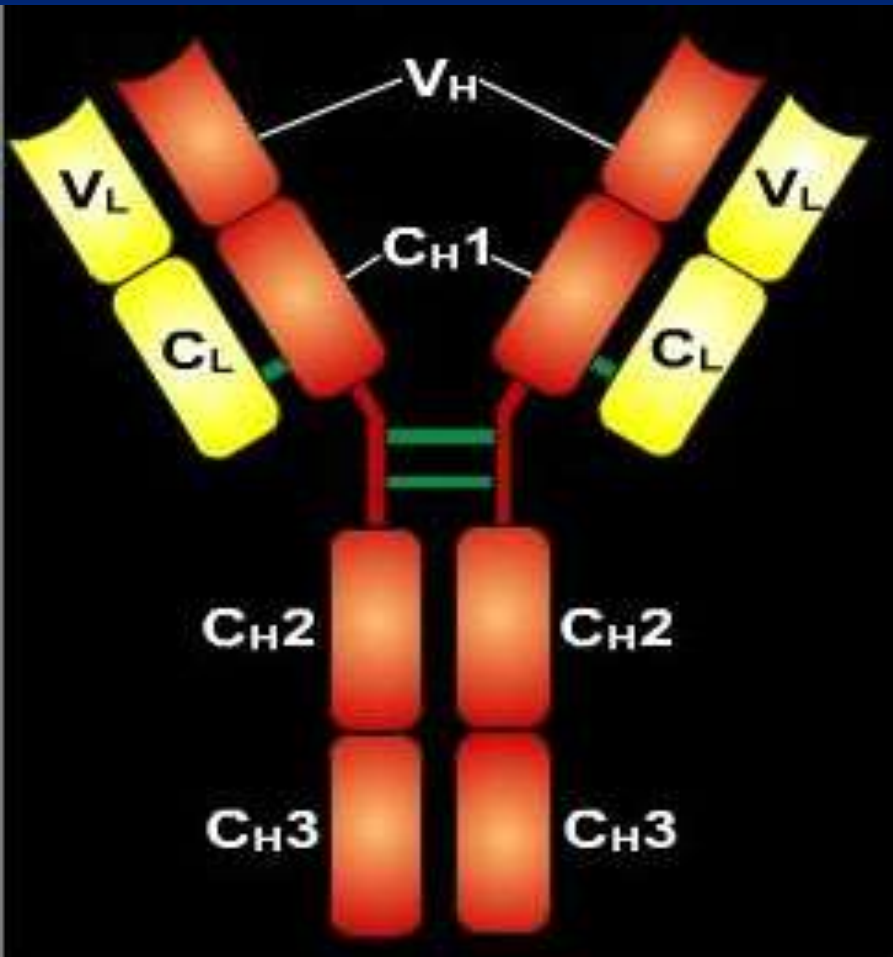
立体结构



基本结构



一、免疫球蛋白的基本结构



“Y”型，四肽链

重链（5种： α 、 γ 、 μ 、 δ 、 ϵ ）

轻链（2种： λ 、 κ ）

可变区（V区）

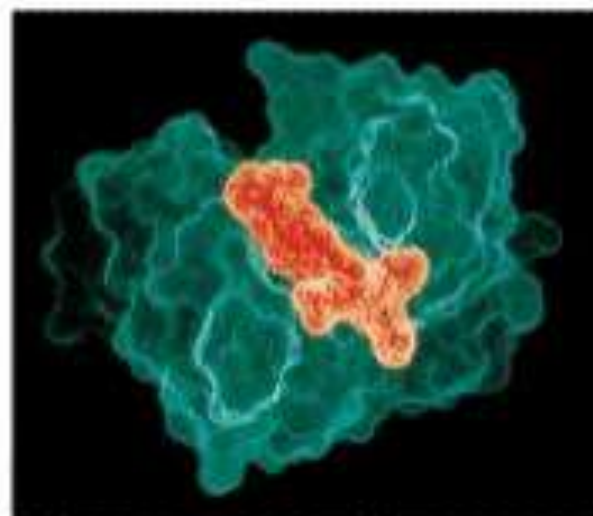
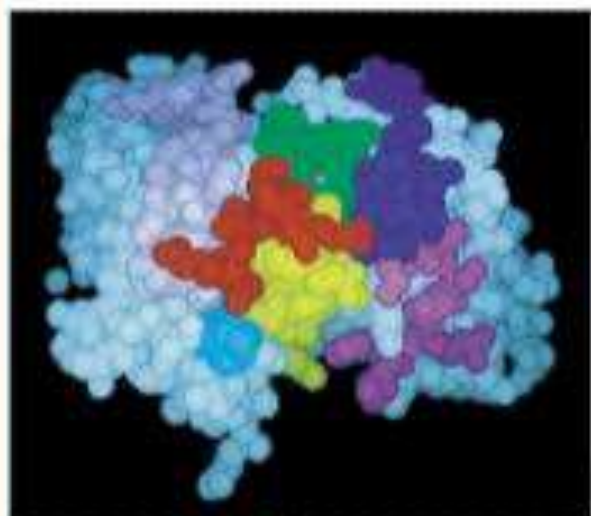
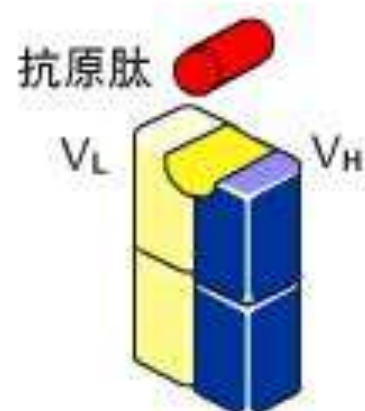
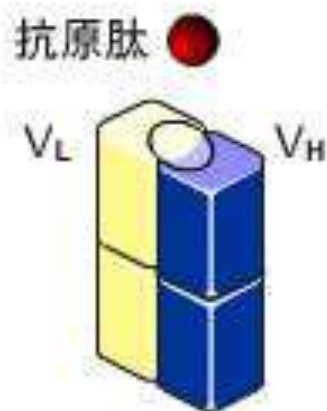
超变区（HVR，3个，

又称CDR 互补决定区）

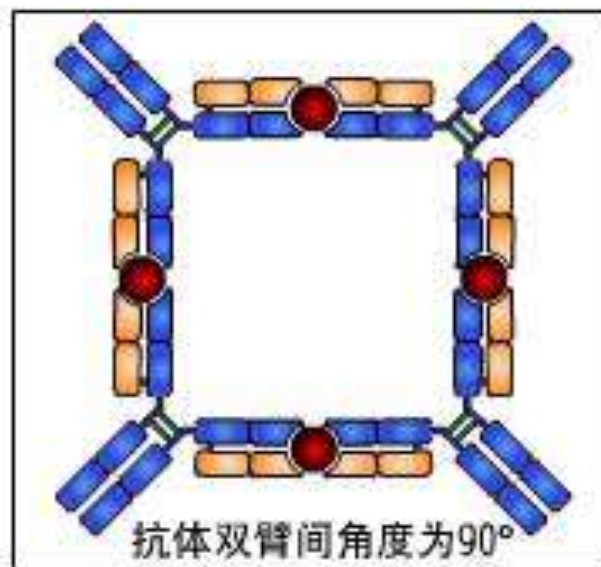
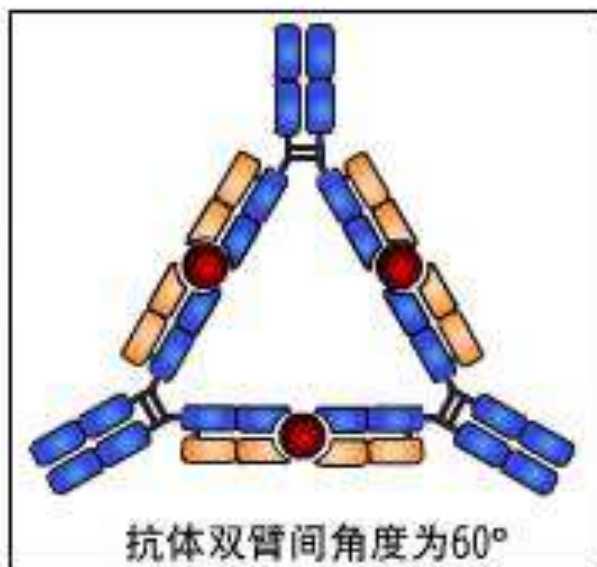
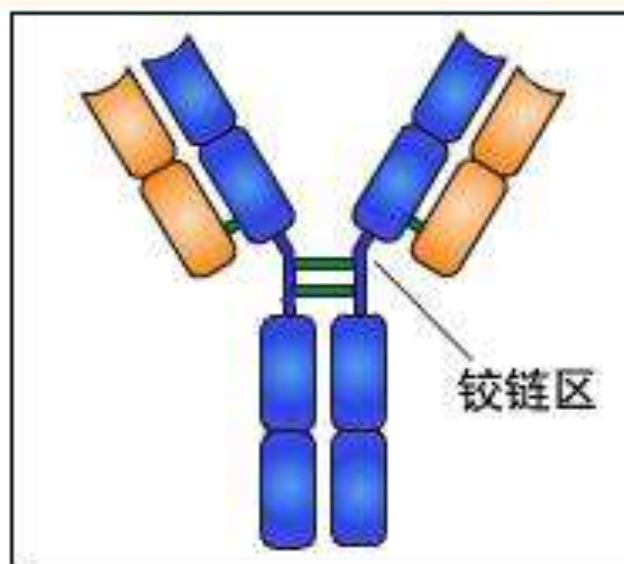
骨架区：FR（4个）

恒定区（C区）

铰链区



抗体的互补决定区与抗原表位结合示意图



免疫球蛋白的铰链区及其功能

二、免疫球蛋白的功能区

功能区：是不连续，紧密折叠的区域，由重链和轻链经链内二硫键连接而成的球状结构。该区具有特殊的功能特性。

轻链：VL、CL

重链： $\left\{ \begin{array}{l} \text{VH} \\ \text{CH1、CH2、CH3、CH4} \end{array} \right.$

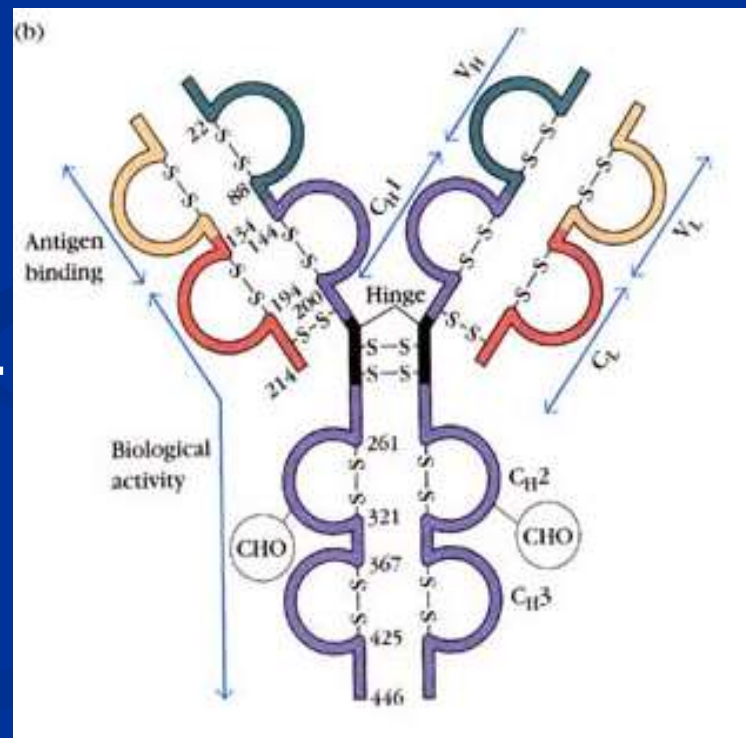
IgG

IgM

IgA

IgE

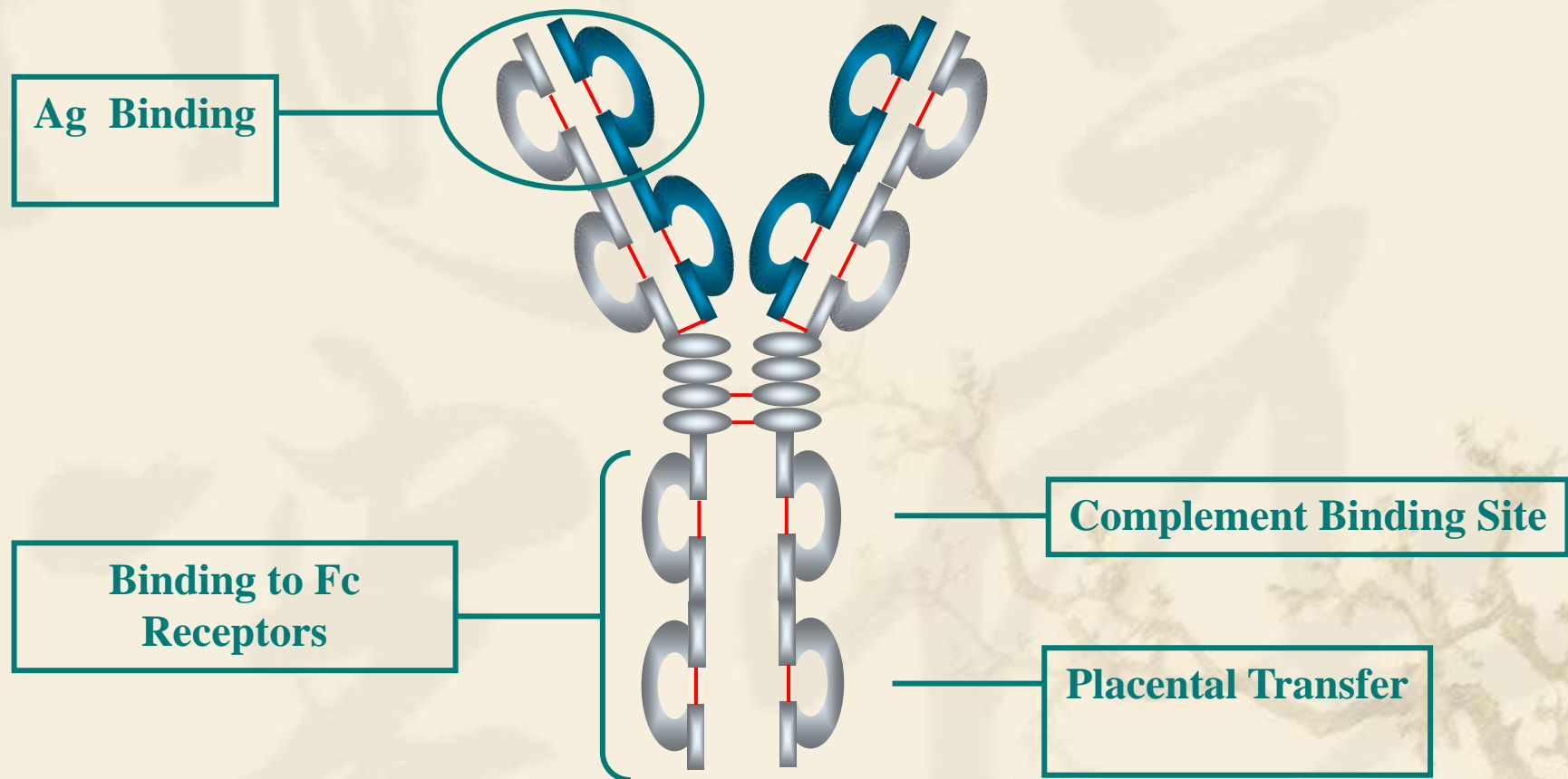
IgD



主要功能

1. VL和VH是抗原结合的部位（FV区）。▶
2. CL和CH上具有同种异型的遗传标记。▶
3. IgG的CH2和IgM的CH3具有补体固有成分C1q的结合点，参与激活补体系统。▶
4. CH3/CH4具有结合包括单核细胞、巨噬细胞、粒细胞、B细胞、NK细胞等细胞的Fc段受体的功能。▶
5. IgG的CH2+CH3 具有介导IgG通过胎盘的特性。

Immunoglobulin Fragments: Structure/Function Relationships



三、免疫球蛋白的水解片段

1. 木瓜蛋白酶（Papain）（将重链于近氨基端切断）

Fab段（fragment of antigen- binding, 抗原结合片段） Fab段可以与抗原结合，具有抗体的活性。

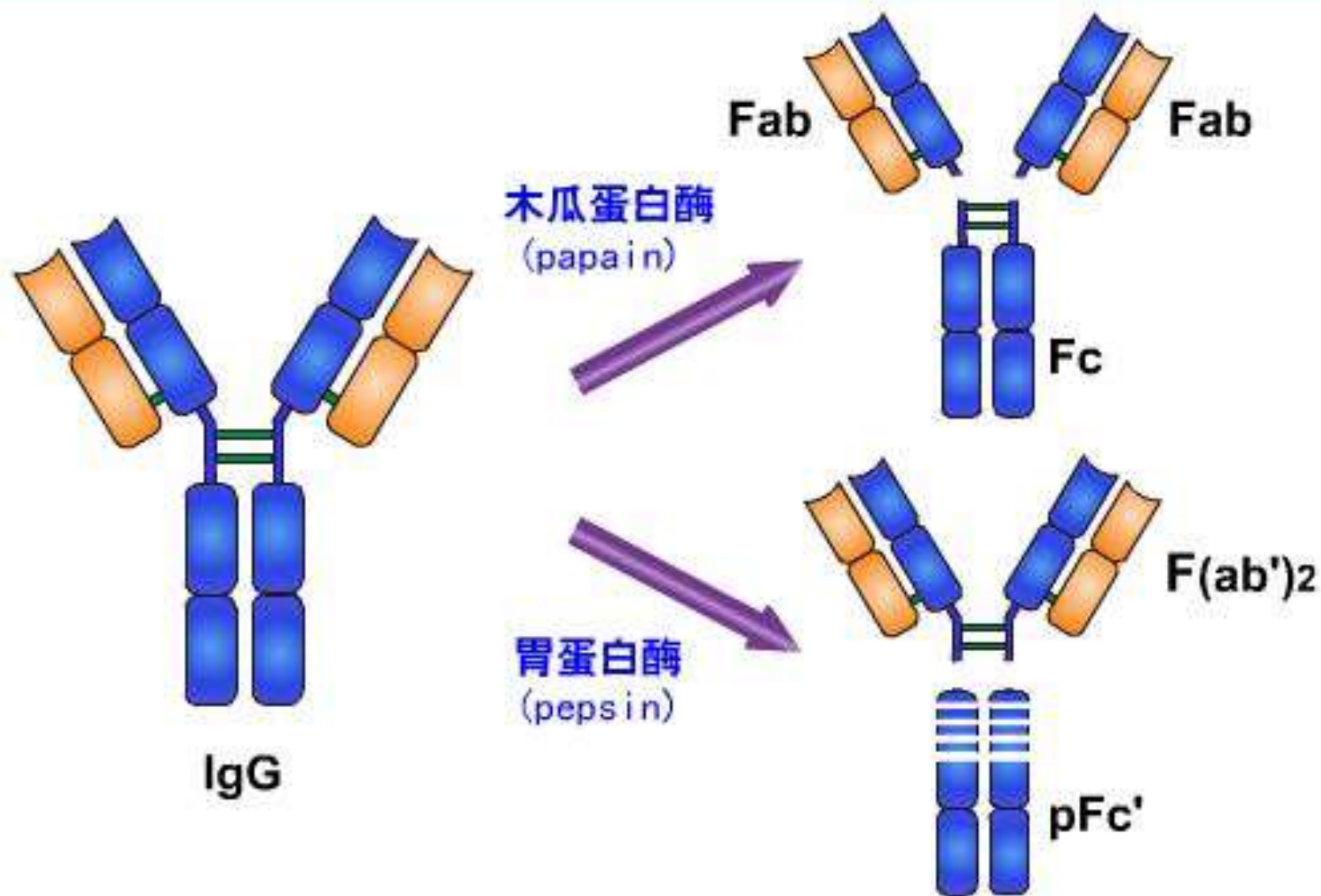
Fc段（fragment crystalizable, 可结晶片段）

Fc段不能与抗原结合，但可执行Ig的其他生物学功能。

2. 胃蛋白酶（Pepsin）（将重链于近羧基端切断）

$\left\{ \begin{array}{l} \text{F(ab')}_2 : \text{可结合2个抗原表位。} \\ \text{pFc'} : \text{无生物学活性。} \end{array} \right.$

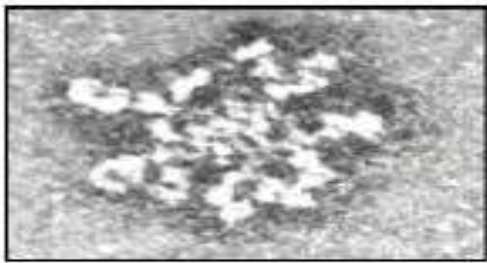
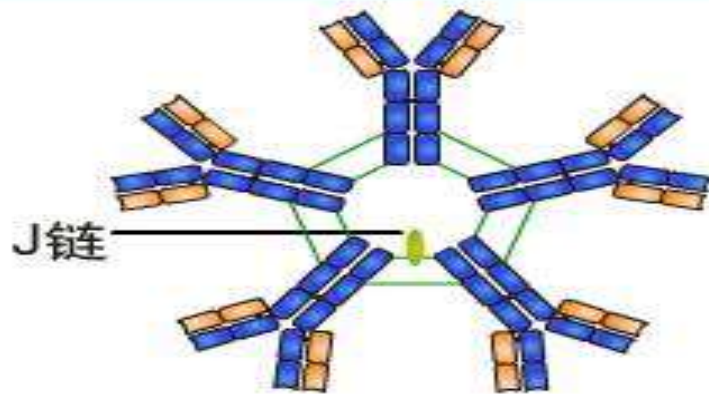
3. 意义：阐明Ig分子生物学作用。



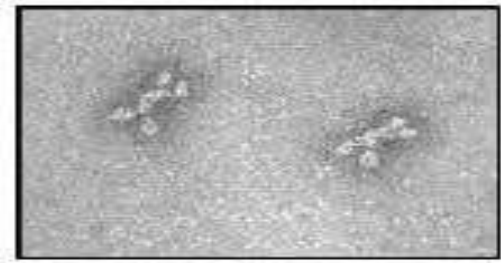
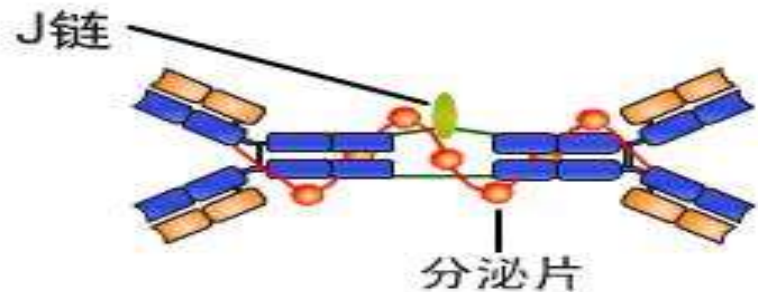
免疫球蛋白的水解片段

四、其它成分

1. 连接链（joining chain, J链）：IgM五聚体，IgA双聚体
2. 分泌片（secretory piece, SP）：SIgA



IgM



SIgA

IgM和SIgA结构示意图

第二节 抗体的类型和生物学活性

一、抗体的类型

(一) 同种型 (isotype)

同一种属每个个体都具有的免疫球蛋白的抗原特异性，其抗原决定簇主要存在于Ig的C区。

1. 类和亚类（根据H链的抗原性不同）

(1) 类 {
IgG — γ (gamma)
IgA — α (alpha)
IgM — μ (mu)
IgD — δ (delta)
IgE — ϵ (epsilon)



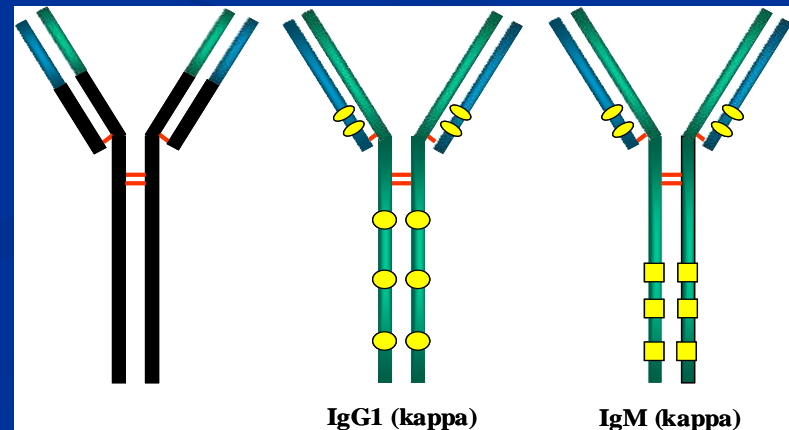
(2) 亚类 {
IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
IgA: IgA1, IgA2

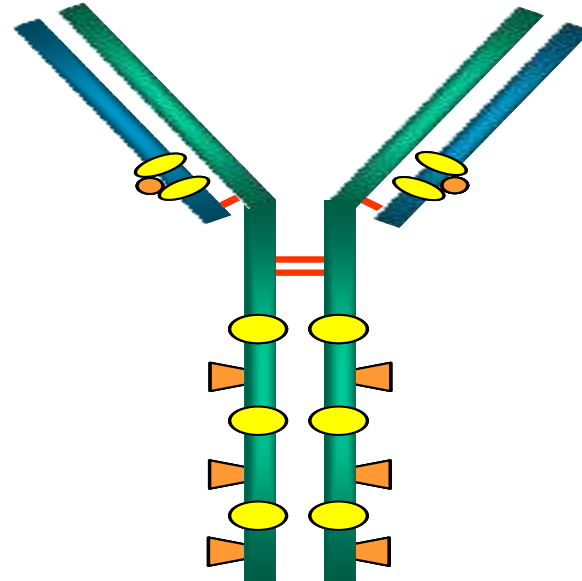
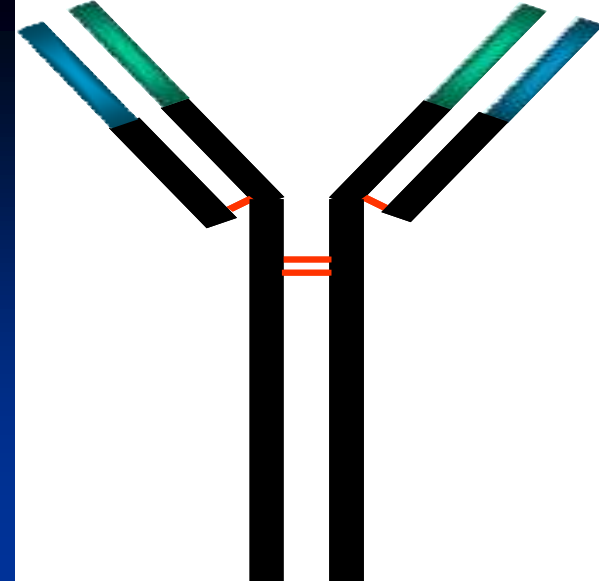
2. 型和亚型 (根据轻链C区抗原特异性不同分型)

(1) 型 { κ (kappa) 型
 λ (lambda) 型

(2) 亚型 (λ 链) :

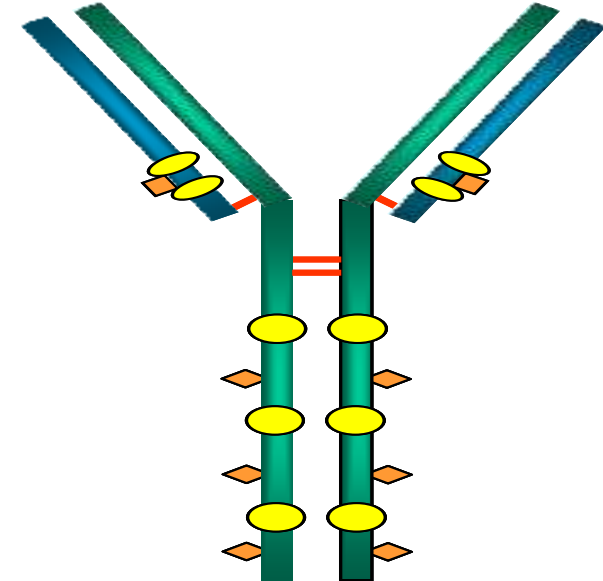
{ OZ (+) (或 λ 1) : 第190位 (亮氨酸)
OZ (-) (或 λ 2) : 第190位 (精氨酸)
Kern (+) (或 λ 3) : 第154位 (甘氨酸)
Kern (-) (或 λ 4) : 第154位 (丝氨酸)





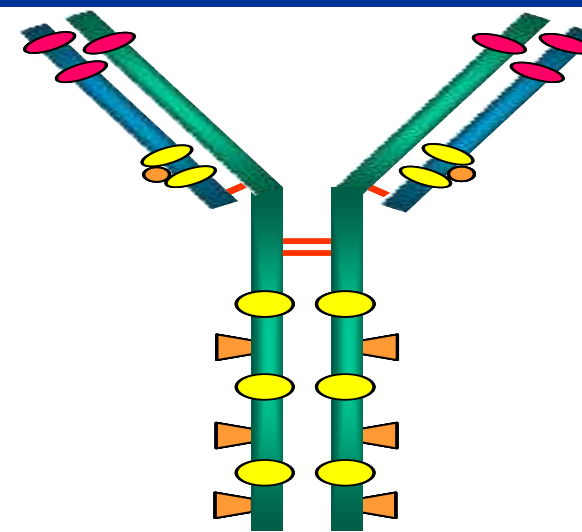
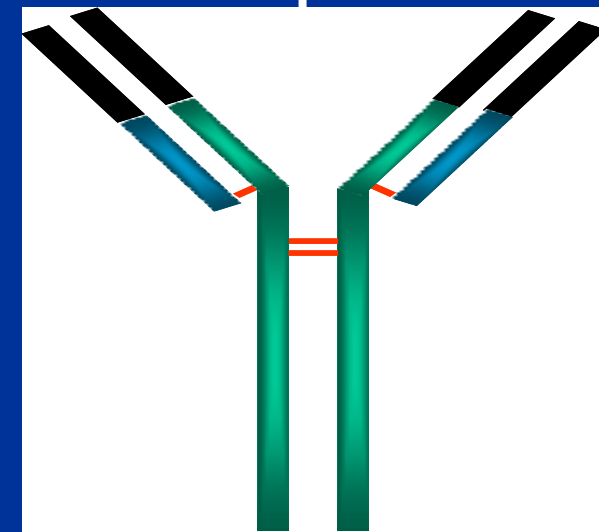
IgG1 (kappa)

Person 1



IgG1 (kappa)

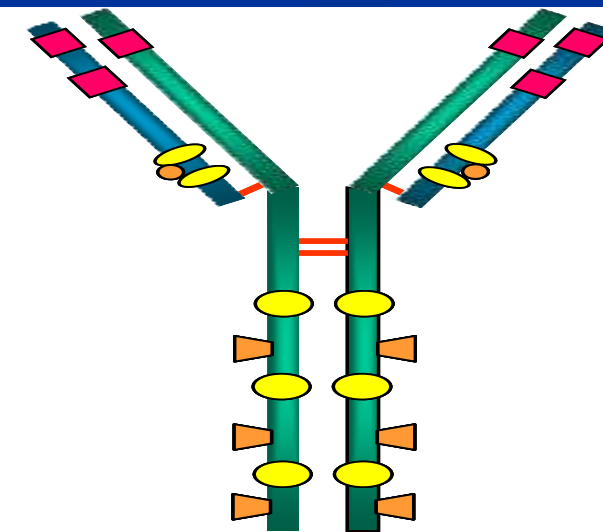
Person 2



IgG1 (kappa)

Person 1

anti-A

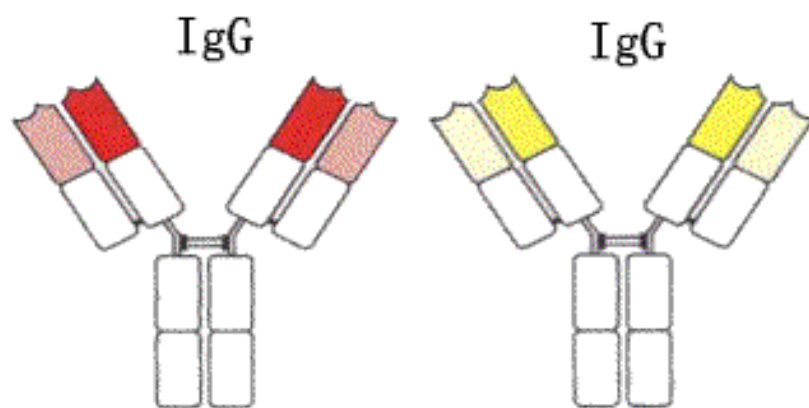


IgG1 (kappa)

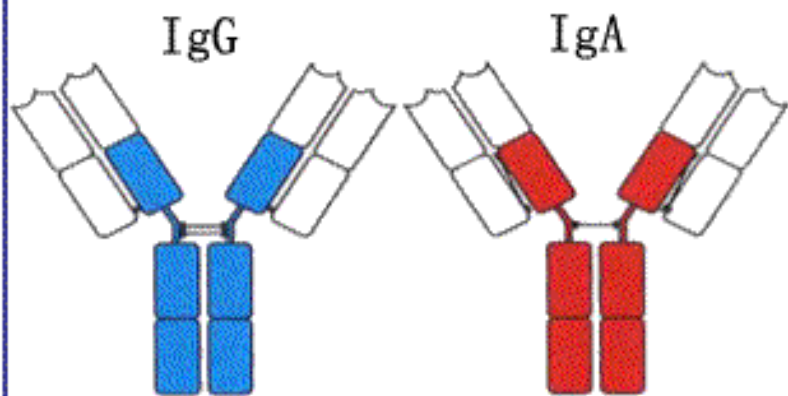
Person 1

anti-B

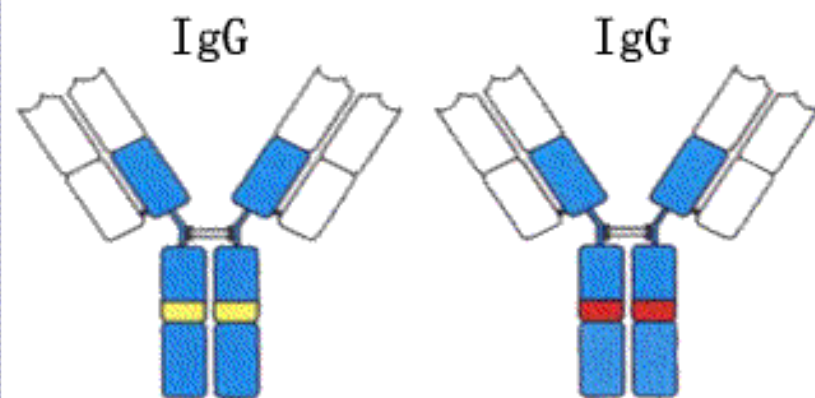
独特型



同种型



同种异型



二、抗体的生物学活性

（一）特异性结合抗原



- | | | |
|---------|---|---|
| 1. 结合基础 | { | 超变区—表位
静电力、氢键、范德华力
可逆
影响因素：PH、温度、电解质 |
| 2. 实际意义 | { | 中和效应 — 中和毒素和病毒
与Ag结合 — 促吞噬细胞吞噬 |

(二) 激活补体系统

$\text{Ab (IgM、IgG)} + \text{Ag} \rightarrow \text{C1q} \rightarrow \text{补体经典途径}$

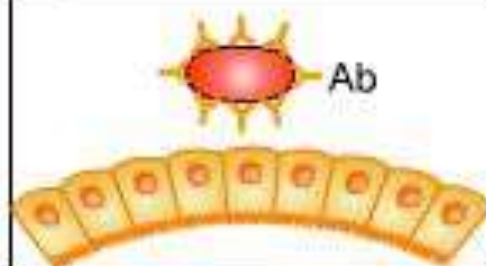
$\text{IgG4、IgA和IgE的凝聚物} \rightarrow \text{补体旁路途径}$

(三) 结合Fc受体

- (1) 介导超敏反应： I 型超敏反应；
- (2) 调理作用 (opsonization) : $\text{IgG} + \text{抗原(颗粒性)} \rightarrow \text{Fc}\gamma\text{R (单核、巨噬细胞及中性粒细胞)} \rightarrow \text{促吞噬细胞吞噬}$ 
- (3) ADCC: $\text{IgG} + \text{抗原(靶细胞)} \rightarrow \text{Fc}\gamma\text{R (NK 细胞)} \rightarrow \text{杀伤靶细胞}$ 

(四) 通过胎盘和粘膜

阻止病原体入侵

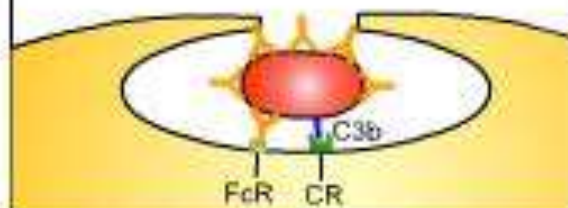


中和作用

溶解细胞或细菌

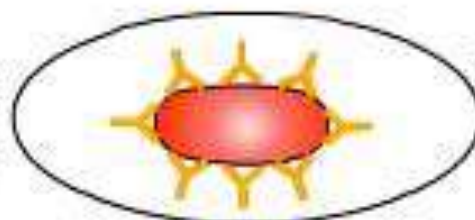


联合调理作用

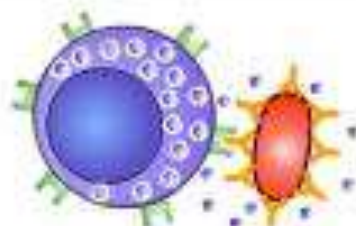


活化补体

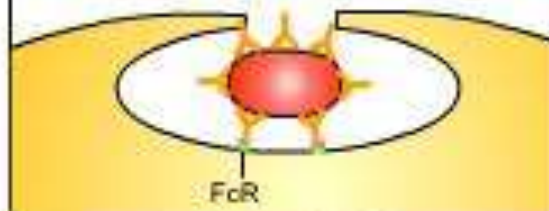
Ig特异性结合抗原



结合Fc受体



ADCC



调理作用

通过胎盘



被动免疫

免疫球蛋白的功能

三、抗体的Fc受体

(一) IgG的FcR分I、II、III型，均属免疫球蛋白超家族成员

Fc γ RI: 单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞，
IgG(IgG1和IgG3)的高亲合力受体；

Fc γ RII: 分布广泛，以低亲和力结合免疫复合物和
多聚形式的IgG；

Fc γ RIII: IgG1、IgG3为低亲和力受体。巨噬细胞、
NK细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞，与单
体或免疫复合物形式的IgG结合，介导NK细
胞的ADCC效应及巨噬细胞的捕获或清除等。

(二) IgE的Fc受体

FcεRI:

结构: 跨膜糖蛋白, 属Ig超家族, IgE的高亲和力受体。

分布和功能: 嗜碱性粒细胞和肥大细胞, 介导 I 型速发型超敏反应。

FcεRII(CD23):

结构: 穿膜糖蛋白, 低亲和力受体, 属C型凝集素家族成员。

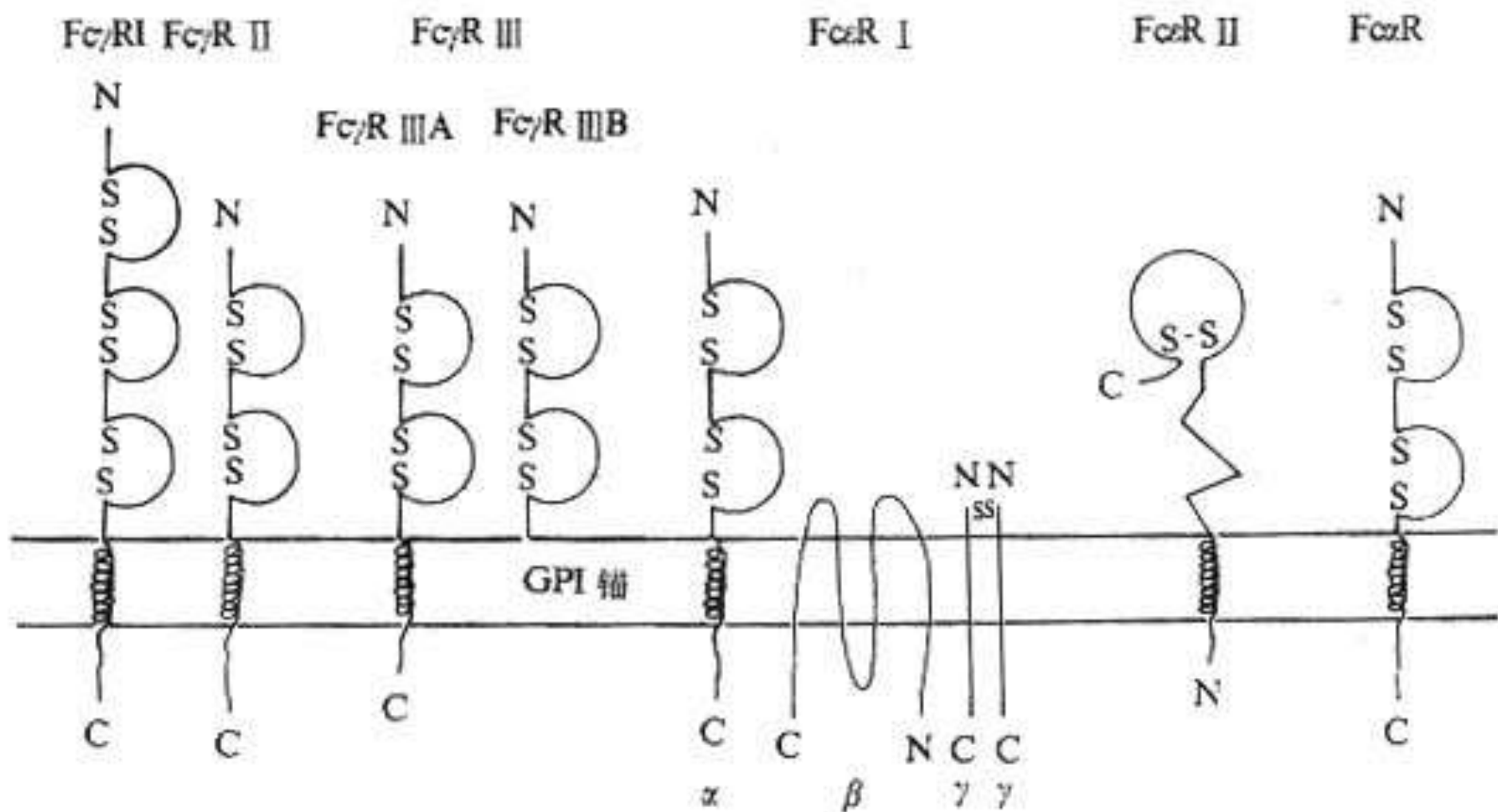
分布: 成熟B细胞、活化巨噬细胞和树突状细胞等。

(三) IgA的Fc受体

Fc α R(CD89)为跨膜糖蛋白，属Ig超家族成员。为中等亲和力受体，主要表达于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等，介导吞噬、ADCC以及炎症介质的释放。

(四) IgM受体、IgD

前者主要表达于B细胞，二者共同表达于成熟B细胞。



FcγR、FcαR和FcεR结构示意图

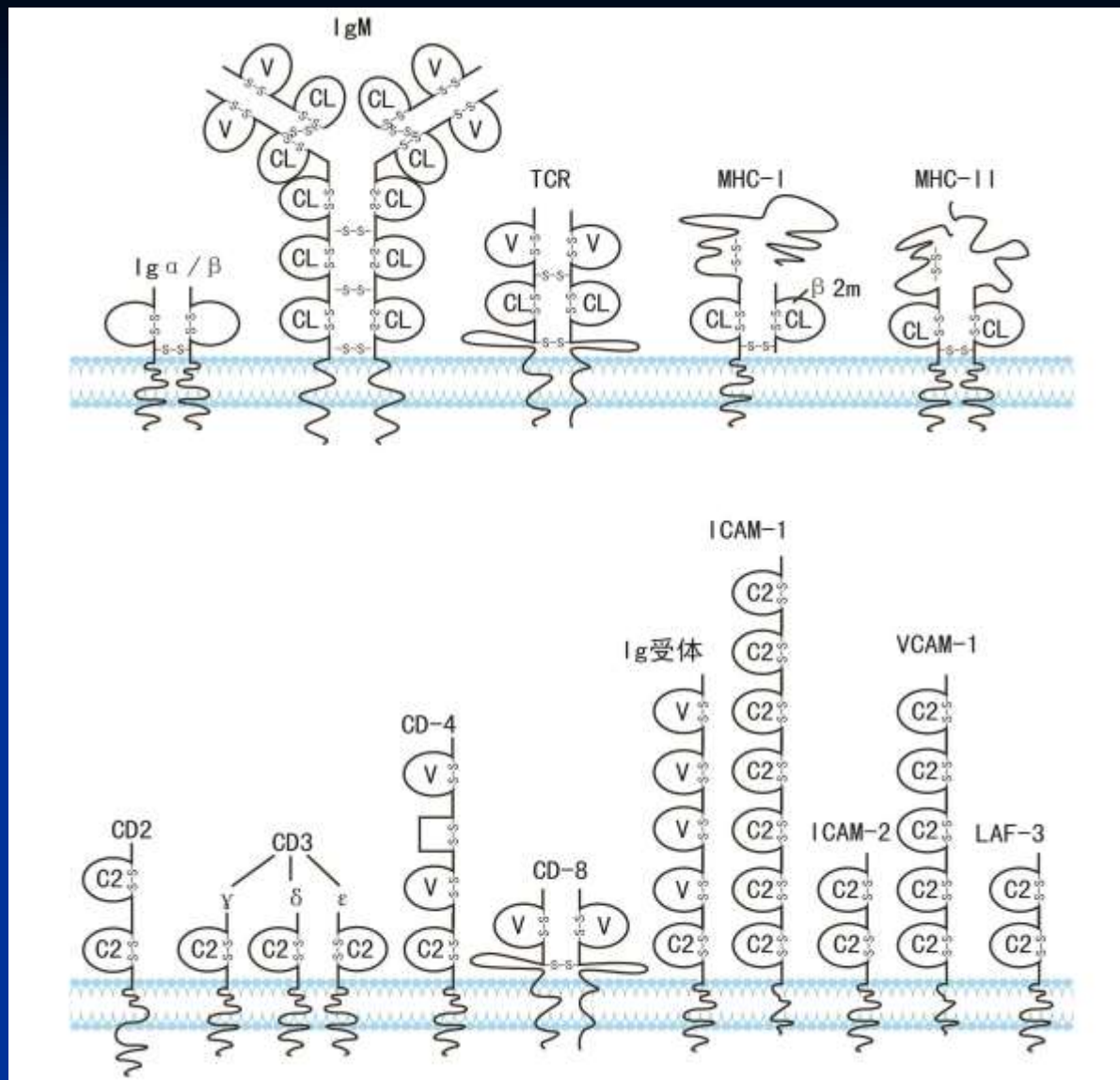
四、免疫球蛋白超家族

(一) 概念

许多细胞膜表面和机体的某些蛋白分子，其多肽链折叠方式与Ig折叠相似，在DNA水平上和氨基酸序列上与IgV区或Ig C区有较高的同源性。编码这些多肽链的基因被称为免疫球蛋白基因超家族，基因表达产物称为免疫球蛋白超家族(Immunoglobulin superfamily, IGSF)。

(二) 组成

1. T细胞、B细胞抗原识别受体和信号传导分子
2. MHC及相关分子
3. Ig受体
4. 某些细胞因子受体
5. 神经系统功能相关分子
6. 部分白细胞分化抗原 (CD)



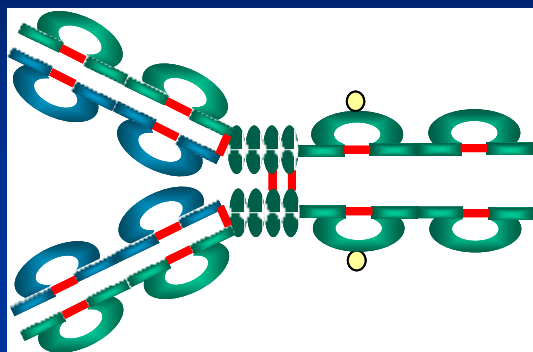
免疫球蛋白超家族分子的结构示意图

第三节 各类免疫球蛋白的特性和功能

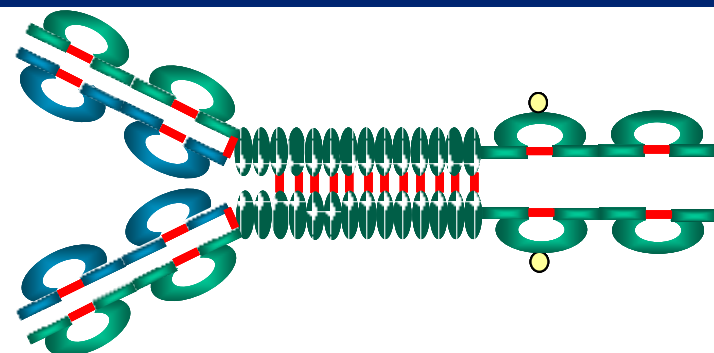
一、IgG

1. 一般特性

- (1) 单体分子
- (2) 四个亚类；
- (3) 血清中含量最高 (75%Ig)；
- (4) 半衰期最长 (21~23天)；
- (5) 3~5岁达成人水平 (8.0~17mg/ml)；
- (6) 可与SPA结合。



IgG1, IgG2 and IgG4



IgG3

2. 生物学活性

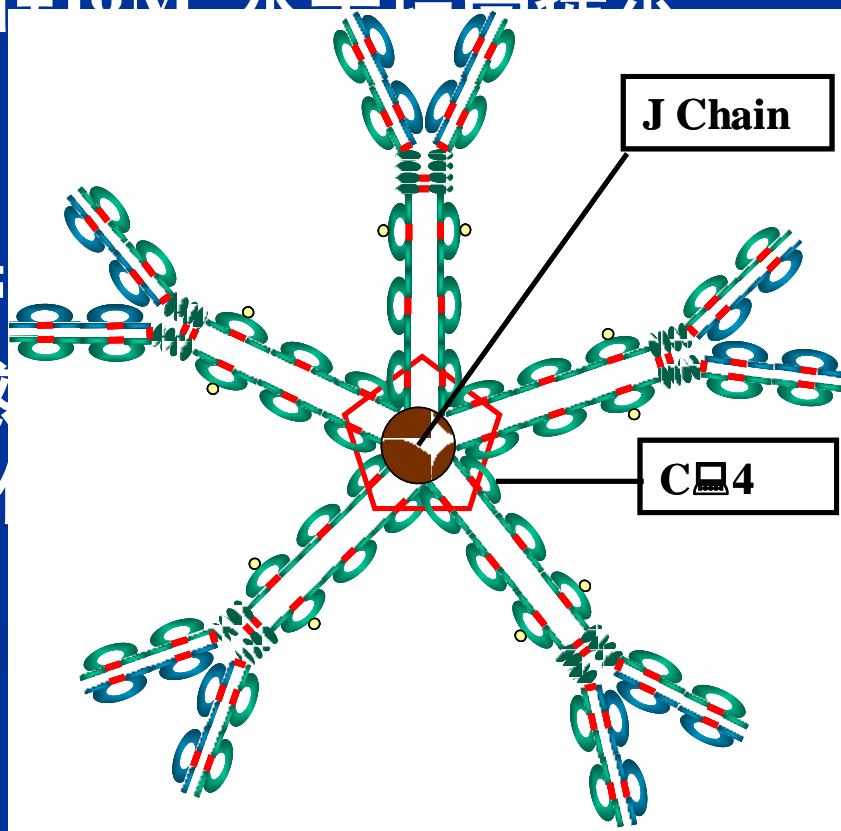
- (1) 通过胎盘（新生儿抗感染）；
- (2) 激活补体（裂解细胞）；
- (3) 调理作用（促进吞噬）；
- (4) 介导ADCC（细胞毒作用）。

3. 实际意义

- (1) 抗感染；
- (2) 自身抗体 → 自身免疫病；
- (3) 介导变态反应（II、III型）；
- (4) 封闭抗体 → 肿瘤细胞逃逸；
- (5) 亲和层析法 — IgG纯化；
- (6) 免疫学检测。

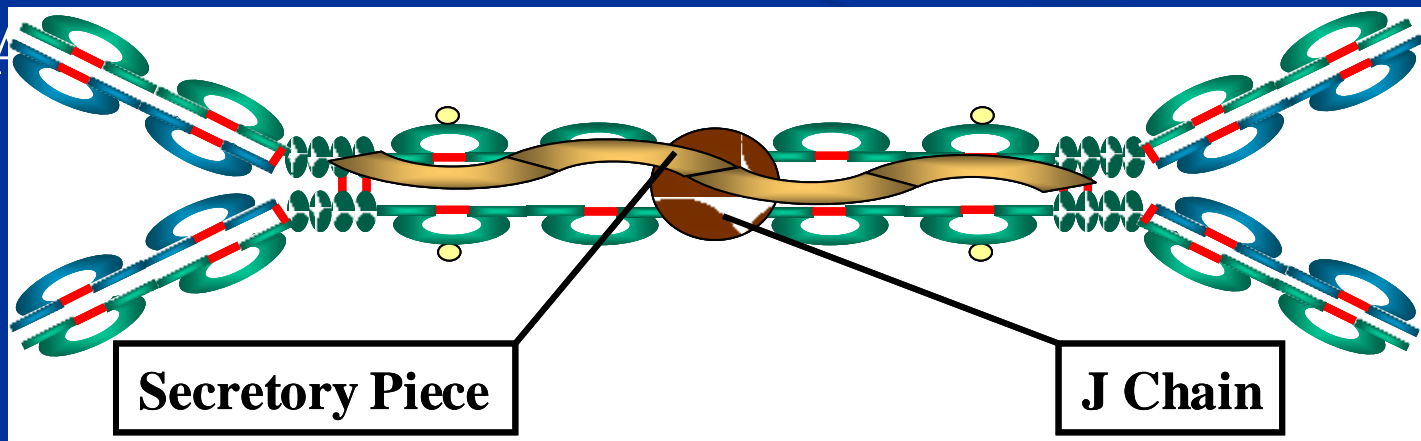
二、IgM

1. 五聚体，分子量最大(900kd)，又称巨球蛋白；
2. 人类发育过程中最早合成的Ig；
3. 体液免疫应答最先产生的 Ig — 感染早期免疫；
4. 占血清Ig含量的5~10%；
5. 半衰期5天 — 血清中特异性IgM 水平增高提示有近期感染；
6. 激活补体；
7. IgM不能通过胎盘 → 脐带水平升高表明胎儿有宫内感染；
8. B细胞膜IgM (mIgM) → ；
9. 自身抗体 → 自身免疫病。

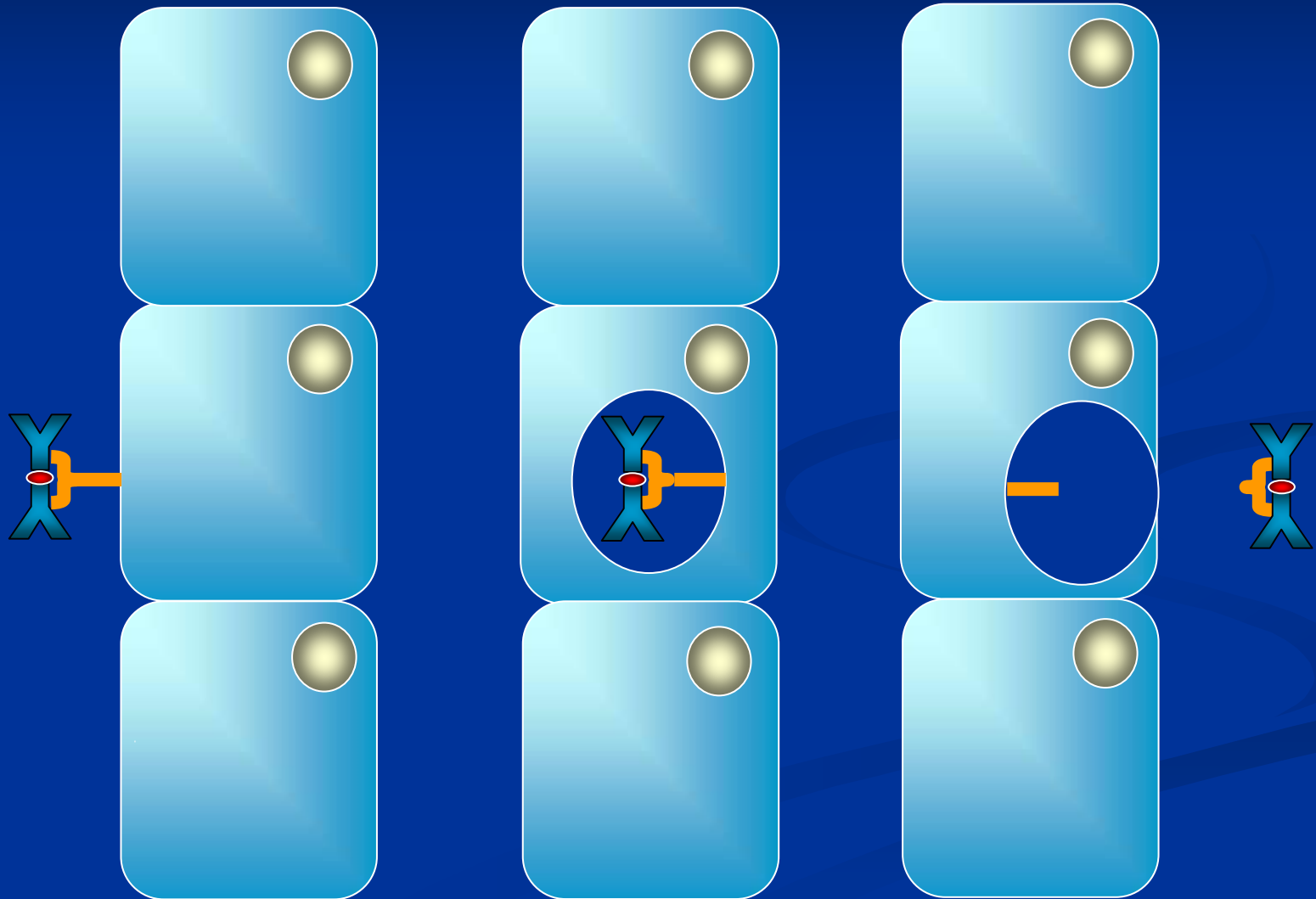


三、IgA

1. 两种类型 { 血清型: IgA1, 单体;
分泌型: IgA2, 二聚体,
粘膜局部浆细胞合成;
分泌片由粘膜上皮细胞合成;
2. 半衰期6天;
3. 占血清Ig含量的5~15%;
4. 粘膜局部抗感染免疫, 阻止病原微生物黏附;
5. 聚合IgA

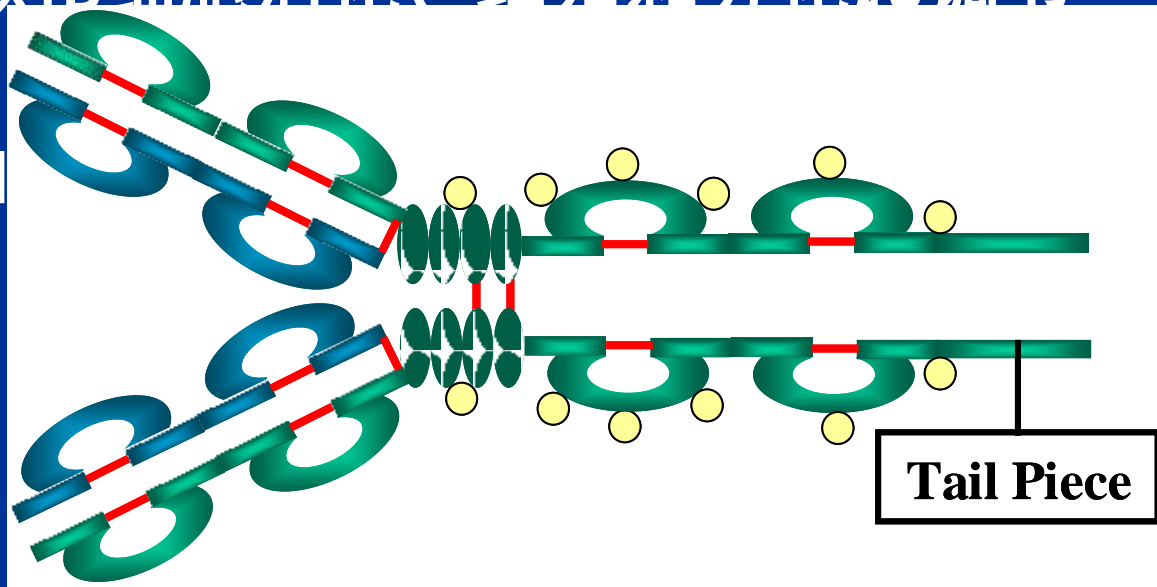


Origin of Secretory Component of slgA



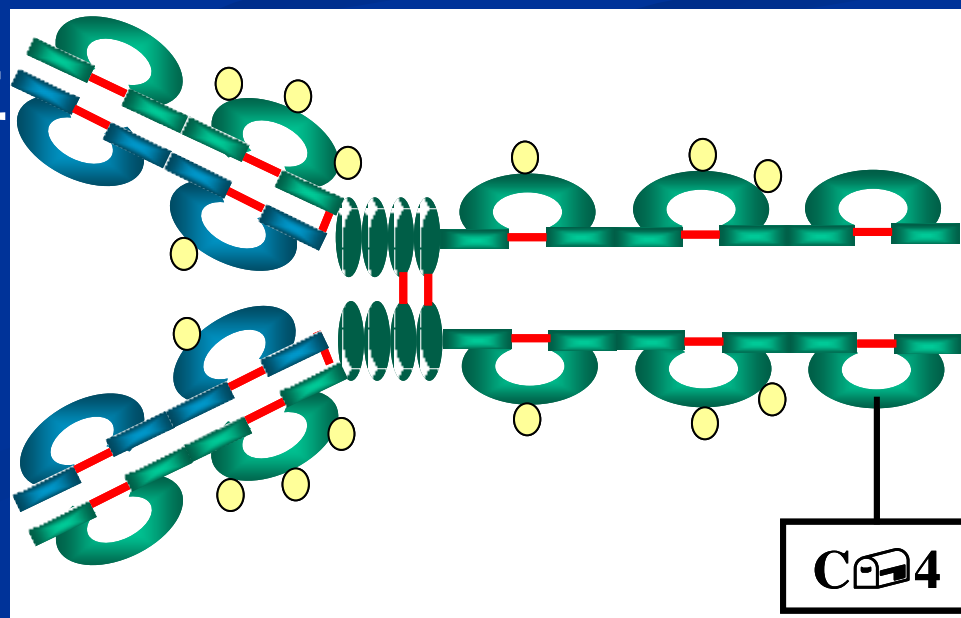
四、IgD

1. 单体分子
2. 存在形式：分泌性 — 血清中，功能不清；
膜结合性 — B细胞表面，
3. 意义
 - (1) 是B细胞成熟的重要标志；
 - (2) 抗原受体，对B细胞活化、增殖和分化起调节作用；
4. 占血清Ig含量的1%
5. 半衰期3天。



五、IgE

1. 单体分子；
2. 血清中含量最低(占Ig的0.002%)；
3. 种系进化中出现最晚；
4. 呼吸道和胃肠道浆细胞产生；
5. 介导 I 型超敏反应；
6. 过敏性疾病和某些寄生虫性IgE水平增高。



五大类免疫球蛋白特性比较（1）

	IgG	IgM	IgA/SIgA	IgD	IgE
存在形式	单体	五聚体	单体/二聚体	单体	单体
相对分子质量($\times 1000$)	146	970	160/385	184	188
血清中总Ig百分含量	70~75	5~10	15~20	<1	0.002
半衰期	23	5	6	3	3
出现时间	出生后三个月	出生前	出生后四个月	晚	晚

五大类免疫球蛋白特性比较（2）

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
与补体结合能力	√	√			
中和作用	√	√	√		
调理作用	√				
ADCC	√				
参与粘膜防御			√		
能穿透胎盘	√				
与细胞结合	√				√
与 SPA结合	√				
参与超敏反应	√	√			√

各类免疫球蛋白比较

免疫球蛋白	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
重链名称	γ	α	μ	δ	ϵ
开始合成时间	出生后 3 个月	胚胎末期	出生后 4~6 个月	较晚	较晚
重链功能区数目	4	4	5	4	5
主要存在形式	单体	单体、双体	五聚体	单体	单体
分子量 (kD)	146~170	160, 400	970	175	188
碳水化合物 (%)	4	10	12	18	12
血清浓度 (mg/100ml)	1150 \pm 300	210 \pm 50	150	0.3~4	0.002
占血清 Ig 总量 (%)	75	10	5~10	<1	<0.001
存在于外分泌液	-	+++	+	-	-
经典途径活化补体	++	-	+++	-	-
旁路途径活化补体	+	+	?	+	+
半衰期 (天)	20~23	5.8	5.1	2.8	2.5
合成部位	脾、淋巴结浆细胞	粘膜相关淋巴样组织	脾、淋巴结浆细胞	扁桃体、脾浆细胞	粘膜固有层浆细胞
通过胎盘	+	-	-	-	-
肥大细胞、嗜碱细胞脱颗粒	?	-	-	-	++++
免疫作用	抗菌、抗病毒、抗毒素、自身抗体	粘膜局部免疫作用, 抗菌、抗病毒, 免疫排除功能	早期防御作用, 溶菌, mIgM, 天然血型抗体, 类风湿因子	表达 mIgM 和 mIgD 引起正免疫应答	抗寄生虫感染, I 型过敏反应

第四节 免疫球蛋白的基因结构及其表达

一、免疫球蛋白的基因库

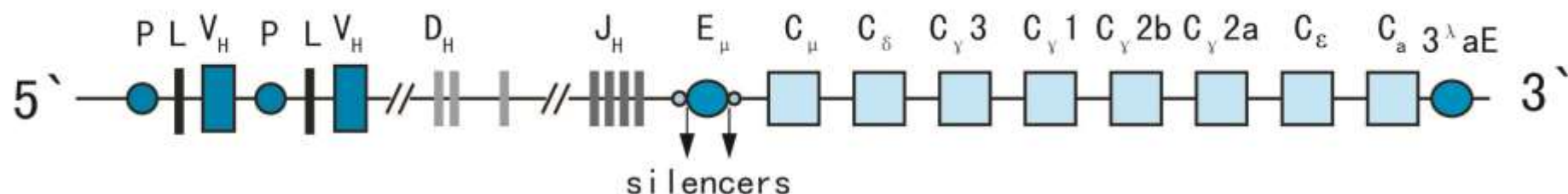
免疫球蛋白基因组成

Ig基因库	V基因	D基因库	J基因	C基因
H链基因库 (IGH)	VH1~VHn	D1~Dn	J1~Jn	CH1~CHn
κ 链基因库 (IGK)	Vκ 1~ Vκ n	——	J1~Jn	Cκ 1
λ 链基因库 (IGL)	Vλ 1~ Vλ n	——	J1~Jn	Cλ 1~ Cλ n

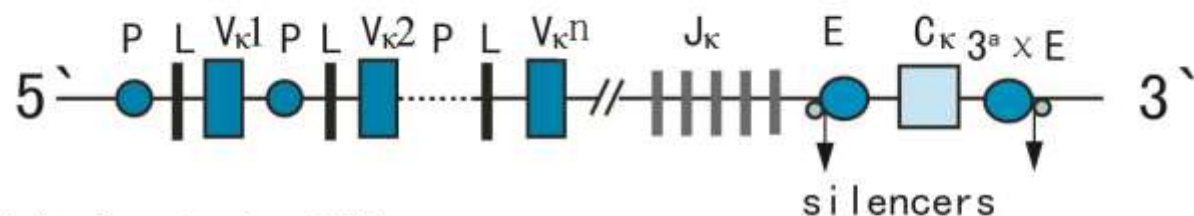
二、免疫球蛋白的基因结构及其重排和表达

免疫球蛋白基因结构

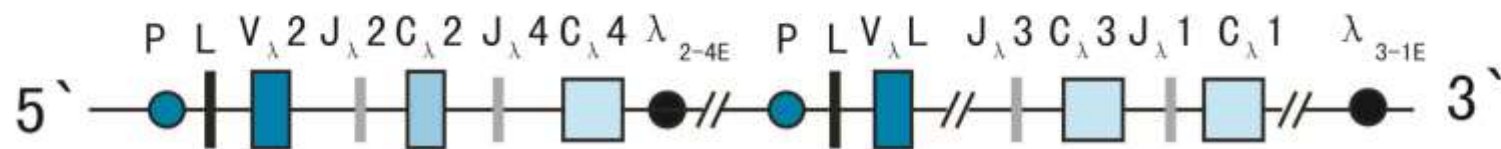
(a) H-chain DNA



(b) κ-chain DNA



(c) λ-chain DNA



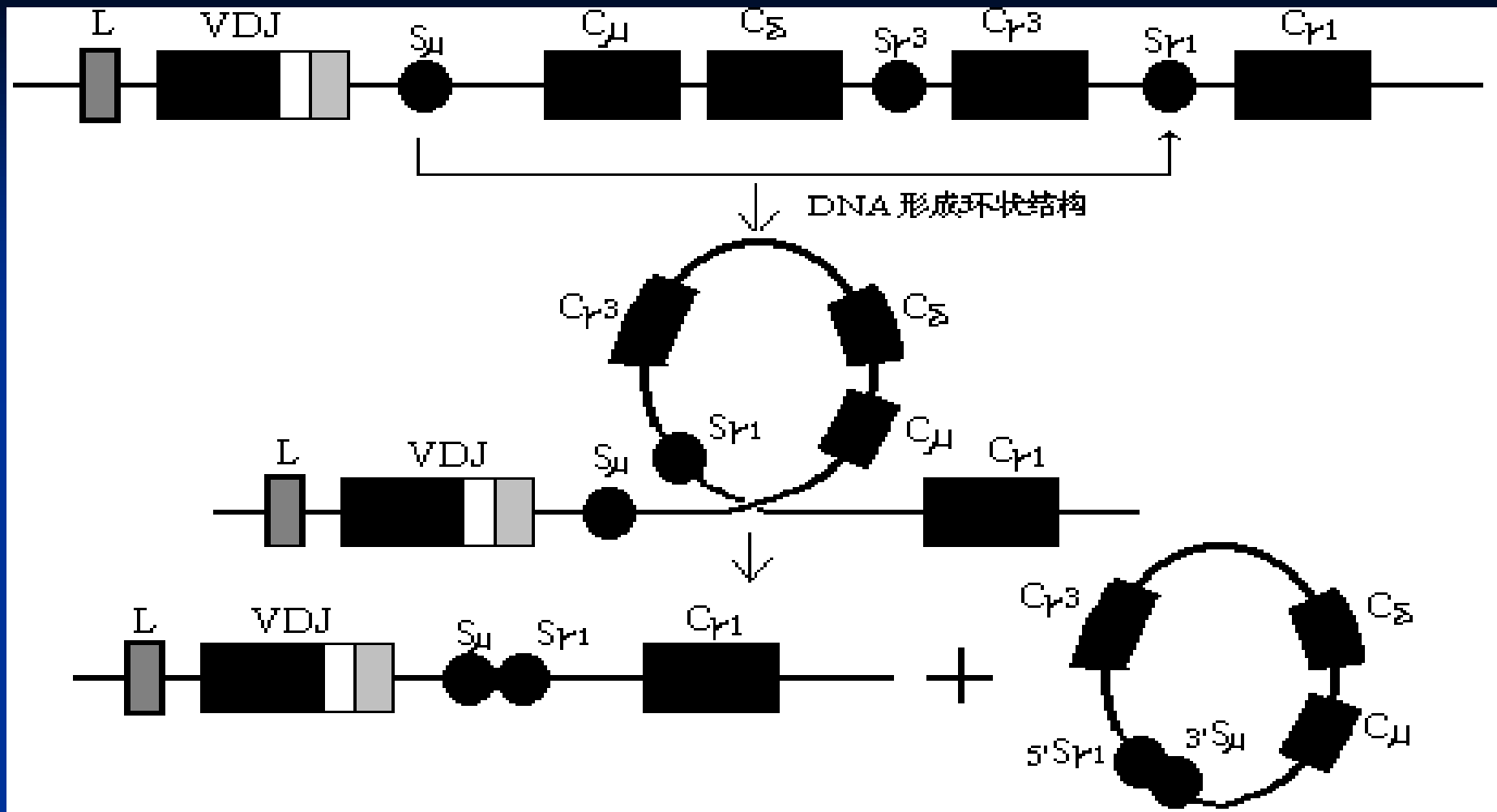
三、抗体多样性的遗传学基础

- (1) 胚系中众多的V、D、J基因片段；
- (2) V-D-J和V-J重排时，基因片段进行随机组合；
- (3) VDJ连接过程中的核苷酸缺失和N区的核苷酸插入；
- (4) L链H链之间随机配对组合；
- (5) 体细胞突变。

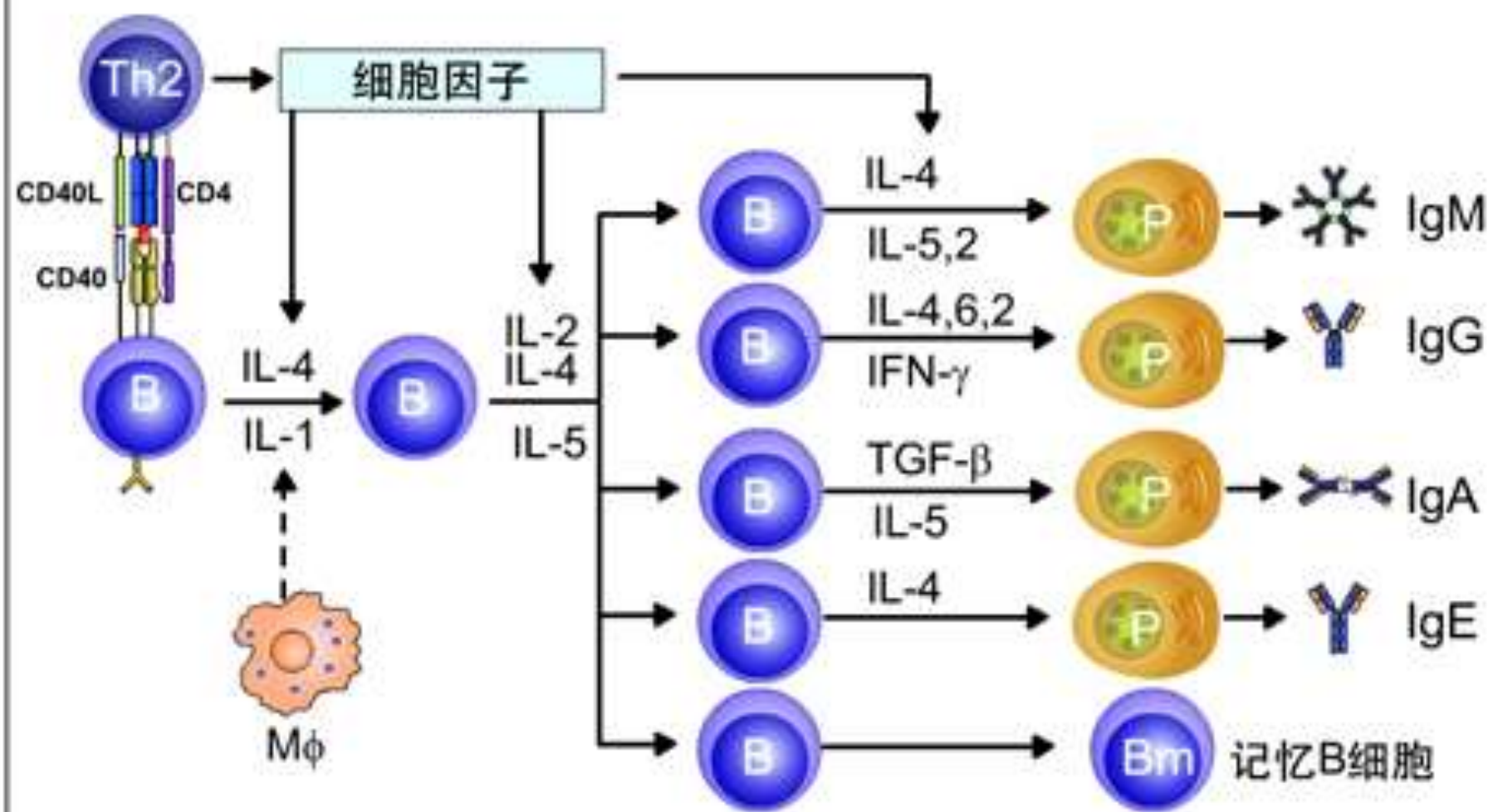
四、免疫球蛋白的类转换（class switch）

Ig类转换，又称同种型转换（isotype switch）：
是指B细胞在受抗原刺激后，首先合成IgM, 然后转为合成IgG等其它类别。

机制：B细胞 ^{TD-Ag刺激} → 活化 → 基因重排形成V-D-J-C μ → 合成IgM → CD40/CD40L信号及细胞因子作用 → C μ 基因被替换 → 合成具有相同抗原特异性的不同的Ig类和亚类。



B细胞基因重排机制图



细胞因子在Ig类别转换中的作用

第五节 单克隆抗体和基因工程抗体

一、多克隆抗体（polyclonal antibody）

1. 定义：抗原分子通常具有多个抗原决定簇，动物免疫后可刺激多种具有相应抗原受体的B细胞发生免疫应答，因而可产生多种针对不同抗原决定簇的抗体。这些由不同B细胞克隆产生的抗体称为多克隆抗体（polyclonal antibody, PcAb）。

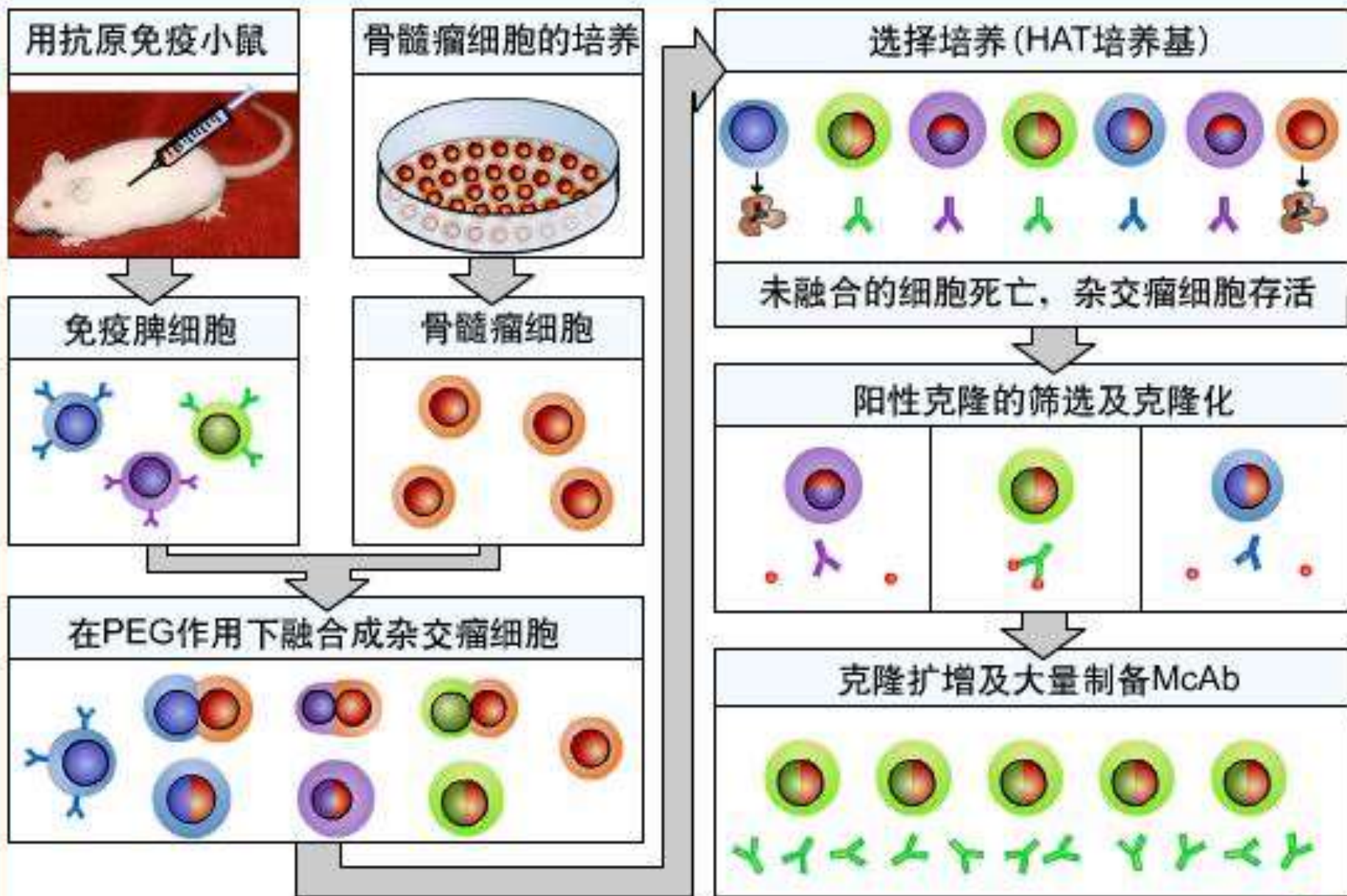
2. 实际意义

- （1）预防、治疗感染性疾病（特异性差，可发生超敏反应）
- （2）临床诊断

二、单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb)

1. 定义：由单一克隆B细胞杂交瘤产生的、只识别抗原分子某一特定抗原决定簇的、具有高度特异性的抗体。每种单克隆抗体其类、亚类、型及亲和力完全相同，具有高度均一性。
2. 特点 具有高度均一性。
3. 杂交瘤细胞
 - 骨髓瘤细胞 — 无限增殖；
 - 免疫B细胞 — 合成、分泌特异性抗体。
4. 杂交瘤技术

HAT培养基：次黄嘌呤(H)、氨基蝶呤(A)和胸腺嘧啶核苷(T)。



单克隆抗体的制备

三、基因工程抗体

基因工程抗体是通过PCR技术获得抗体基因或抗体基因片段，与适当载体重组后引入不同表达系统所产生的抗体，被广泛应用于疾病的临床诊断、预防和治疗及基础理论研究等领域。

人-鼠嵌合抗体（chimeric antibody）；

人改型抗体（reshaped humanized antibody）；

小分子抗体；

双特异性抗体（bispecific antibody）等。

思考题

1. 阐述免疫球蛋白的基本机构及各个功能区的意义
2. 阐述免疫球蛋白的水解片断
3. 简述五大类免疫球蛋白具有不同的理化特性和生物学功能
4. 同种型、同种异型和独特型的概念
5. 单克隆抗体