

《医学免疫学》

抗体 (Antibody, Ab)



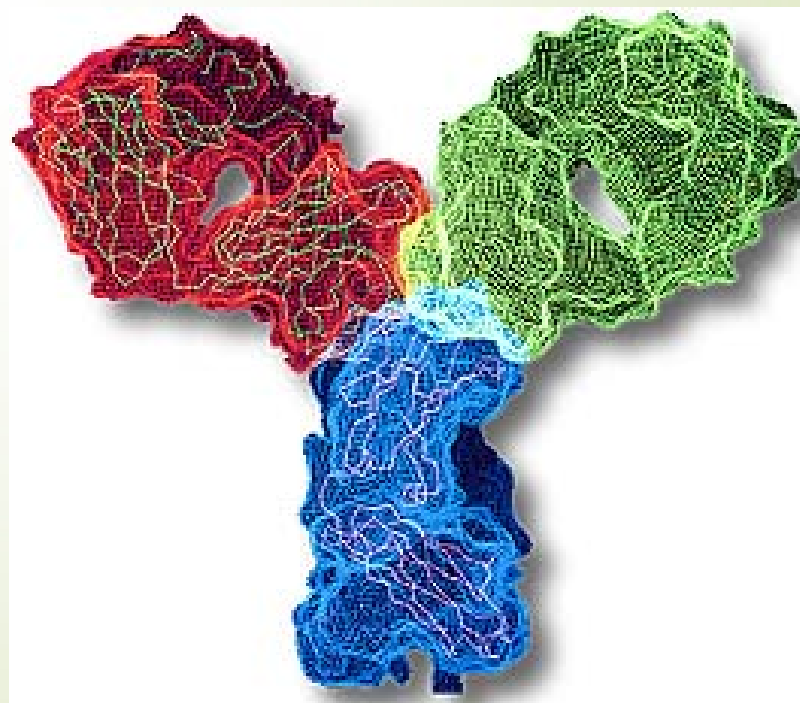
本章基本内容

- 
- 一、抗体的概念
 - 二、抗体的分子结构
 - 三、抗体的多样性和免疫原性
 - 四、抗体的类型与生物学活性
 - 五、各类免疫球蛋白的特性
 - 六、单克隆抗体与基因工程抗体

概念

抗体（Antibody, Ab）

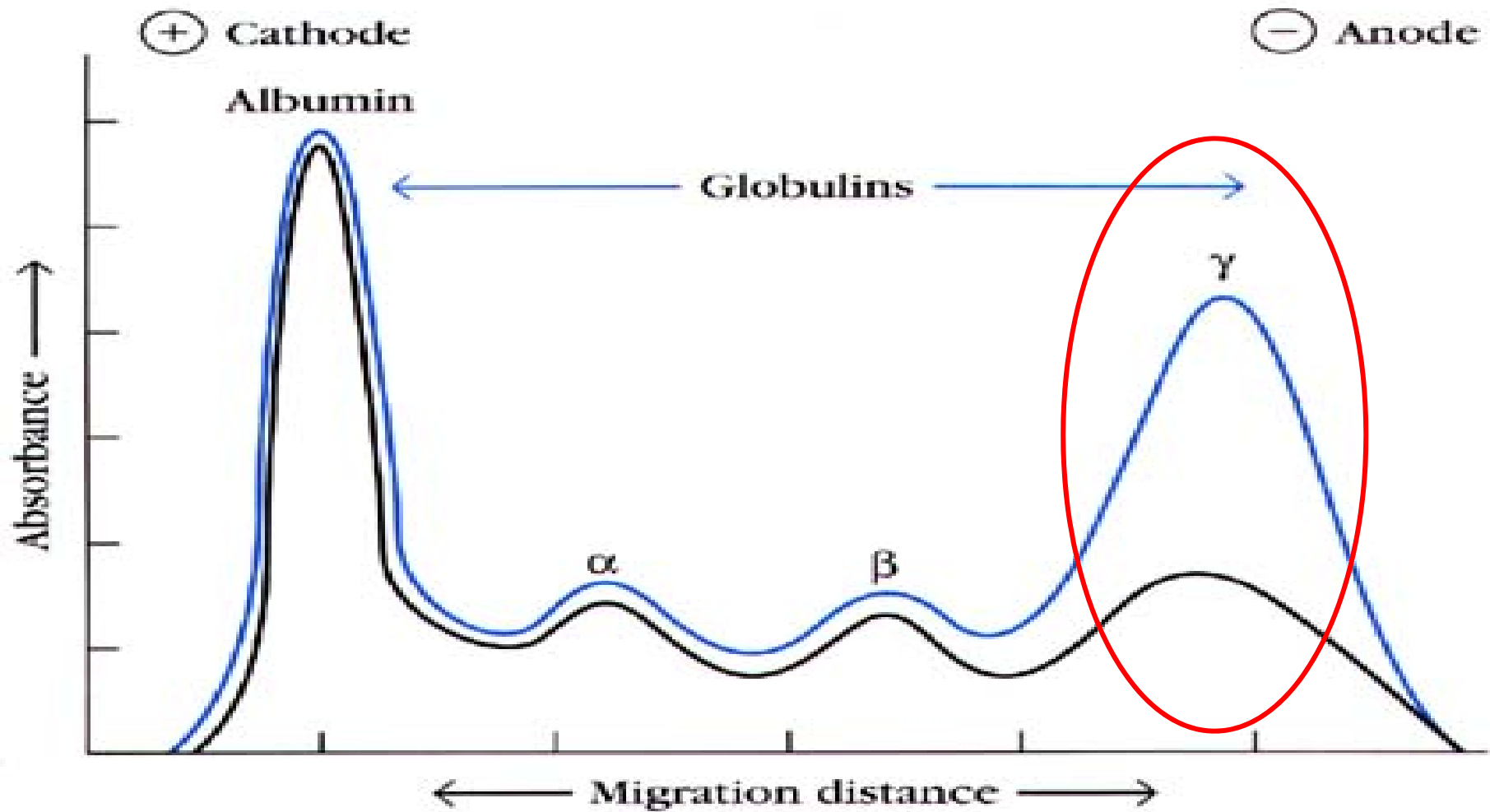
B淋巴细胞由抗原刺激而产生的一类能与相应抗原特异性结合的、具有免疫功能的糖蛋白。



与抗体有关的诺贝尔奖获得者

1901	von Bering	血清治疗
1908	Ehrlich & Metchnikoff	抗体生成、吞噬
1972	Edelman & Porter	抗体分子结构
1977	Yalow	放射免疫测定
1984	Köler, Milstein & Jerne	单克隆抗体
1987	Tanigawa	Ig基因结构

血清蛋白电泳分离示意图





免疫球蛋白

(immunoglobulin , Ig)

定义： 具有抗体活性或化学结构与抗体相似的球蛋白。

分布： 血清、某些外分泌液、B细胞表面。



Ab与Ig的区别:

- Ab都是Ig, 但Ig不都是Ab
- Ab是生物学功能上的概念
Ig是化学结构上的概念

免疫球蛋白形式

□ 分泌型 (secreted immunoglobulin, sIg) :

存在于体液 (血清、血管外液体、外分泌液) 中。

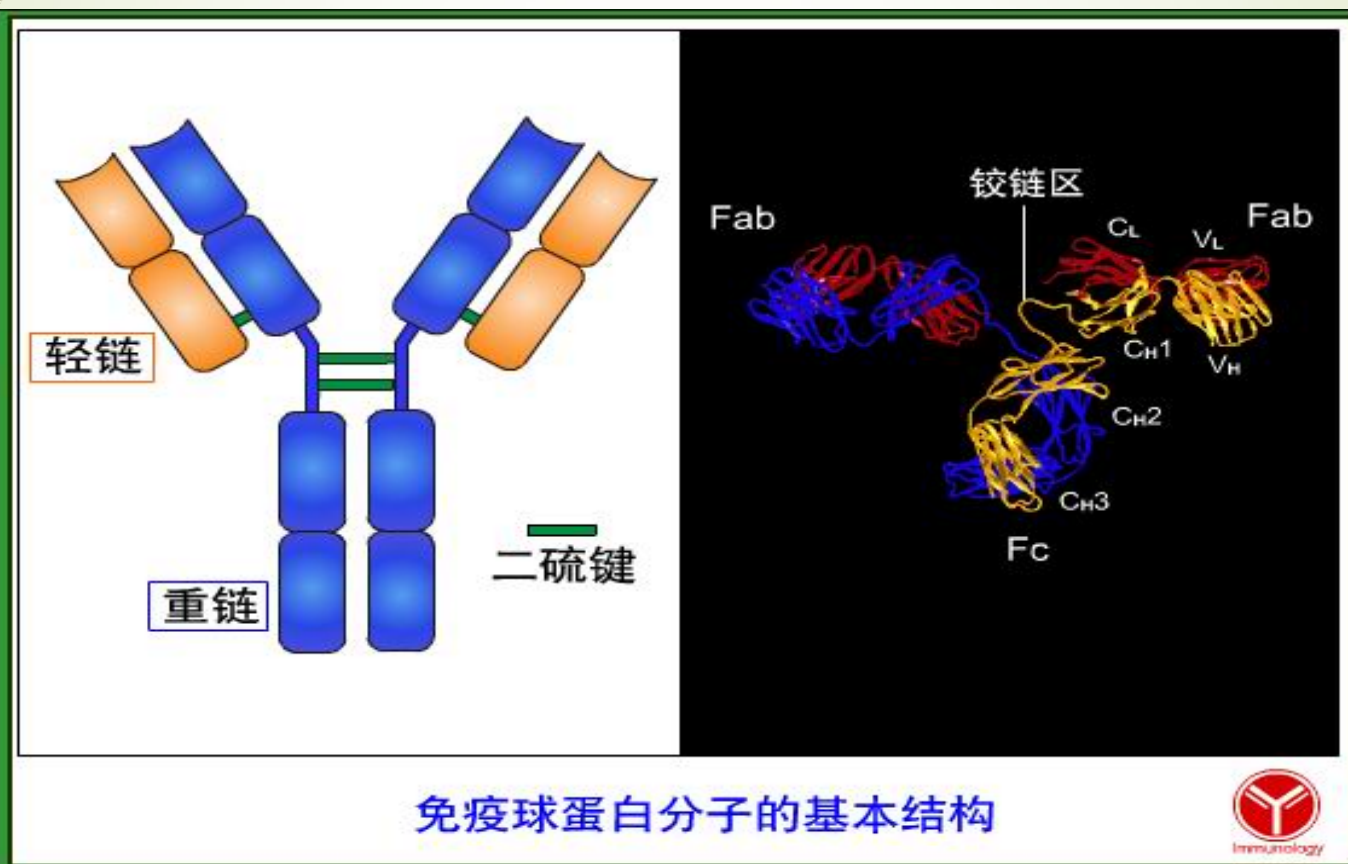
□ 膜型 (membrane immunoglobulin, mIg) :

存在于B细胞膜表面, 即BCR。比sIg多一个跨膜区和一个胞浆区。

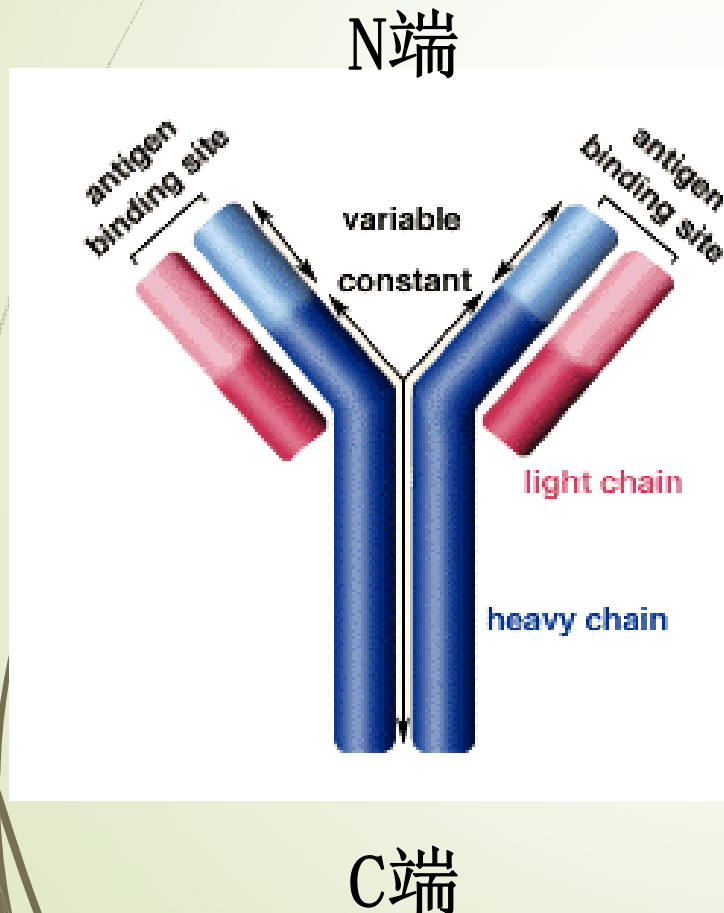
免疫球蛋白的结构



基本结构



重链和轻链



□ 重链 (Heavy chain, H链)
根据恒定区免疫原性不同分为: α γ δ ϵ μ
IgA IgG IgD IgE IgM

□ 轻链 (light chain, L链)
根据恒定区免疫原性不同分为: κ 、 λ

同一天然Ig分子中的两条H、L链的氨基酸组成相同

免疫球蛋白亚类

- 根据Ig的铰链区氨基酸组成、重链二硫键的数目、位置

IgG: IgG1~IgG4

IgA: IgA1和IgA2

可变区与恒定区

- 可变区 (variable region , V区)

N-末端 $1/2$ L链 + $1/4$ (或 $1/5$)H链

氨基酸的组成及排列顺序多变

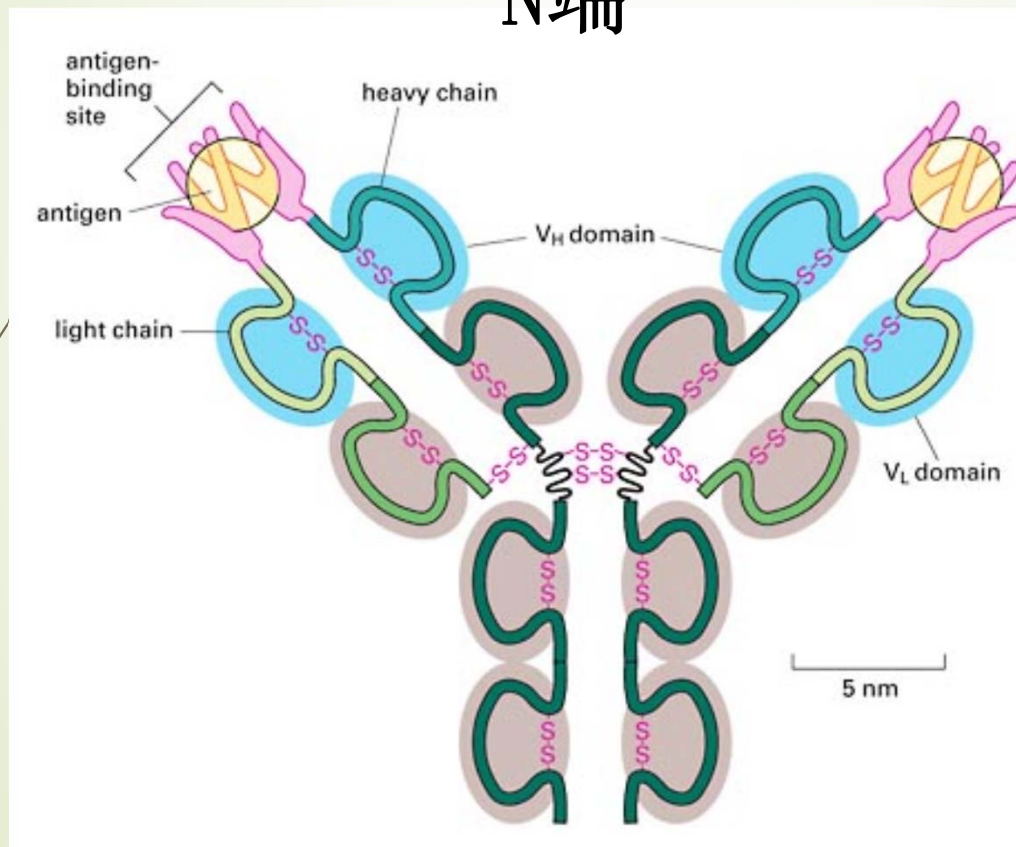
- 恒定区 (constant region , C区)

C-末端 $1/2$ L链 + $3/4$ (或 $4/5$)H

链氨基酸组成及排列顺序相对稳定

可变区

N端



C端

➡ V区可分为：
VH和VL

高变区和骨架区

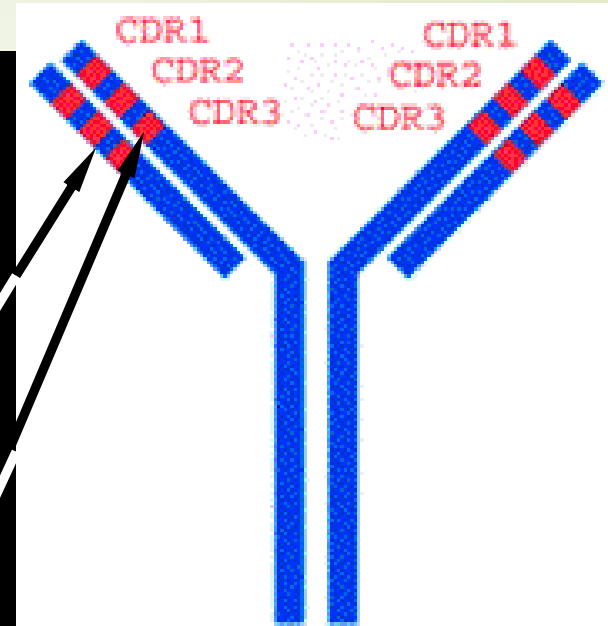
- ❑ 高变区 (hypervariable region, HVR)
亦称为互补决定区 (complementarity determining region, CDR): CDR1、CDR2、CDR3共同构成Ag结合位点。
- ❑ 骨架区 (Framework region, FR):
维持超变区的空间构型。

Heavy chain

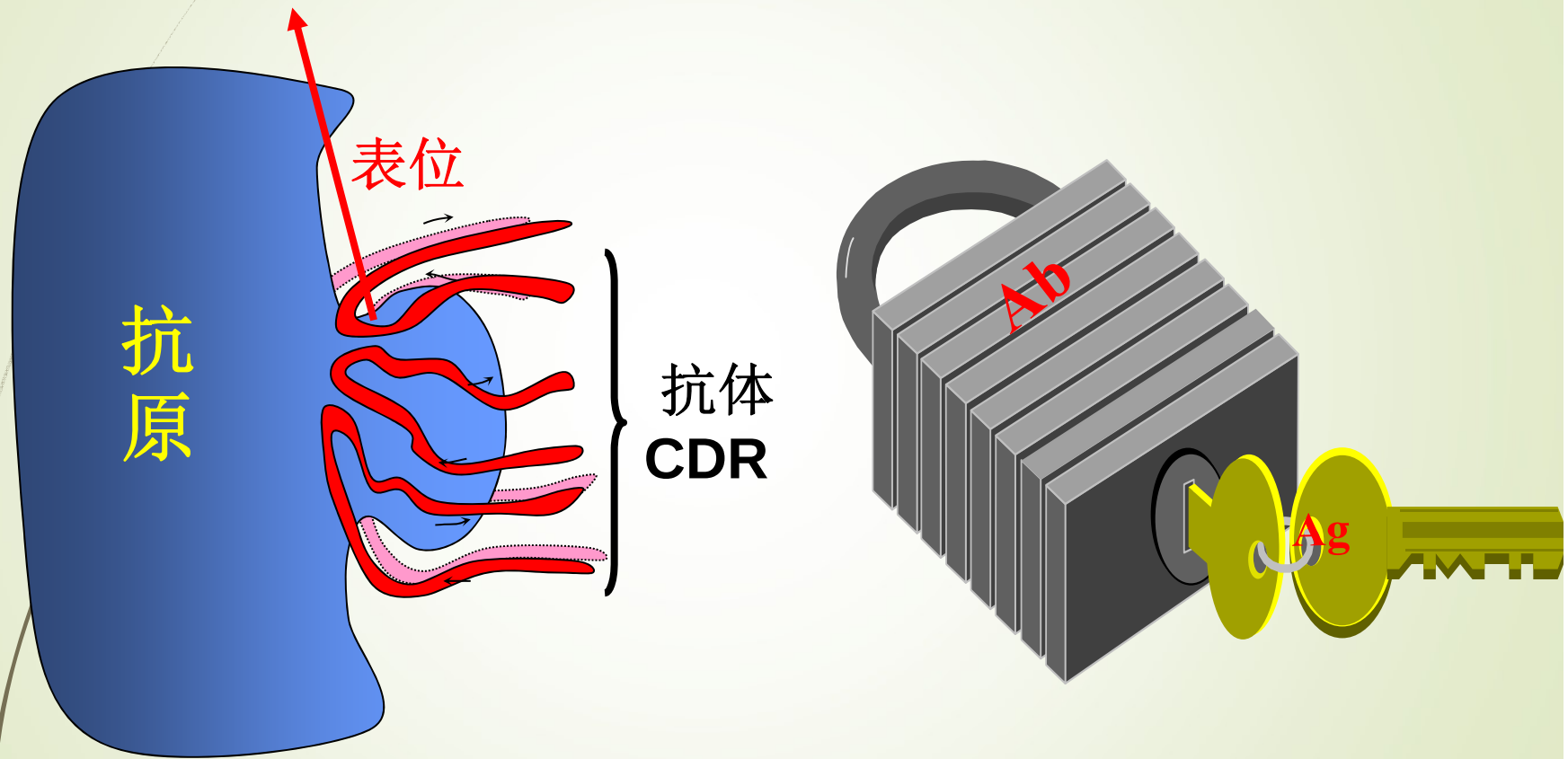
Light chain

Heavy chain CDRs

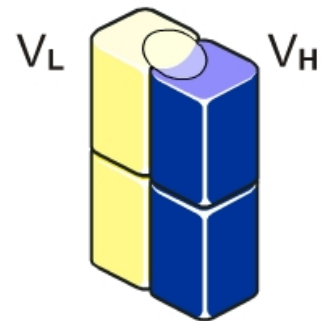
Light chain CDRs



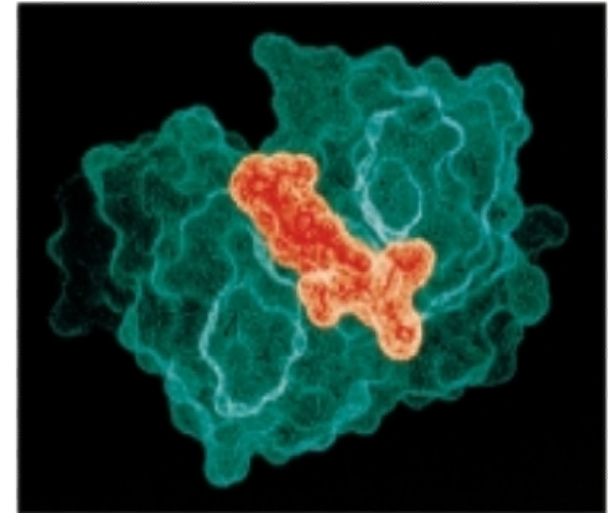
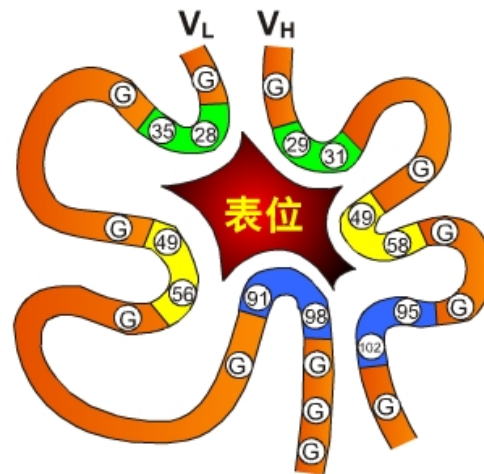
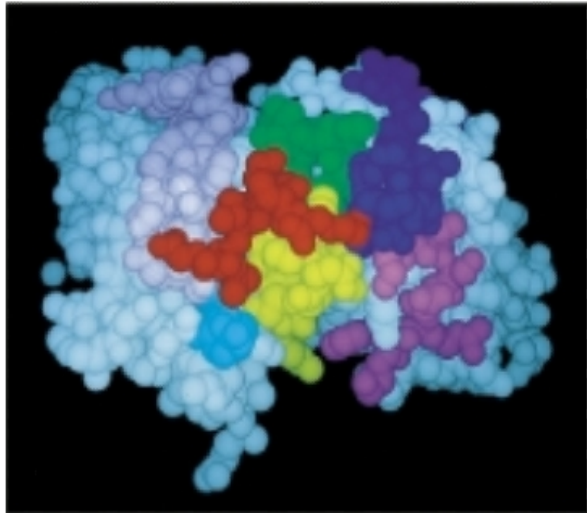
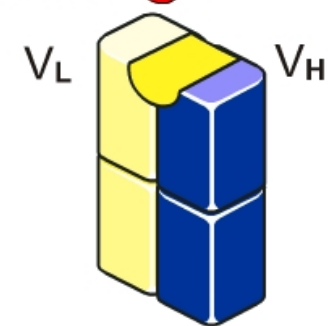
抗原抗体结合



抗原肽

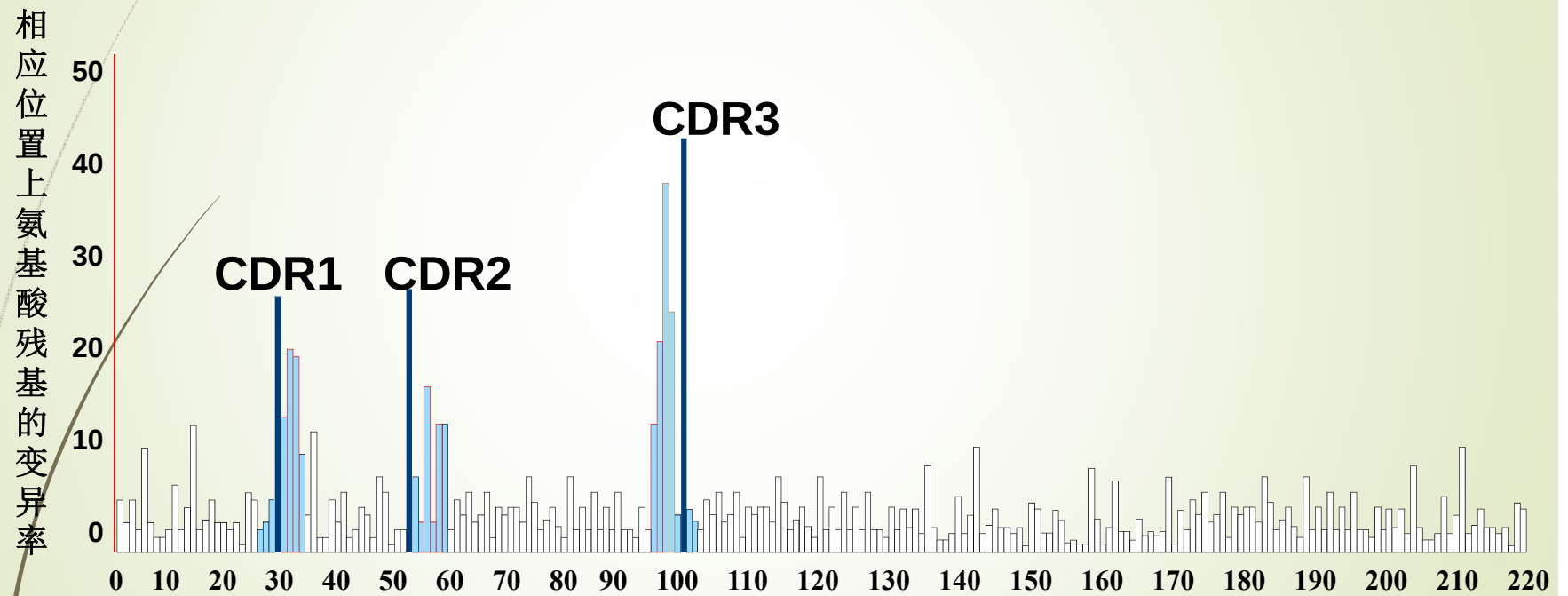


抗原肽



抗体的互补决定区与抗原表位结合示意图

抗体分子的多样性



Ig λ 链的氨基酸序列



恒定区

- ◆分为CH和CL。
- ◆各类Ig的CL长度基本一致
但CH长度有区别

同一种属个体的同一类Ig的C区基本相同，
V区各异。

铰链区

特点：

1) 富有弹性，易伸展弯曲。▶

原因：含大量脯氨酸和二硫键

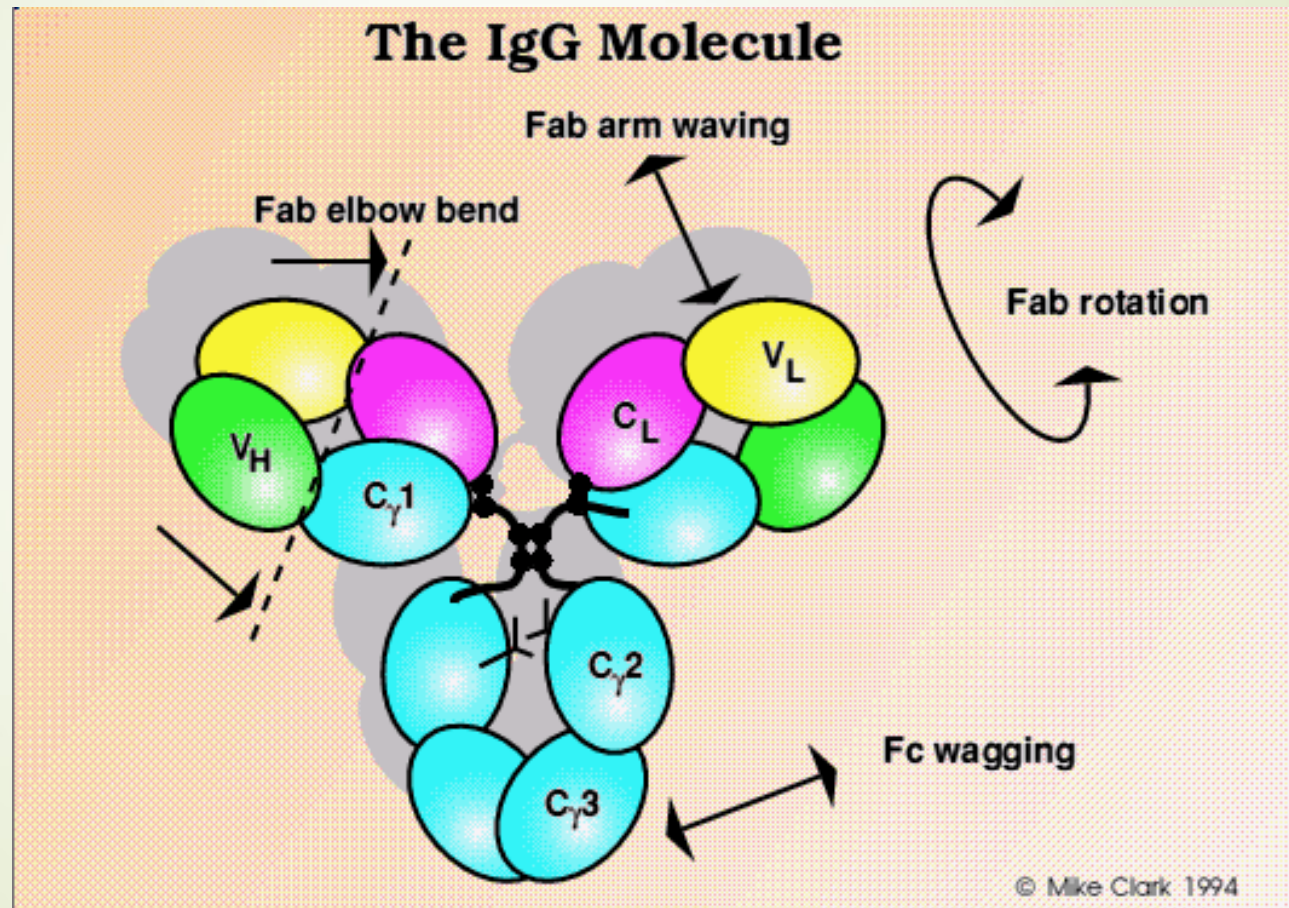
作用：有利于 Ab 与Ag的结合

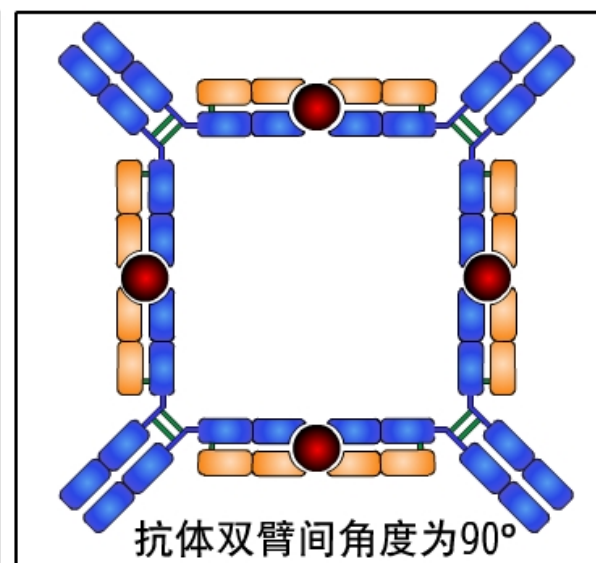
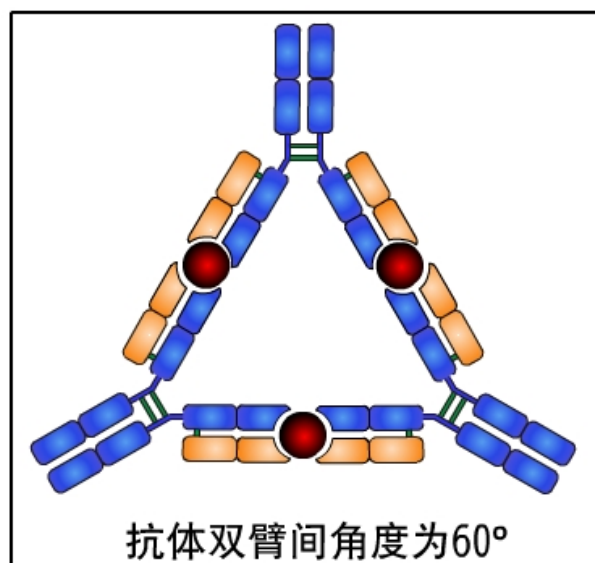
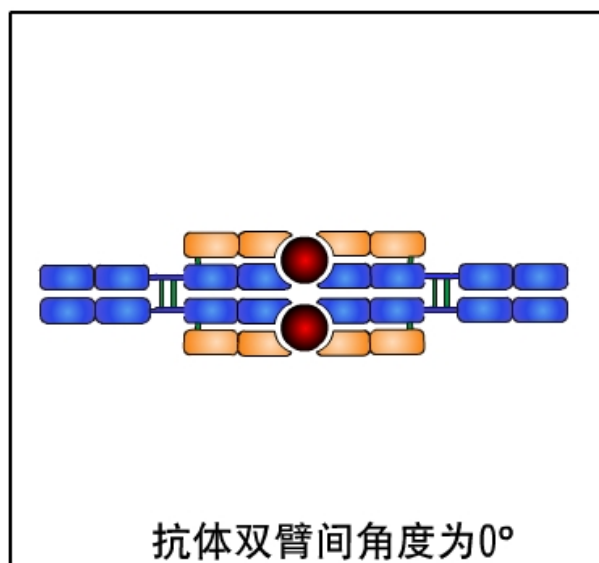
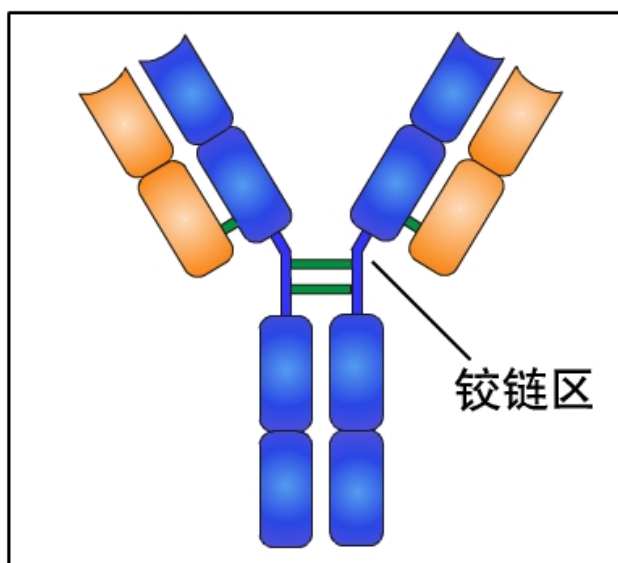
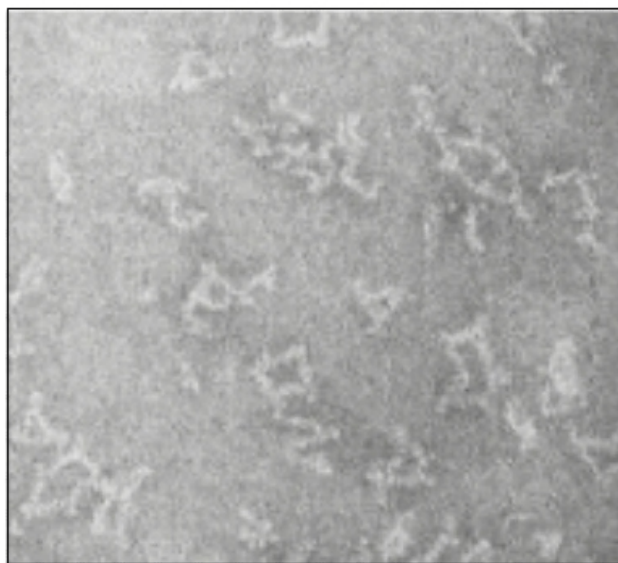
2) 对蛋白酶敏感

3) 抗原与抗体结合时，使Fc段构象发生改变，暴露补体结合点（CH2）。▶

4) IgM和IgE无铰链区

Ig的弹性活动



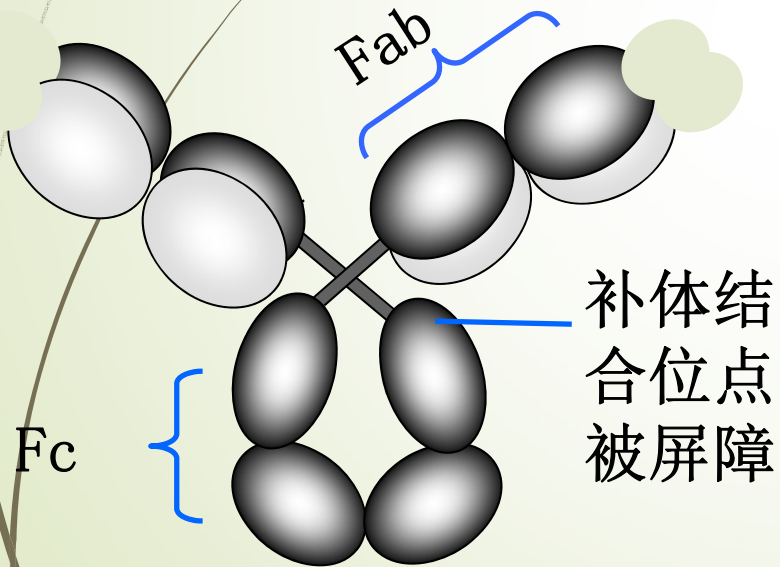


免疫球蛋白的铰链区及其功能

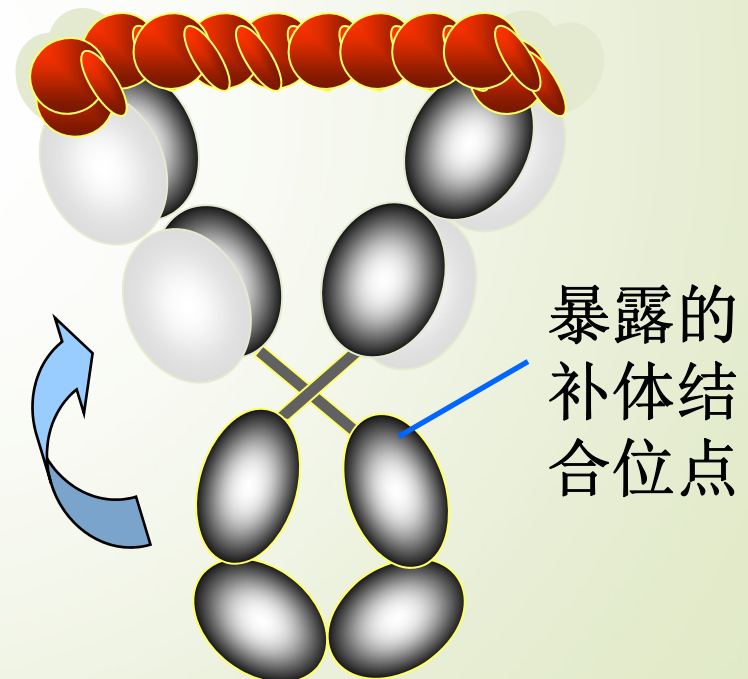


Ig分子结合抗原前后的构象变化

结合抗原之前



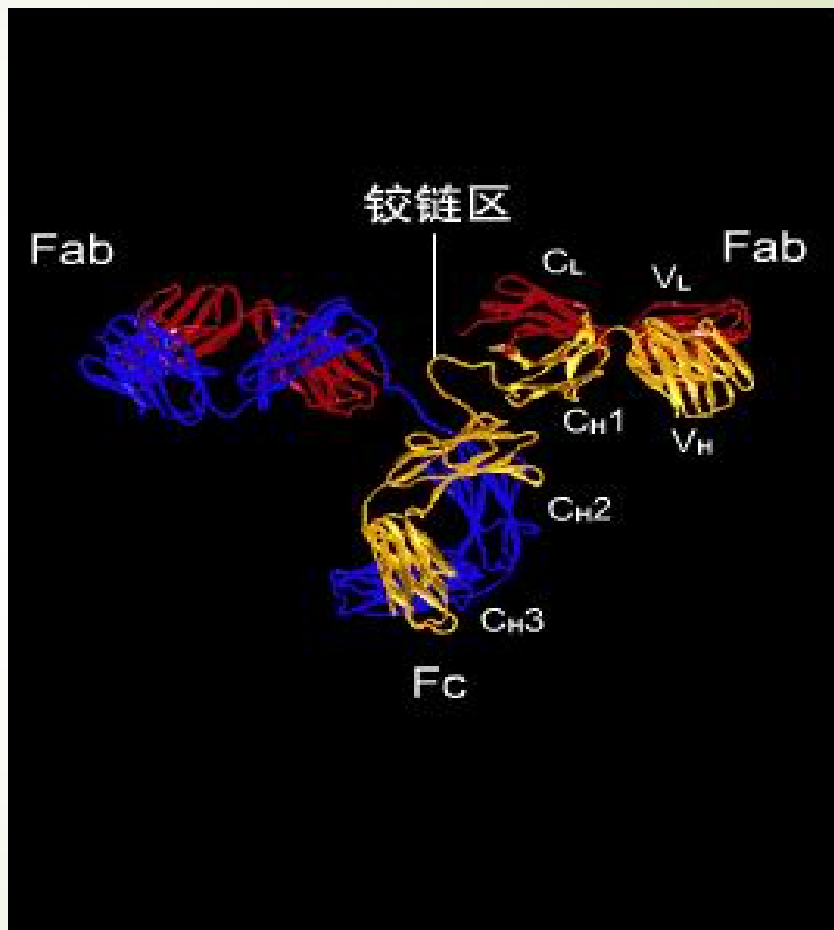
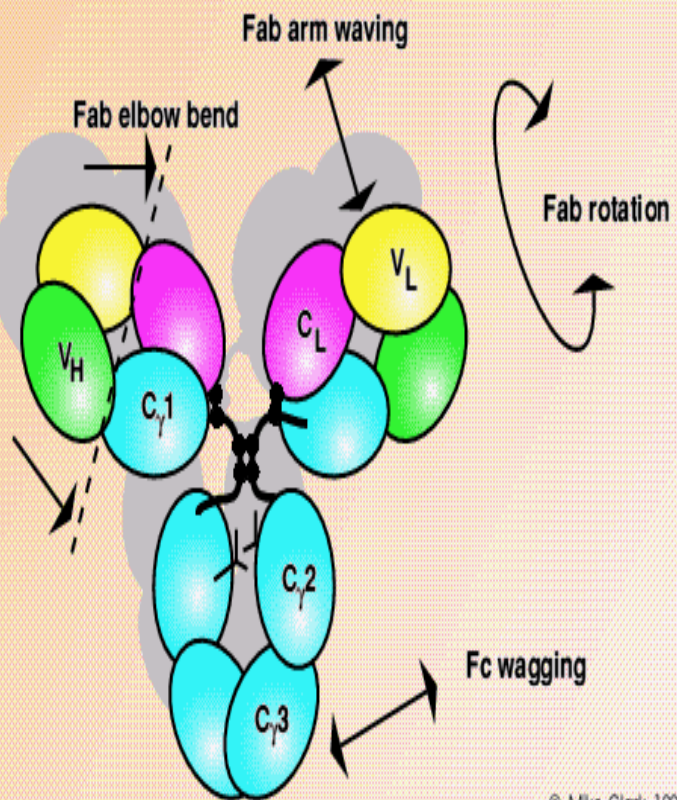
结合抗原之后



结构域

- ◆ Ig分子每条多肽链折叠形成几个球形的结构域，具有不同的生物学功能，也称为Ig功能区。
- ◆ 轻链包括 V_L 和 C_L 两个结构域，重链含有1个 V_H 和3-4个 C_H 结构域。
(IgM、IgE)

The IgG Molecule



各结构域（功能区）的功能

VH+VL	抗原特异性结合位点
CH+CL	同种异型的遗传标记
(IgG)CH2	补体结合位点
(IgM)CH3	补体结合位点
(IgG)CH3	结合Fc γ R (MC,M ϕ ,B,NK)
(IgG)CH2+CH3	介导IgG通过胎盘
(IgE)CH4	结合Fc ϵ R (肥大细胞, 嗜碱性粒细胞)

免疫球蛋白的其他成分

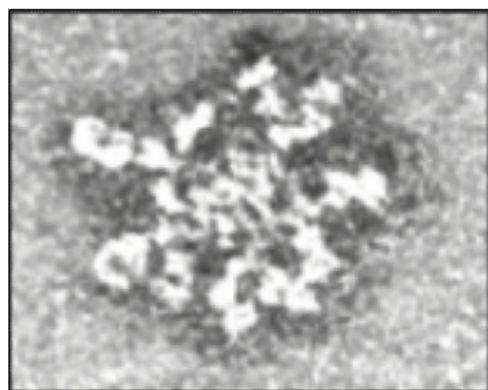
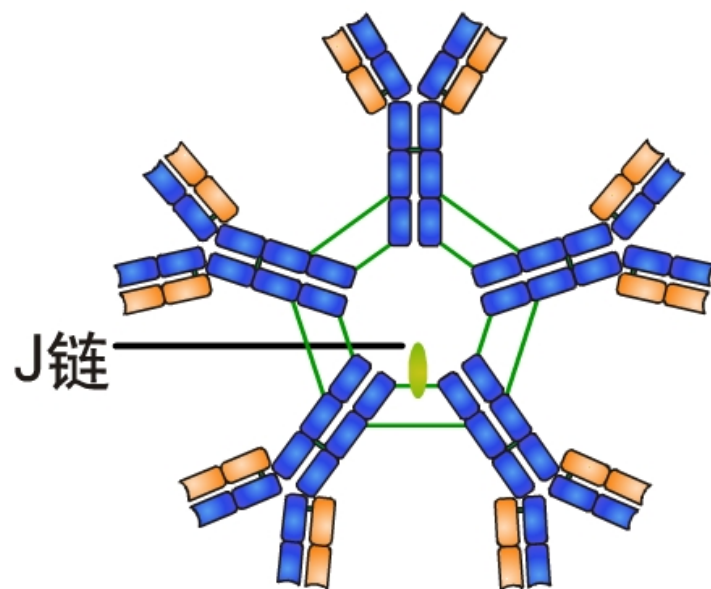
1. J链 (joining chain)

合成细胞：浆细胞

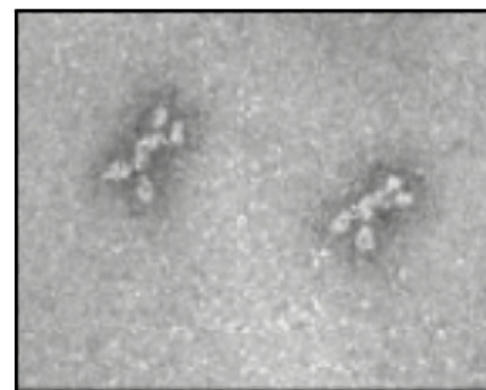
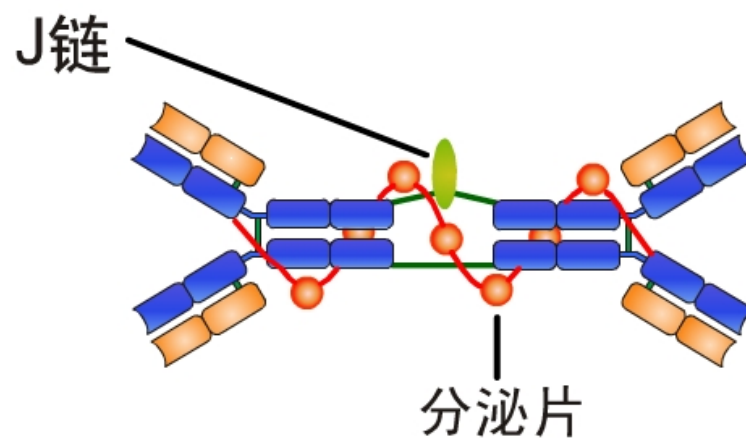
功 能：连接Ig单体形成多聚体。

如IgM---五聚体

sIgA---二聚体



IgM



SIgA

IgM和SIgA结构示意图



免疫球蛋白的其他成分

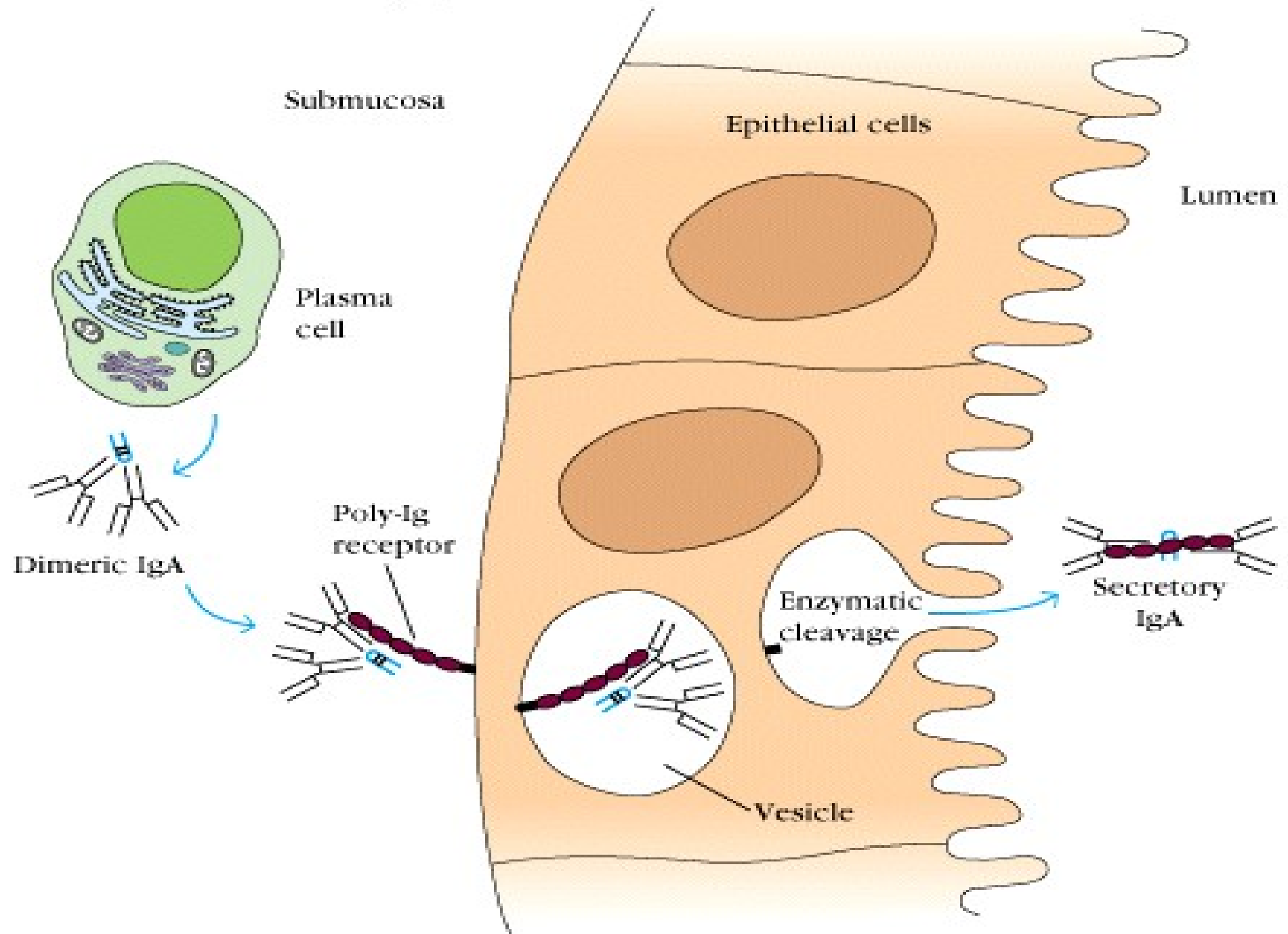
2. 分泌片 (Secretory Piece, SP)

合成细胞：黏膜上皮细胞

功 能：

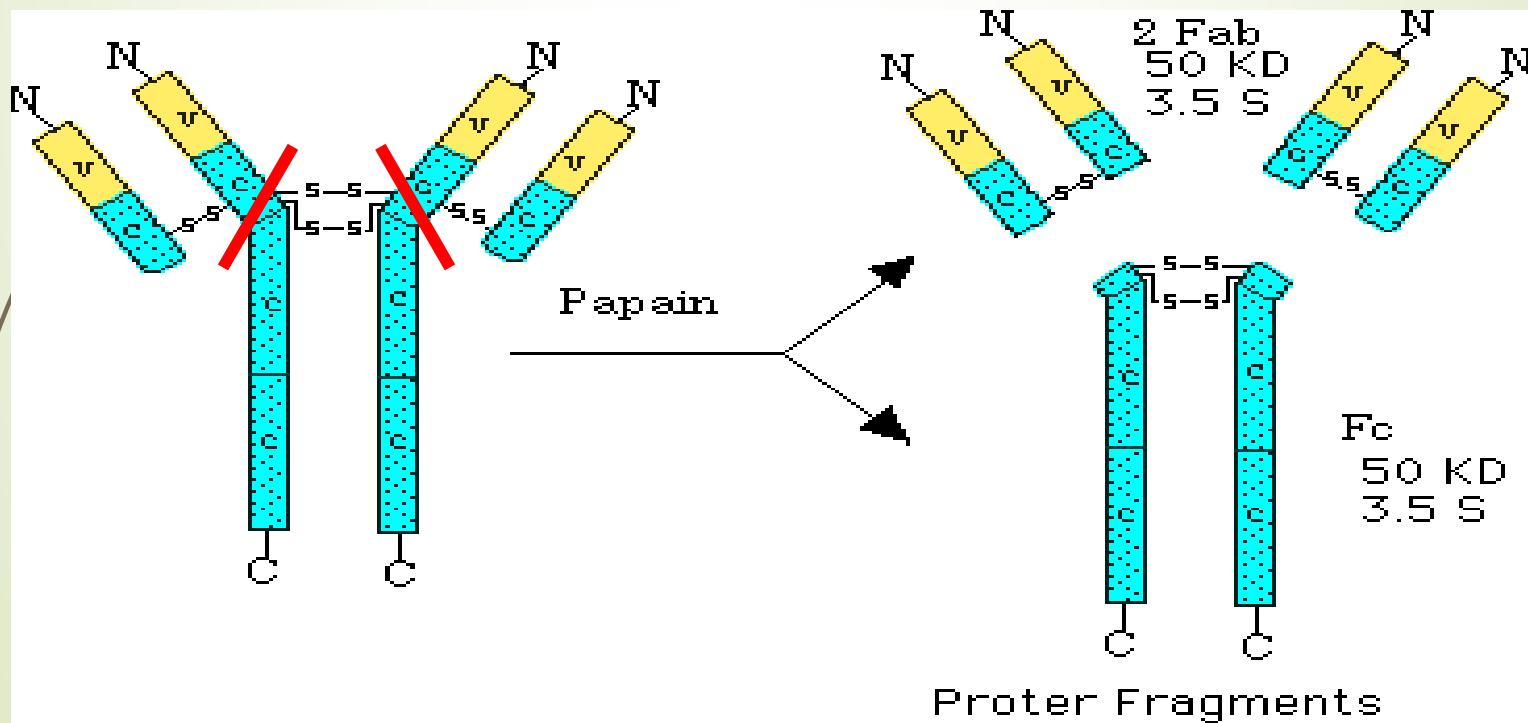
- a. 帮助IgA穿越黏膜
- b. 保护sIgA抵抗蛋白酶的水解作用

(D) FORMATION OF SECRETORY IGA



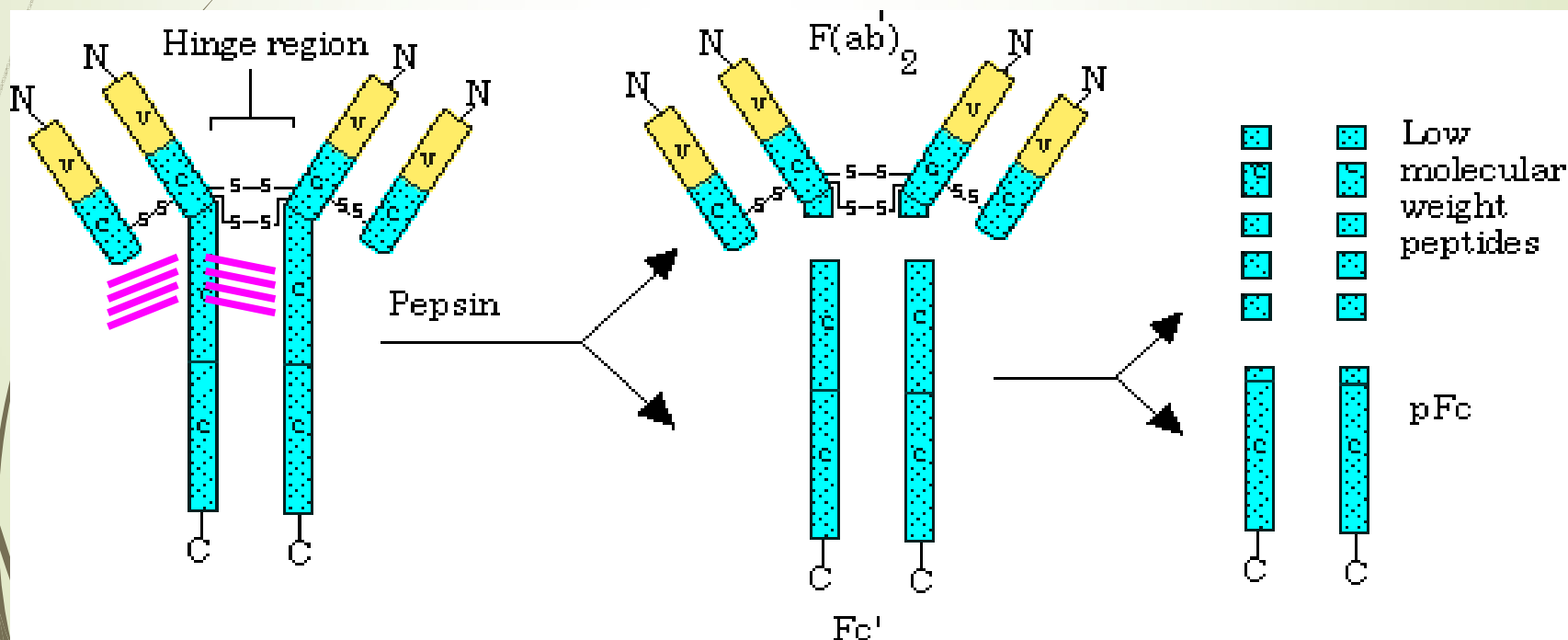
免疫球蛋白的水解片段

木瓜蛋白酶 (papain) : Fab (抗原结合片段)
Fc (可结晶片段)



(三) 免疫球蛋白的水解片段

胃蛋白酶(pepsin): $F(ab')$, (pFc')



免疫球蛋白的多样性

外源性因素——Ig的多样性



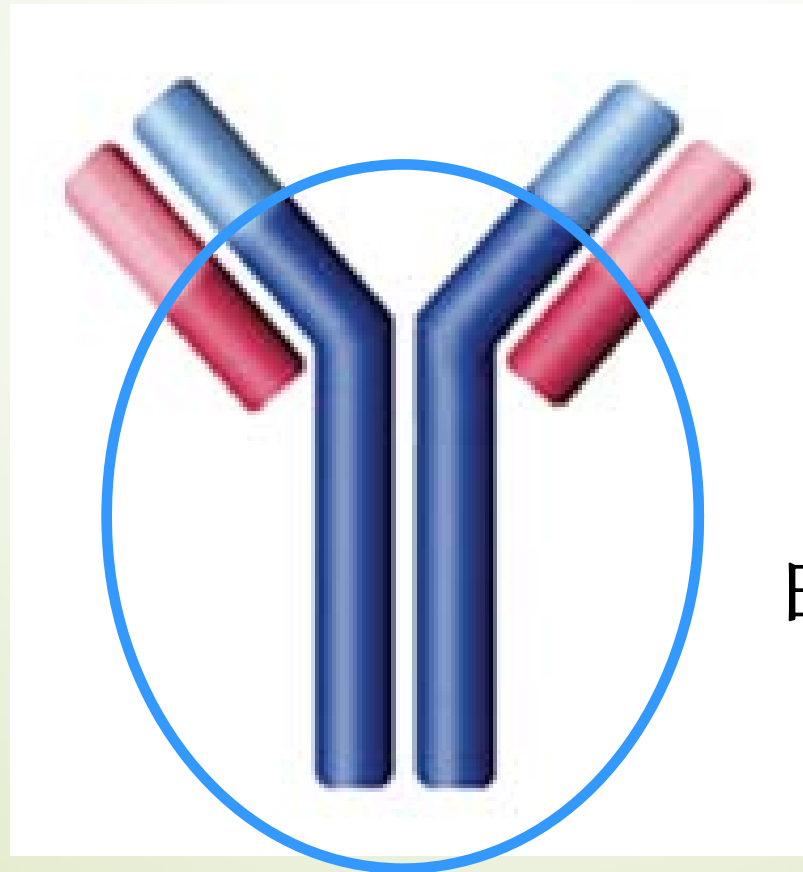
免疫球蛋白的多样性

内源性因素——Ig的血清型

- ◆ 免疫球蛋白既可作为抗体特异性结合抗原，又可作为抗原，激发机体发生免疫应答。
- ◆ 根据其免疫原性，将Ig的表位分为3类：
 - (1) 同种型
 - (2) 同种异型
 - (3) 独特型

Ig的血清型

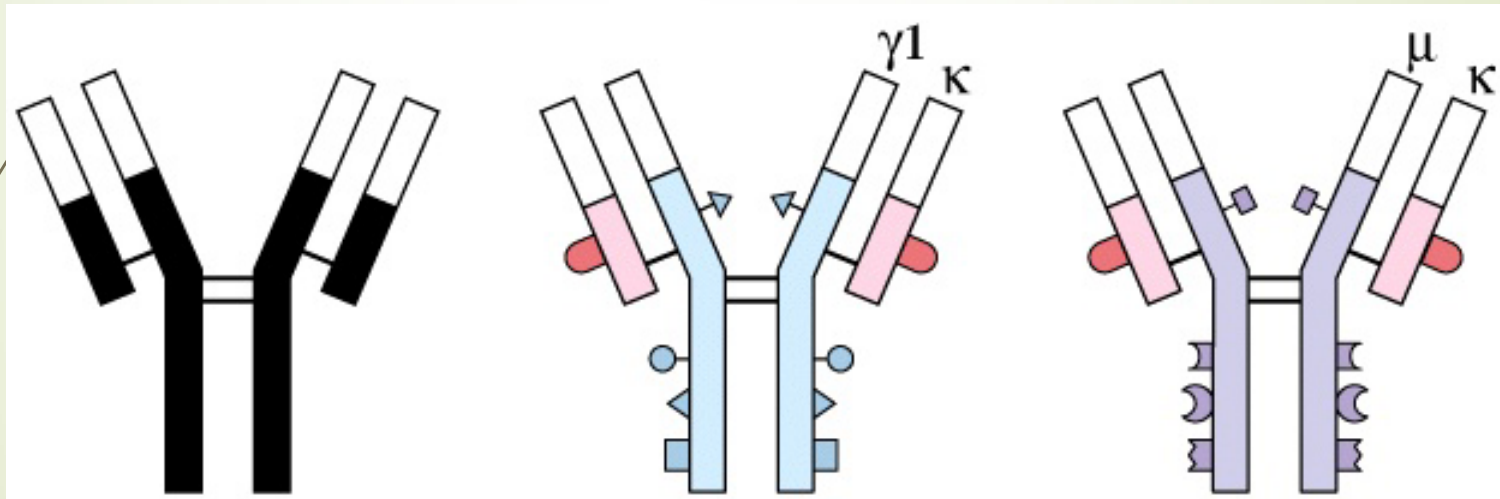
(1) 同种型(isotype)：同一种属所有个体Ig分子共有的抗原特异性标志。



由C区决定

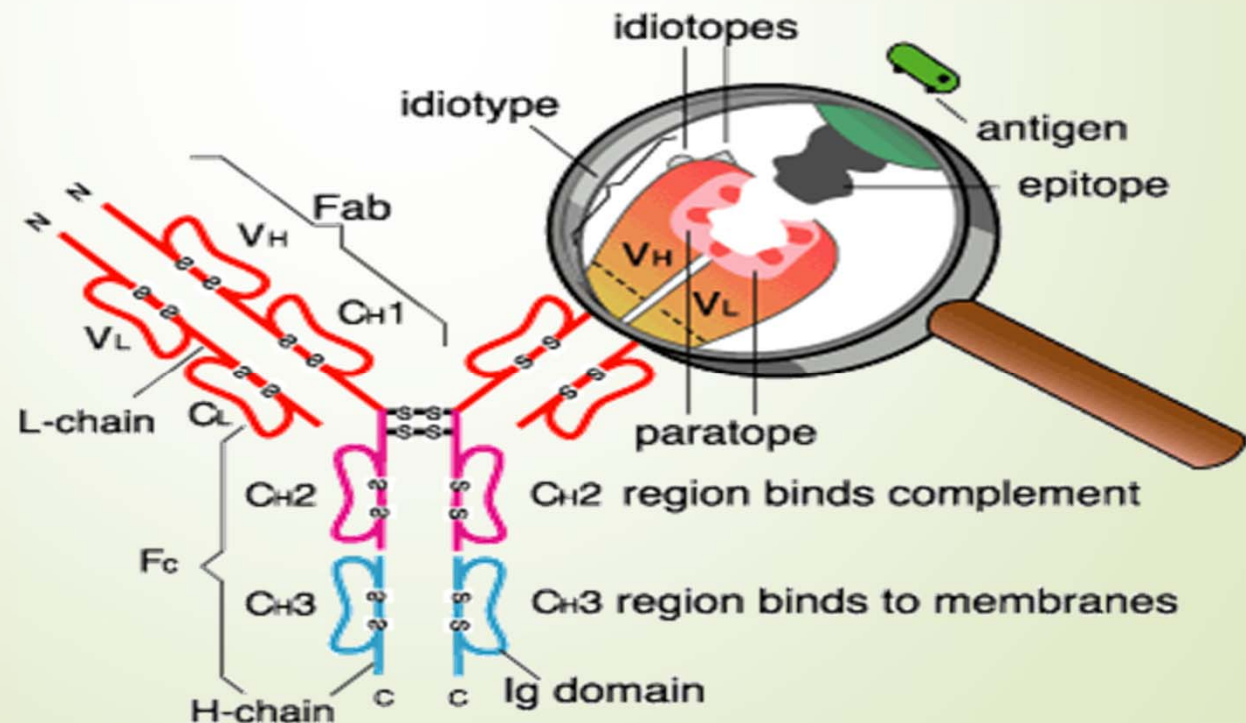
Ig的血清型

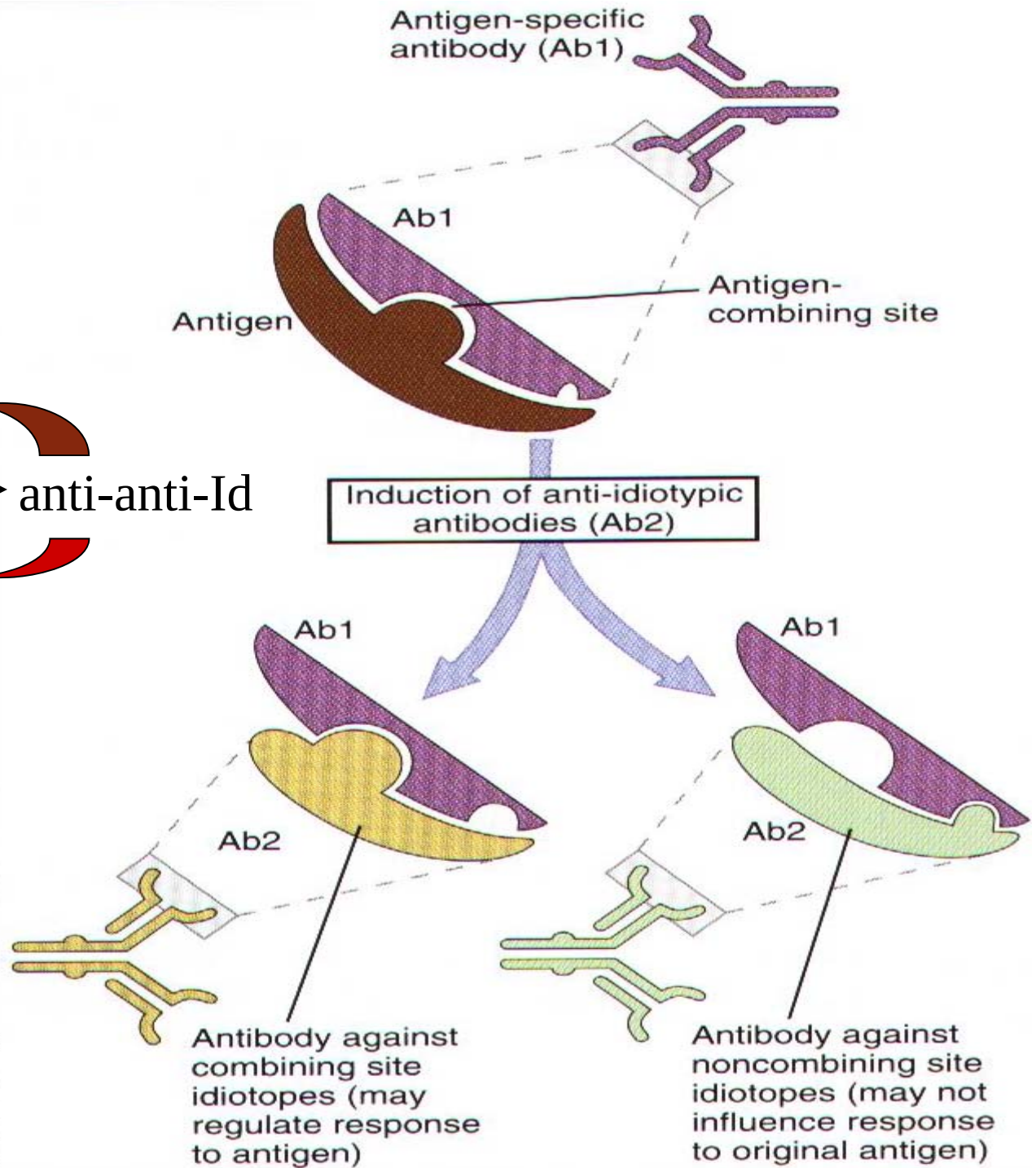
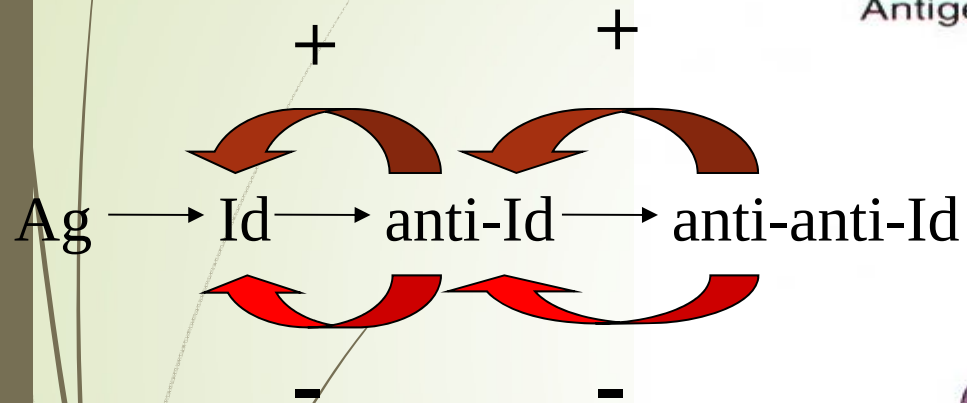
(2) 同种异型 (allotype)：同一种属不同个体间Ig分子所具有的不同的抗原特异性标志。一个或数个氨基酸的差异，又称为遗传标志。



Ig的血清型

(3) 独特型(idiotype, Id)：同一个体内不同B细胞克隆产生的免疫球蛋白分子所特有的抗原特异性标志。







免疫球蛋白的功能

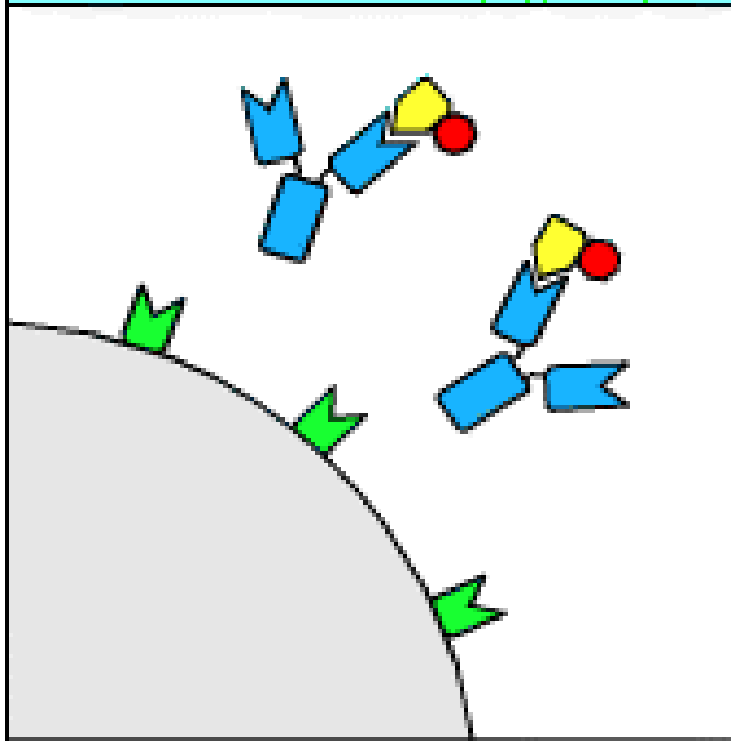
V区的功能：特异性识别结合抗原

(1) 中和作用（病毒、毒素）

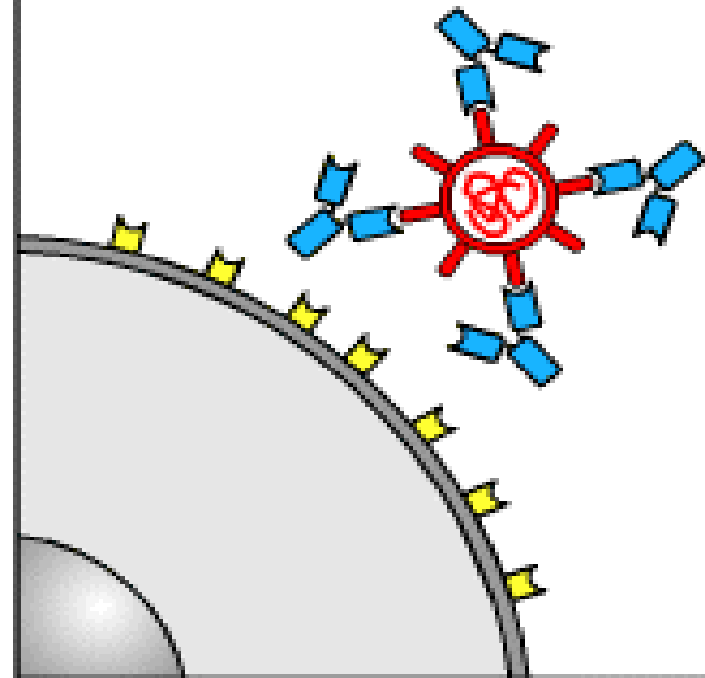
(2) 凝集细菌 促进吞噬

抗体的中和作用

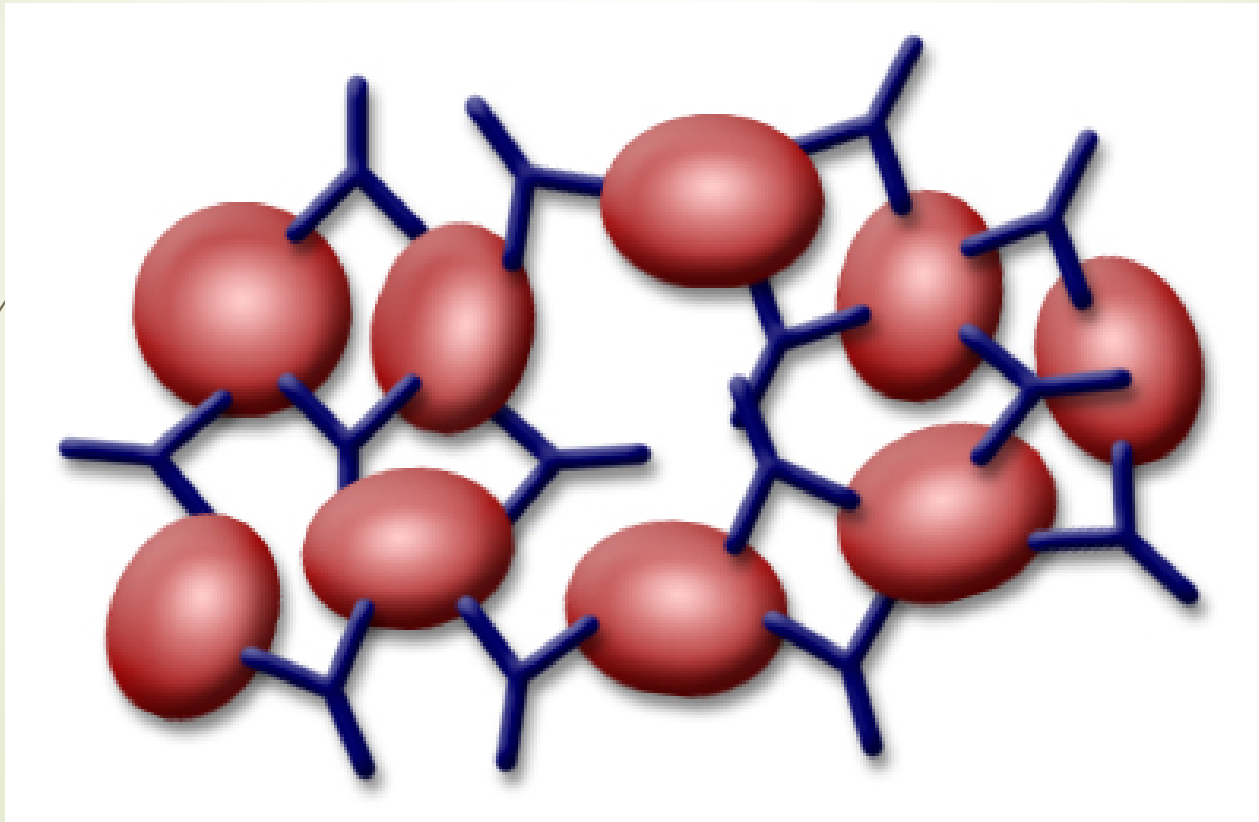
Antibody protects cell by blocking binding of toxin



Antibody blocks binding to virus receptor and can also block fusion event



凝集细菌





免疫球蛋白的功能

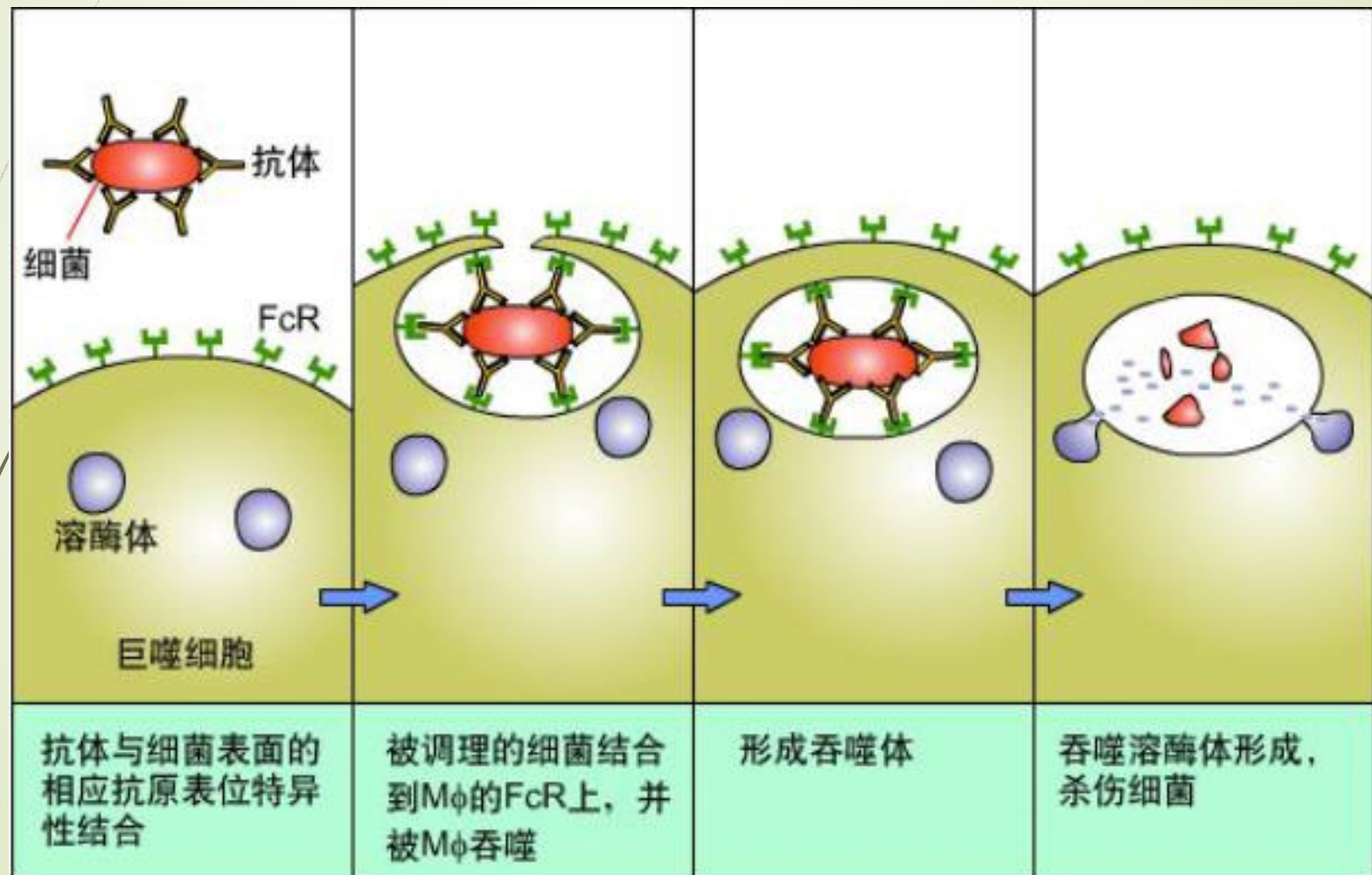
2. C区的功能:

- (1) 激活补体
- (2) 介导免疫细胞活性—结合Fc受体
 - ◆ 调理作用 (opsonization)
 - ◆ 介导ADCC效应
 - ◆ 介导超敏反应
- (3) 穿过胎盘和黏膜

激活补体

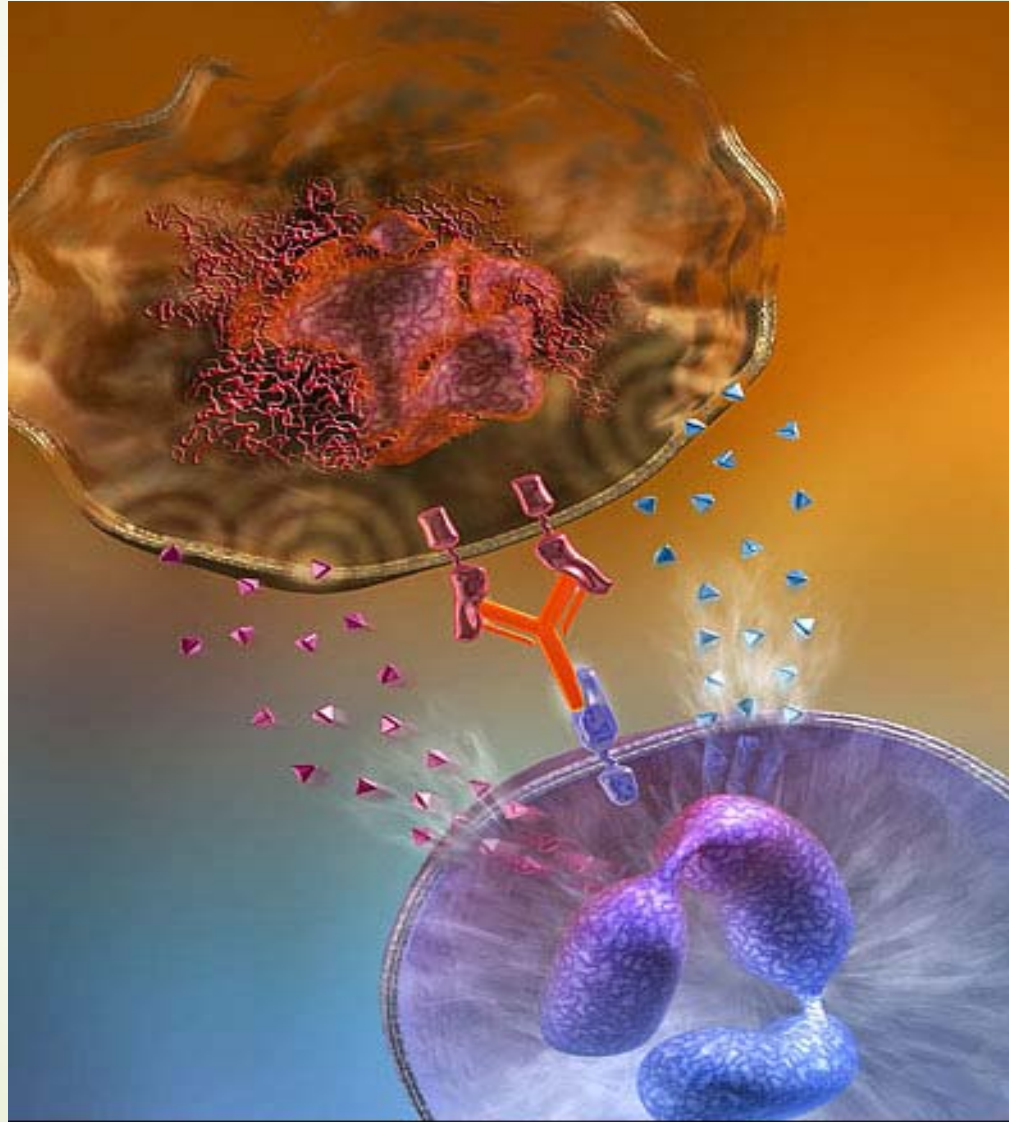
- ◆ IgM、IgG1、IgG3——强
- ◆ IgE 、IgA、IgG4——形成聚合物时可旁路激活
- ◆ IgD——不能激活

调理作用 (opsonization)

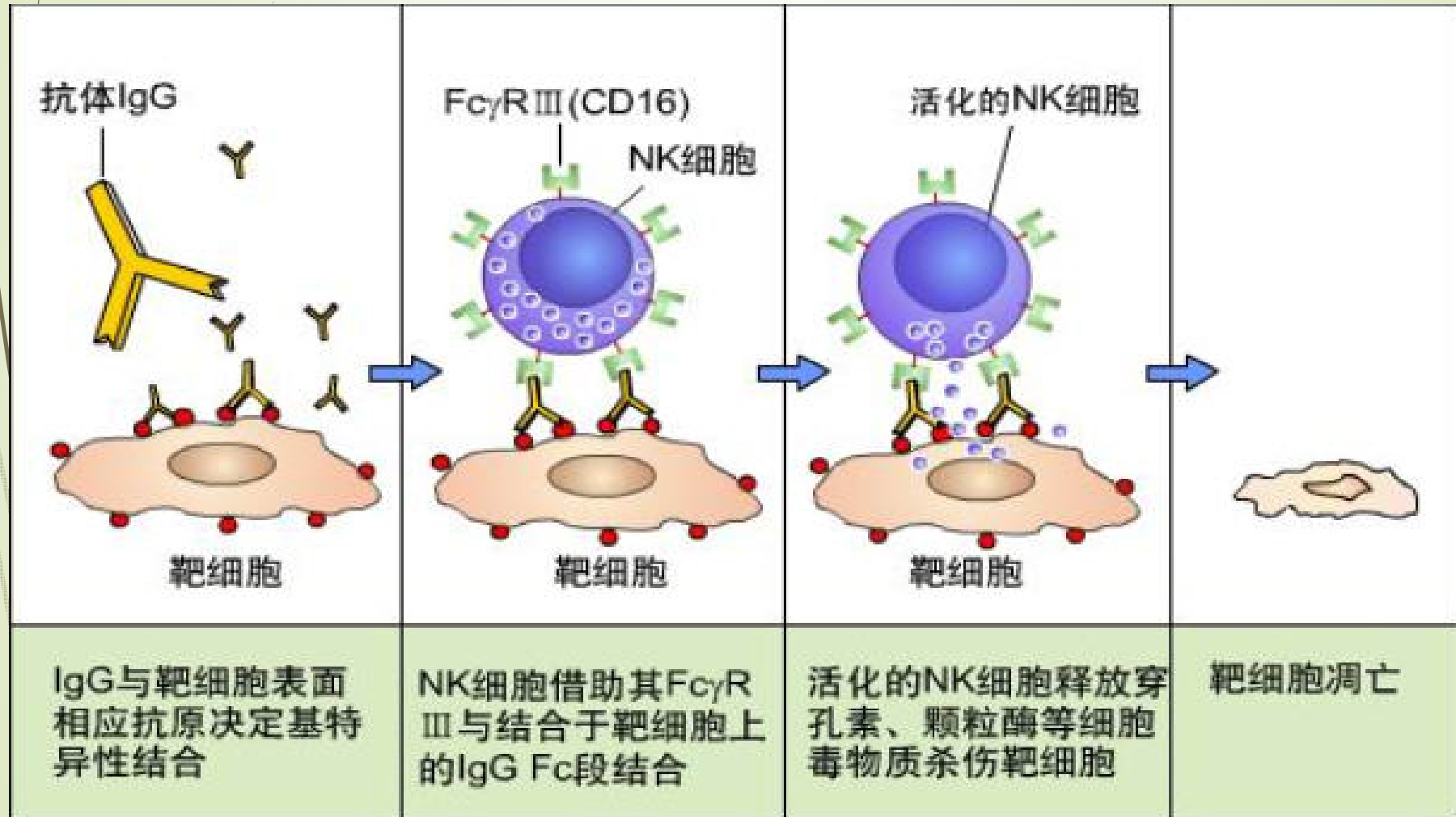


抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用

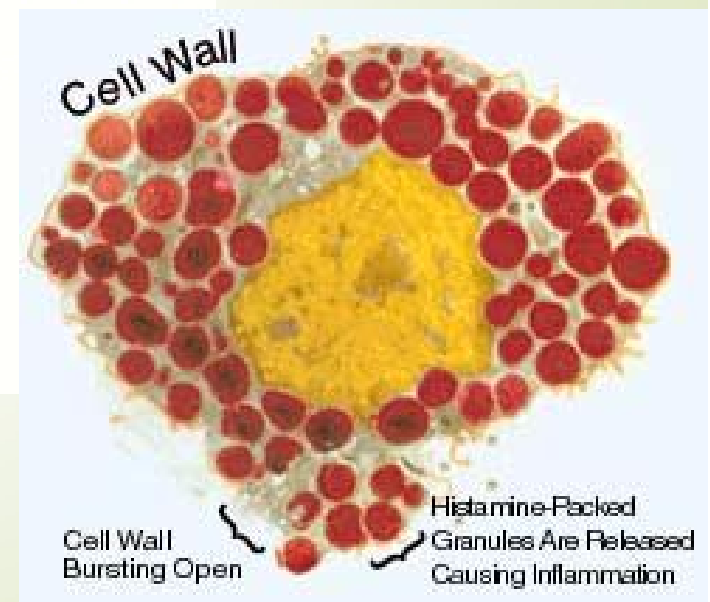
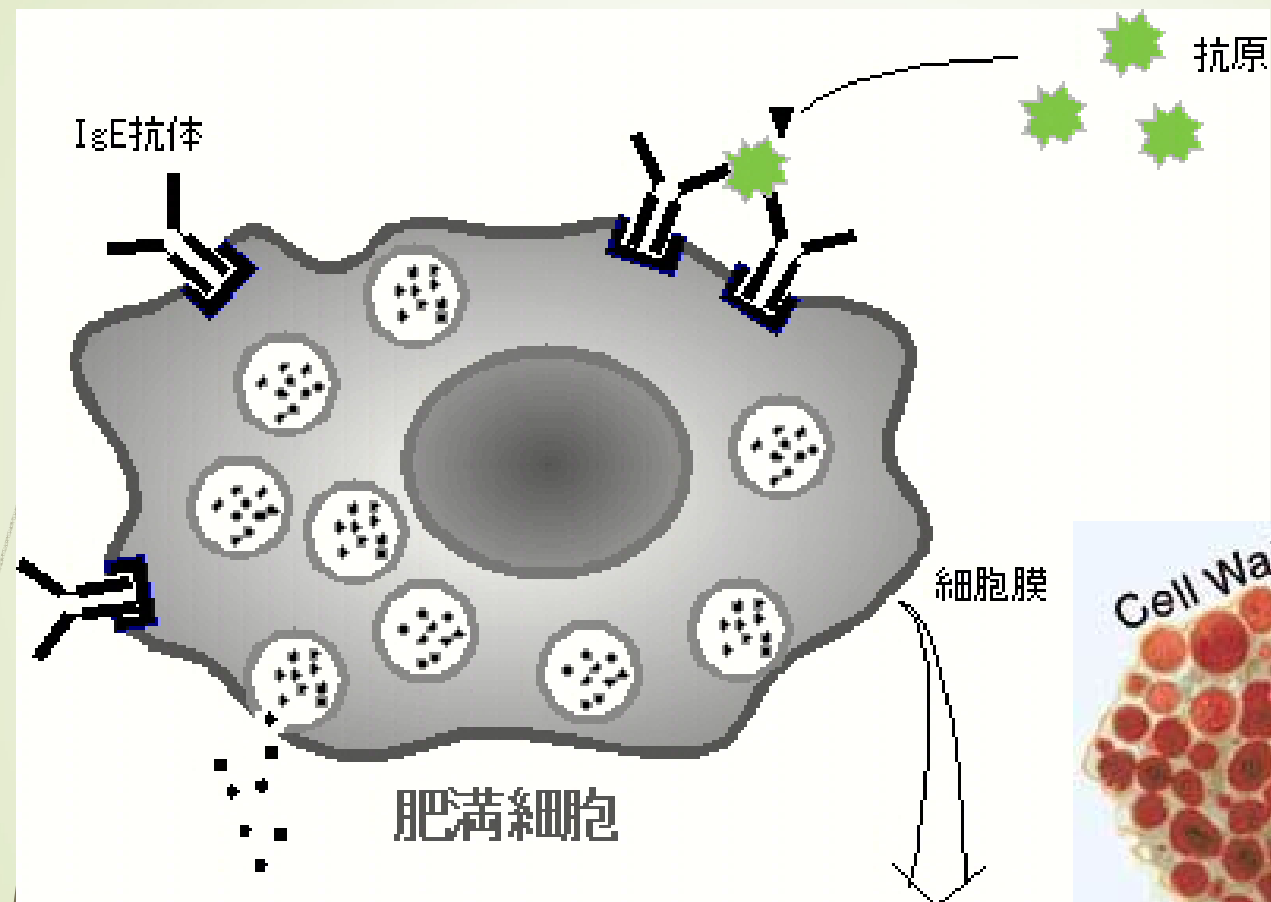
(Antibody-
dependent cell-
mediated
cytotoxicity, ADCC)



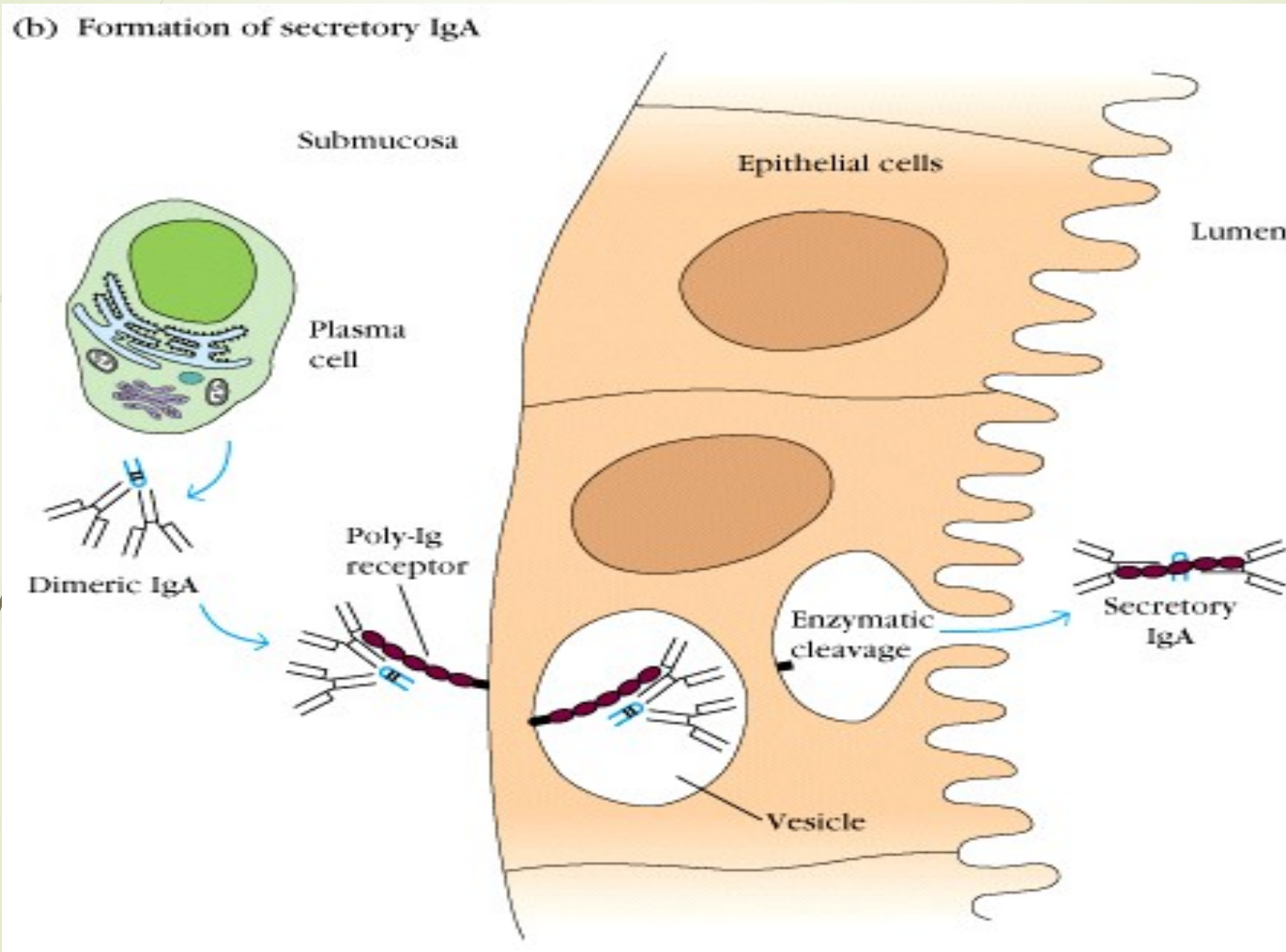
ADCC



介导 I 型超敏反应

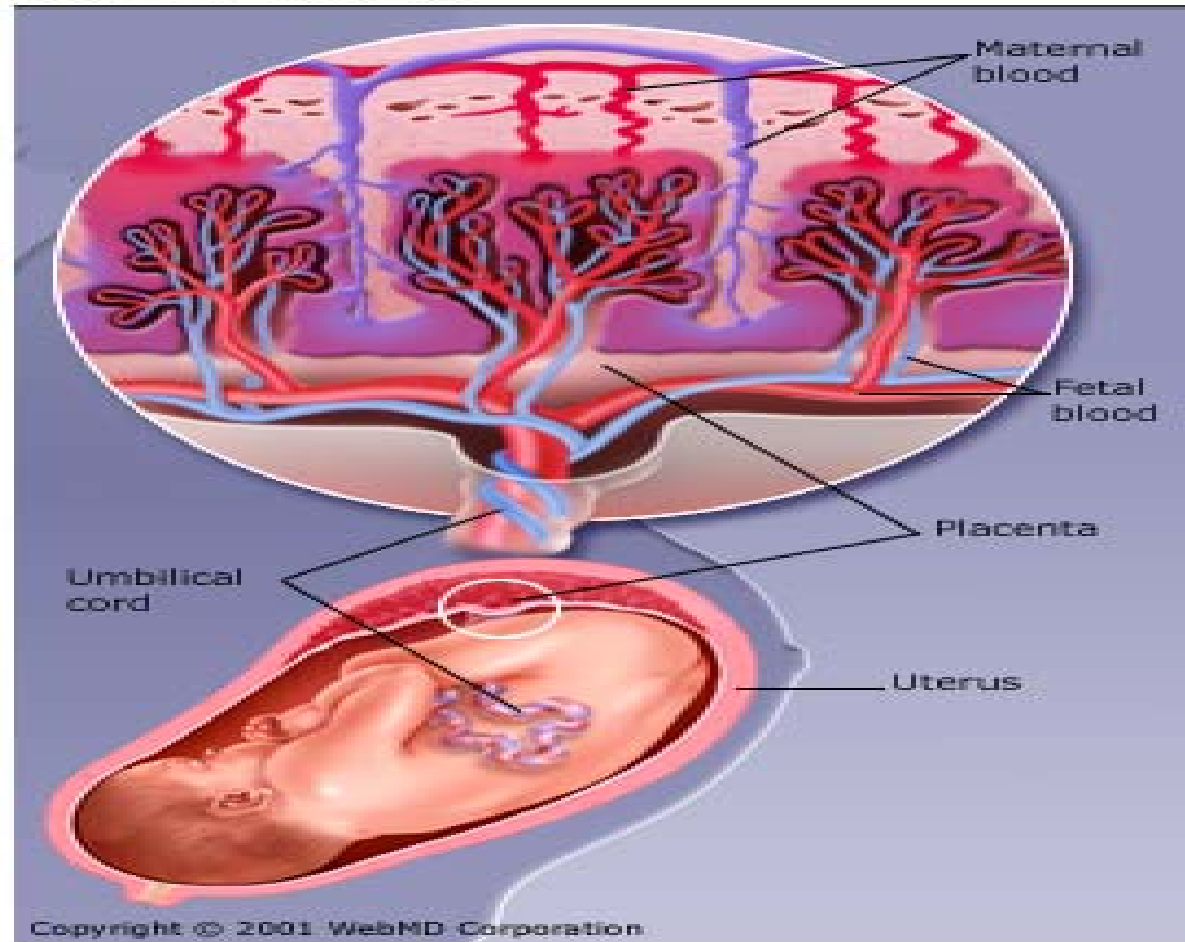


穿过黏膜



穿过胎盘

Normal Placenta



各类免疫球蛋白的特性和功能

Ig G

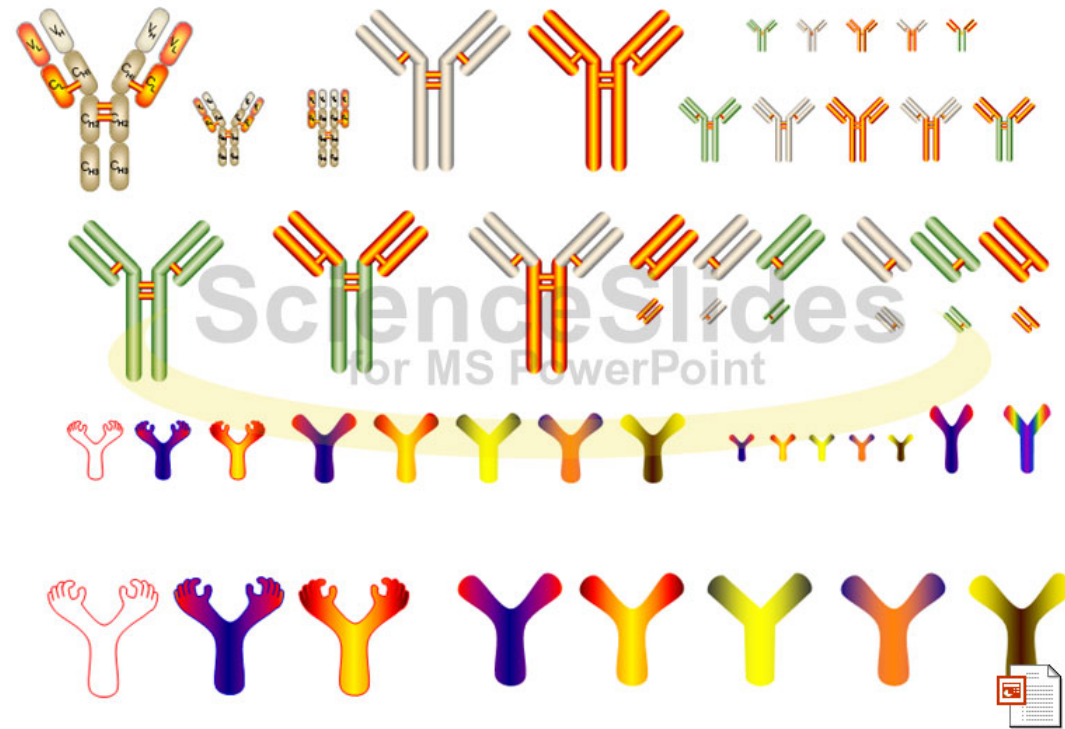
Ig E

Ig M

Ig A

Ig D

Antibody Toolkit (IgG)



Ig G特性：又称为胎盘球蛋白

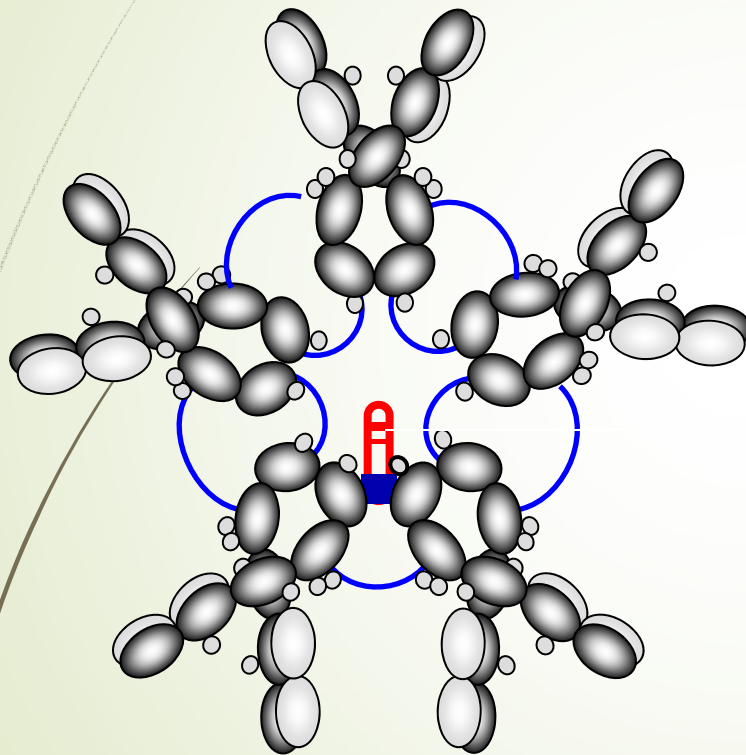
- ◆ 血清中含量最高，占血清总Ig的75-80%
- ◆ 再次应答的主要抗体
- ◆ 半衰期最长($t_{1/2}=23$ 天)
- ◆ 分布最广，是血管外的主要抗体
- ◆ 唯一能通过胎盘的Ig



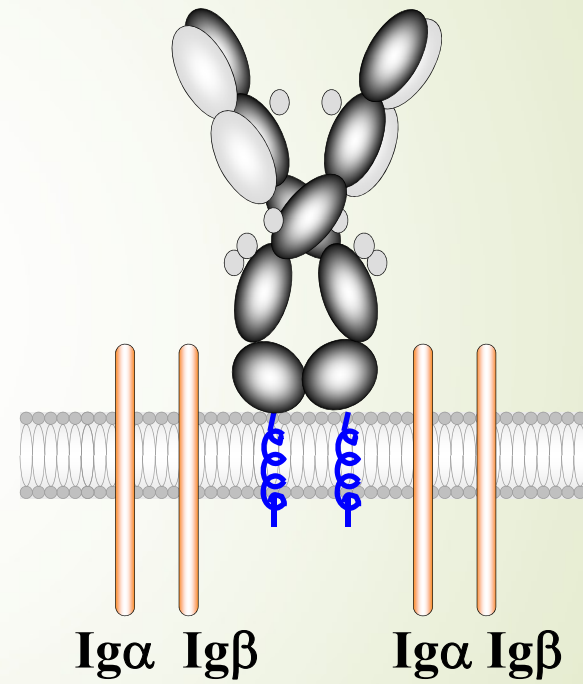
IgG功能

- ◆ 抗感染的主要抗体
- ◆ 新生儿抗感染免疫的重要抗体
- ◆ 介导 II, III型超敏反应
- ◆ 介导自身免疫

IgM



分泌型 IgM



膜型 IgM



IgM特性： 又称巨球蛋白

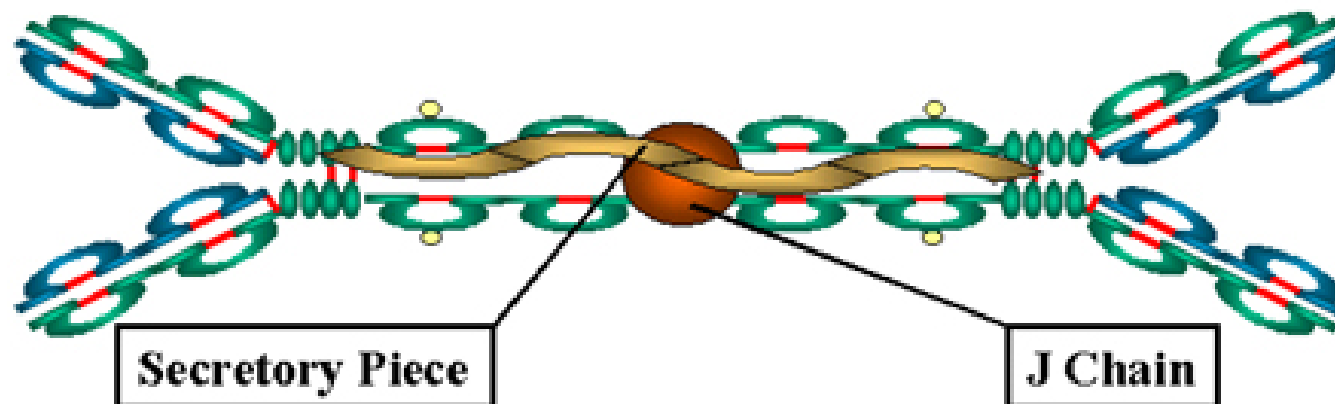
- ◆ 分子量最大，以五聚体形式存在，抗原结合价为5价
- ◆ 出现最早的Ig（胚胎末期）
- ◆ 分布局限，几乎都在血管内
- ◆ 通过经典途径激活补体

IgM功能

- ◆ 抗感染的先锋抗体（早期抗感染） — 早期诊断依据
 抗菌作用最强 ($500 - 1000 \times \text{IgG}$)
- ◆ 天然血型抗体
- ◆ 介导 II, III 型超敏反应
- ◆ 介导自身免疫

IgA

- Structure
 - Serum - monomer
 - Secretions (sIgA)
 - Dimer (11S)
 - J chain
 - Secretory component





IgA特点

- ◆ 以二聚体形式存在，抗原结合价为四价
- ◆ 生后半年左右合成
- ◆ sIgA通过母乳被动转移给新生儿

分布：唾液，泪液，乳汁以及呼吸道，
消化道和泌尿生殖道的分泌液中



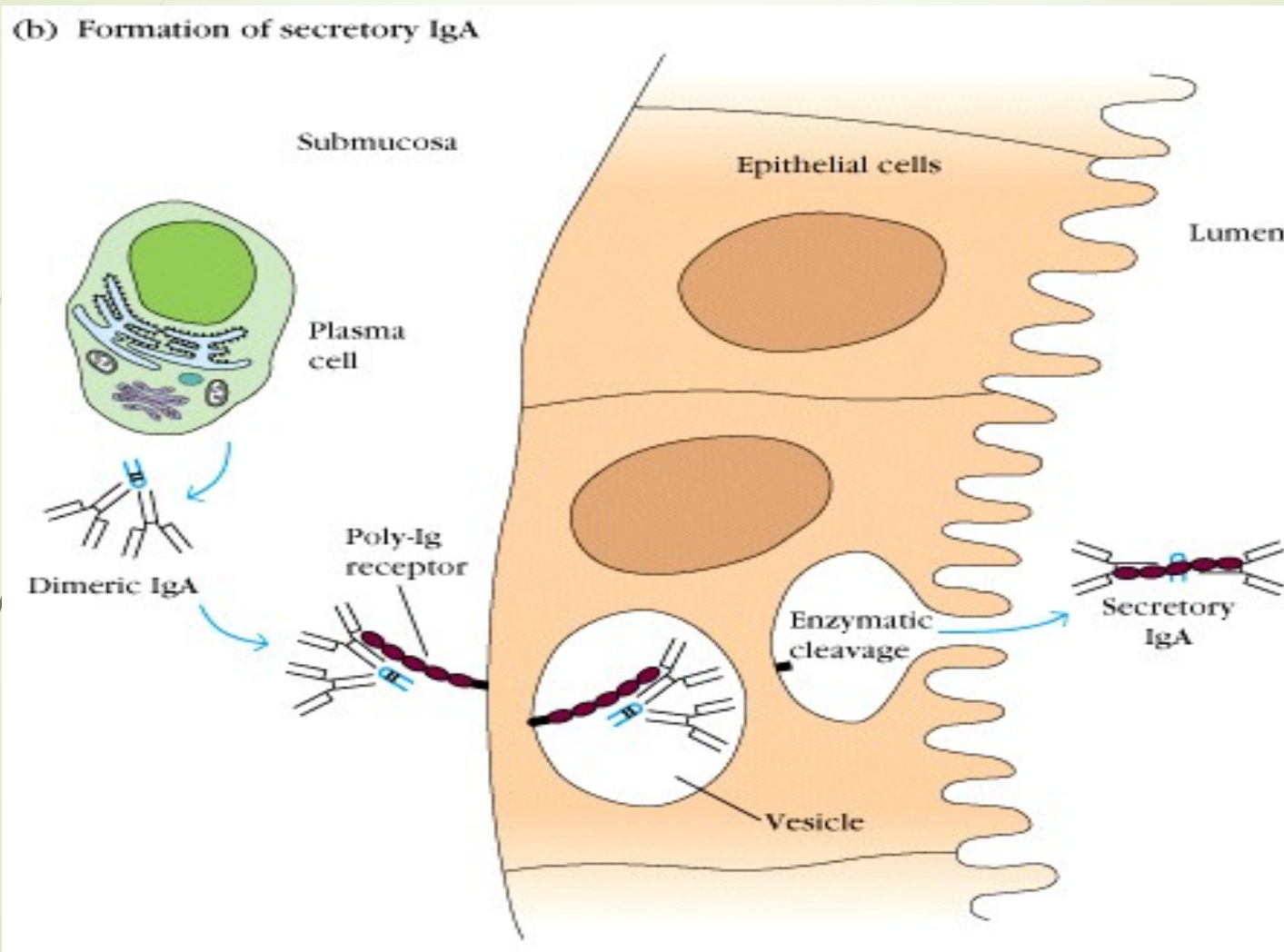
IgA功能：

◆ 粘膜局部抗感染的主要抗体：

阻止病原体粘附于粘膜细胞

中和病毒和外毒素

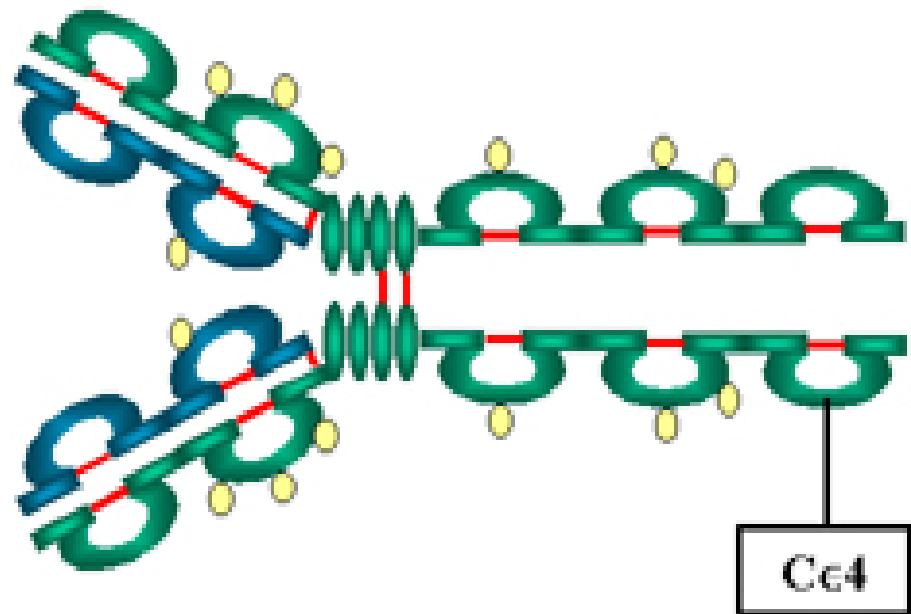
穿过黏膜



IgE: 亲细胞抗体

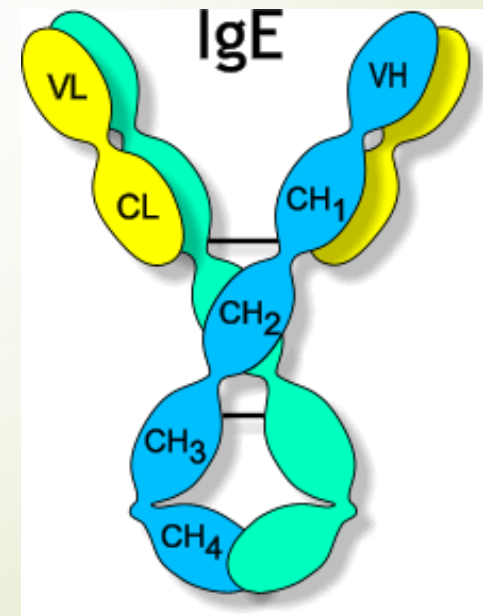
- Structure

- Monomer
- Extra domain (C_{H4})



IgE特性：

- ◆ 血清中含量最低，但在超敏反应性疾病和某些寄生虫感染者血清中特异性IgE显著提高
- ◆ 最不稳定
- ◆ 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的FcεR受体结合
- ◆ 合成时间最晚



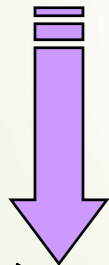
IgE功能：

- ◆ 介导I型超敏反应
- ◆ 抗寄生虫感染

嗜碱性粒细胞上有IgE的Fc ϵ R，嗜碱性粒细胞通过此受体结合包被在蠕虫上的IgE的Fc段，最终杀死寄生虫

IgD

- ◆ 在膜表面的表达是B细胞成熟的主要标志
- ◆ 初始B细胞（含mIgD、mIgM）



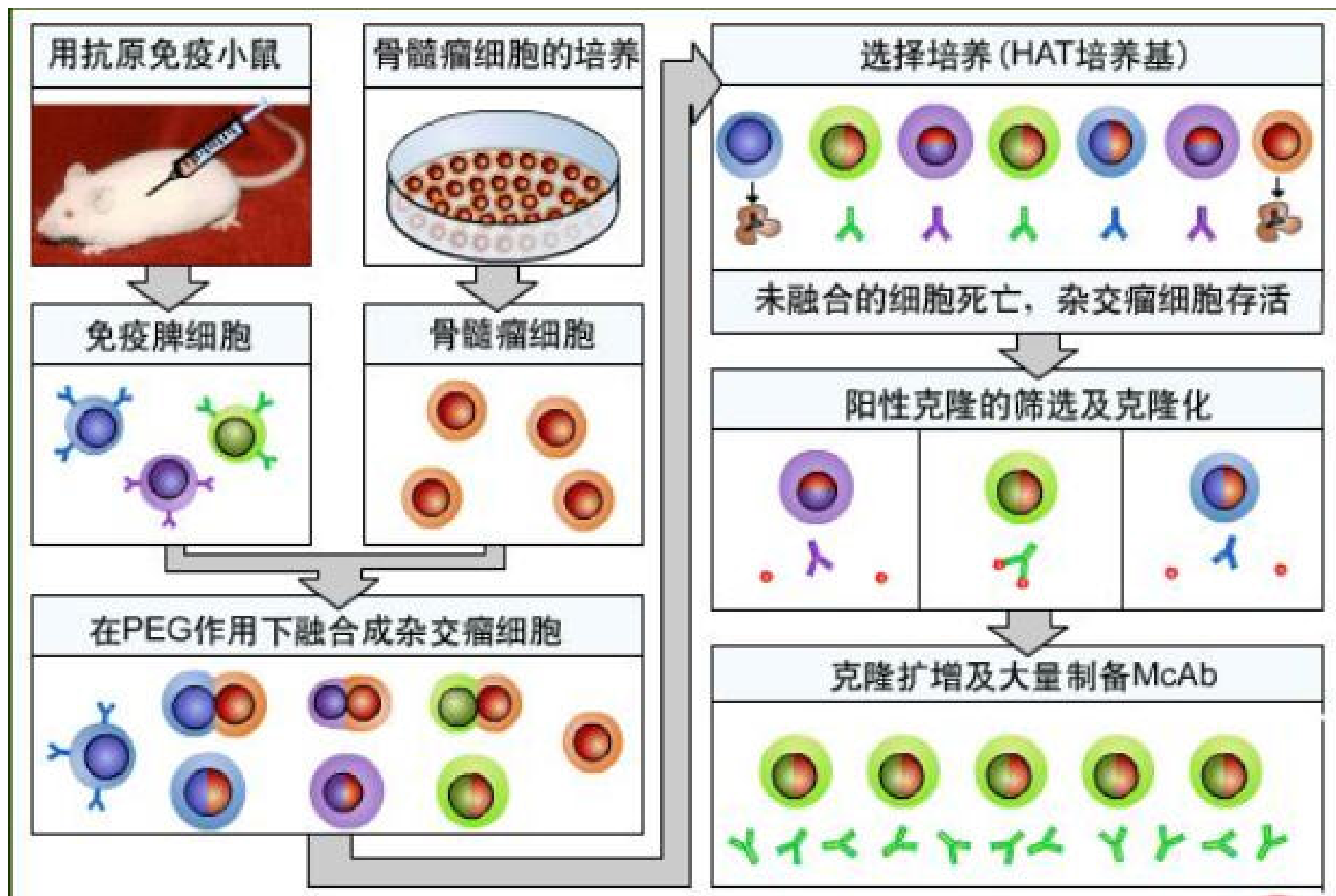
活化B细胞或记忆B细胞（含mIgM）

七、人工制备抗体

1. 多克隆抗体 (polyclonal antibody, PcAb)
2. 单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb)

是由单一B细胞克隆产生的、只作用于单一抗原表位的高度均一（属同一类、亚类、型别）的特异性抗体。

3. 基因工程抗体 (genetic engineering antibody)



2. 单克隆抗体的制备



单克隆和多克隆抗体的比较和用途

	PcAb	McAb
特异性	低	高
敏感性	差	强
均一性	无	有

- 1、用于免疫学检测，辅助临床诊断
- 2、McAb用于亲和层析，分离微量可溶性抗原
- 3、标记的McAb用于基础研究，了解细胞分化等
- 4、制备生物导弹用于肿瘤、移植等的临床治疗。



单克隆抗体技术的缺点



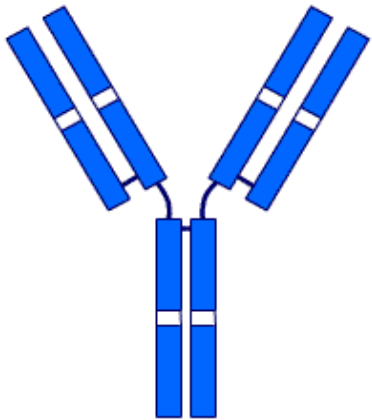
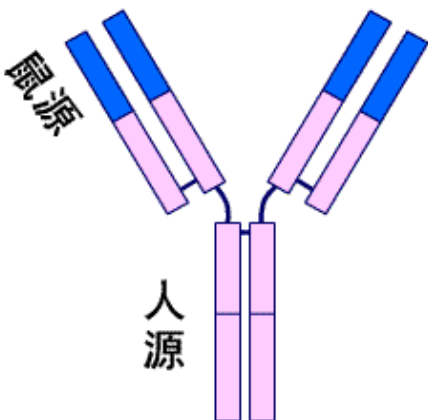
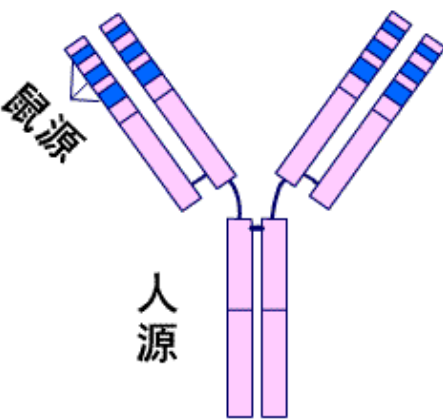
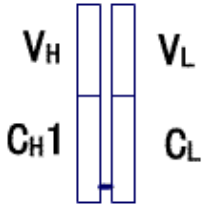
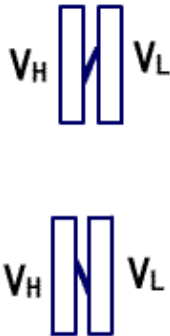
鼠源性



基因工程抗体

基因工程抗体(genetic engineering antibody)在DNA水平对Ig基因进行切割、拼接或修饰,导入受体细胞表达的抗体。

基因工程抗体

		
小鼠抗体	小鼠嵌合抗体	人改型抗体
		
Fab片段	Fv片段	

抗体与酶分子偶联

Tumor cell

enzyme

enzyme

drug

prodrug

