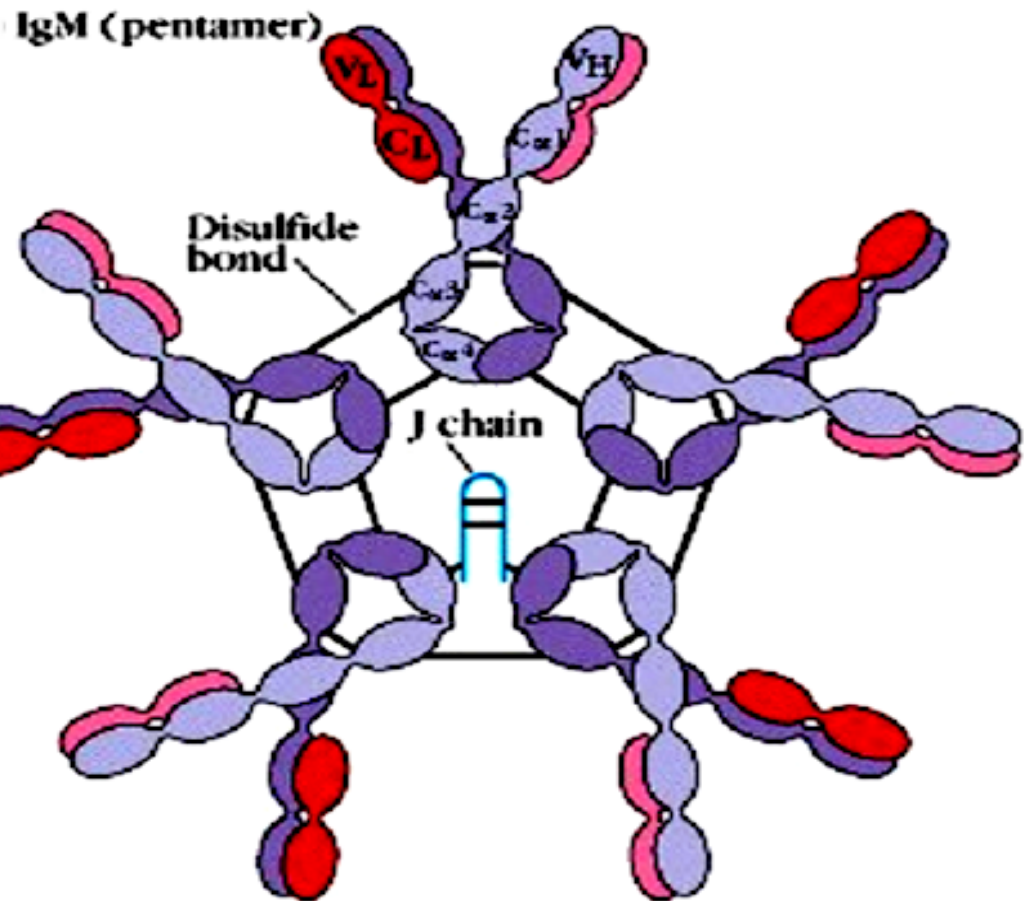
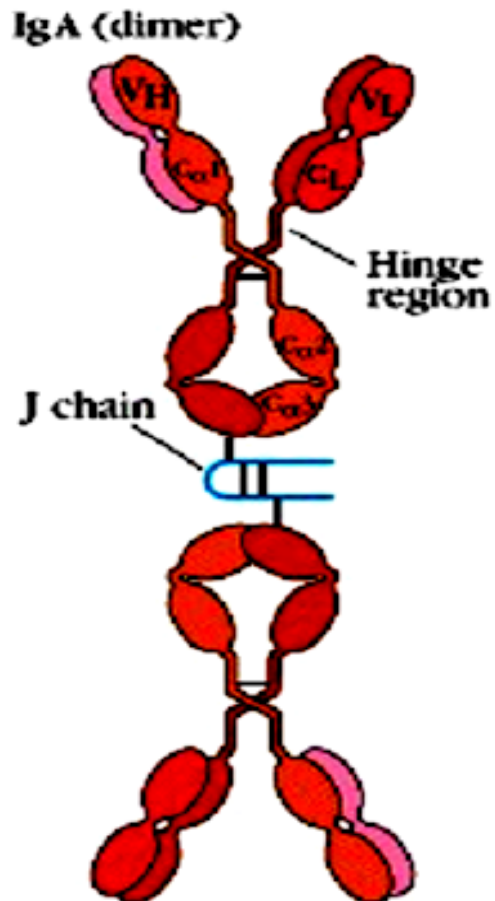
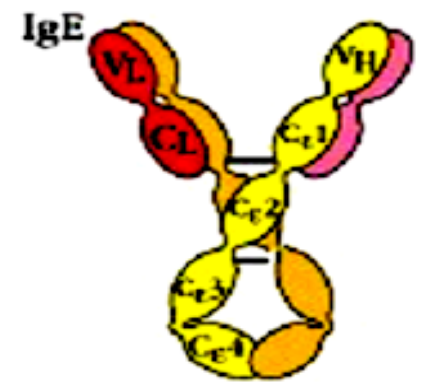
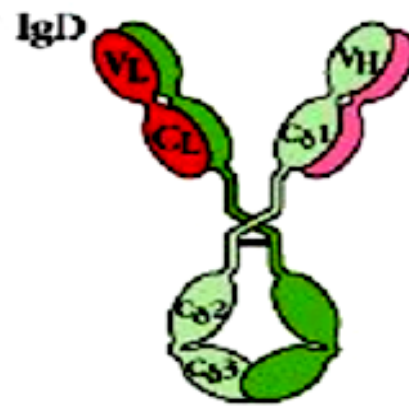
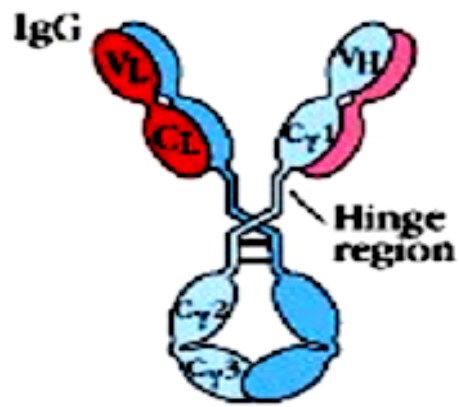


第四章 免疫球蛋白

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 是机体受抗原刺激后, 由淋巴细胞特别是浆细胞合成的一类具有抗体活性的球蛋白。

主要分布于血清或外分泌液中。

人有 5 类, 分别以 **IgG**、**IgA**、**IgM**、**IgD** 和 **IgE** 表示



免疫球蛋白

第一节 免疫球蛋白的结构概况

第二节 免疫球蛋白的空间结构

第三节 免疫球蛋白的功能

第四节 免疫球蛋白的基因

第五节 免疫球蛋白与疾病

第一节 免疫球蛋白的结构概况

Ig 的特点：①与抗原特异结合②分子的不均一性

一、**Ig** 分子的基本结构 — 四链结构单位

二、结构域和功能域

三、轻链和重链


四、铰链区和 **Ig** 分子酶解碎片


五、**Ig** 中糖的结合

六、**Ig** 分子的不均一性


一、Ig 分子的基本结构

— 四链结构单位

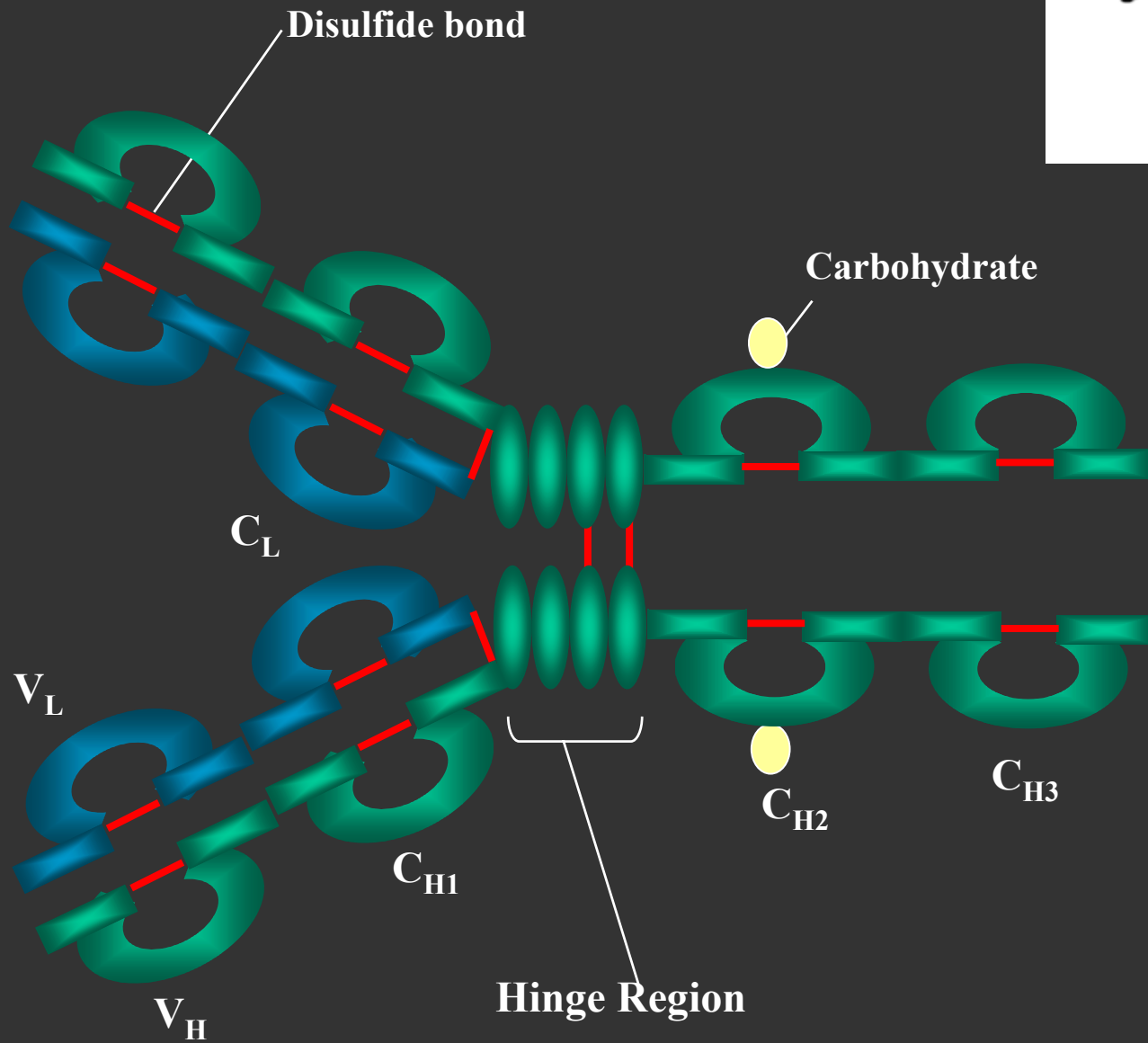
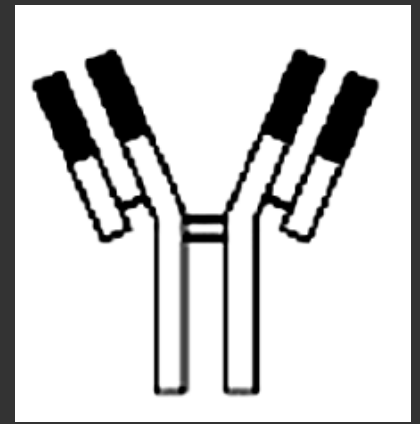
 各种 Ig 都含有 4 条肽链组成的基本结构单位，即 2 条相同而分子量较大的重链（heavy chain, H 链）和 2 条相同而分子量较小的轻链（light chain, L 链）

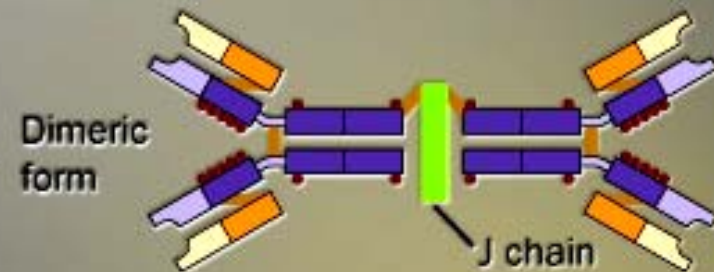
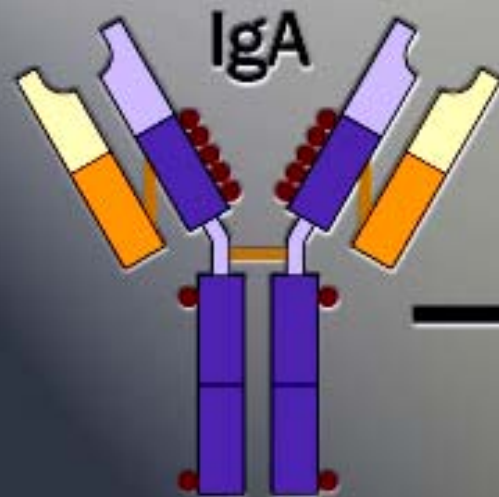
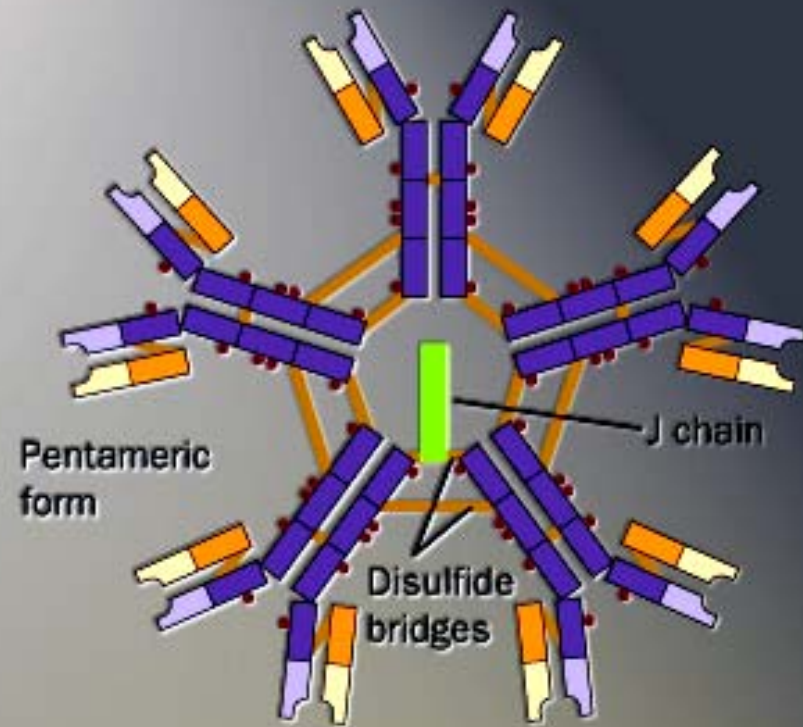
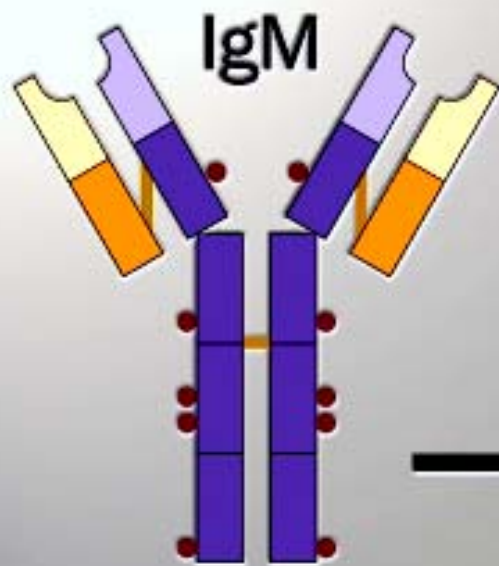
 重链和轻链之间以及重链和重链之间均借链间二硫键共价结合，加上分子内的非共价键维系整个稳定的 Ig 分子结构

 在重链上尚结合着糖链，故 **Ig** 又属**糖**
蛋白

 某几种类别的免疫球蛋白又以四链结构为基本单位，通过共价键进一步形成**多聚体 Ig**，如二聚体的分泌型 **IgA** 和五聚体的**IgM**

Ig 分子的四链结构单位





二、结构域和功能域

📖 根据 Ig 分子中轻链和重链一级结构的氨基酸序列差异，可分为**可变区**（**variable region, V 区**）和**恒定区**（**constant region, C 区**）。V 区中的氨基酸序列高度变异，而 C 区中的氨基酸基本恒定

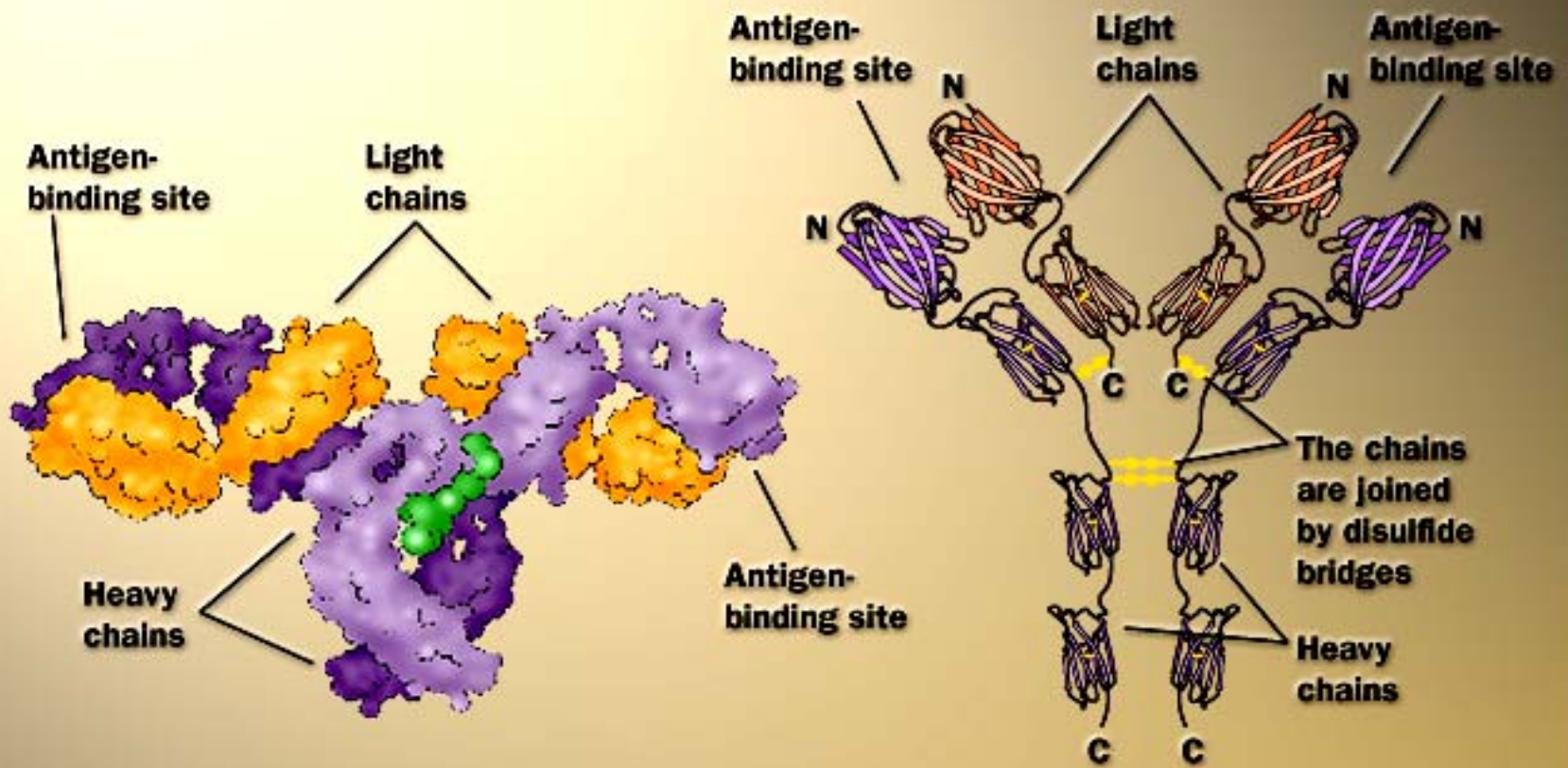
📖 V 区和 C 区在其三级结构上均保持相对独立性，它们各自通过一个链内二硫键形成一肽环，肽环内含有 **60~70 个氨基酸残基**，每一肽环又与其周围肽段紧密折叠成球状的**结构域**

📖 轻链有 2 条链内二硫键，分别组成 V_L 和 C_L 2 个结构域；重链有 4~5 条链内二硫键，分别组成 4~5 个结构域，即 V_H 、 C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 和 C_{H4} （其中 **IgA**、**IgG** 和 **IgD** 有 3 个 C_H 结构域；**IgM** 和 **IgE** 有四个 C_H 结构域）

📖 重链各恒定区结构域（ C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 和 C_{H4} ）之间有高度的同源性，它们又与 C_L 同源。因此，结构域又称为**同源区**，反映了 Ig 分子在进化起源上的关联

📖 不同链之间的同源区通过疏水作用折叠成更为紧密的结构，并具有一定的免疫学功能，称为**功能区**

免疫球蛋白结构域

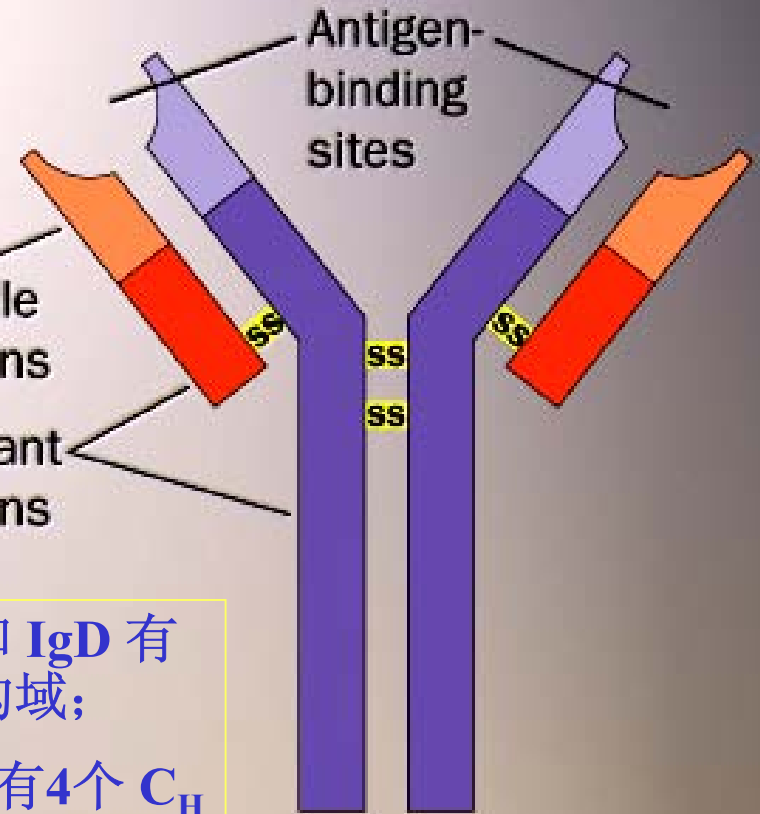
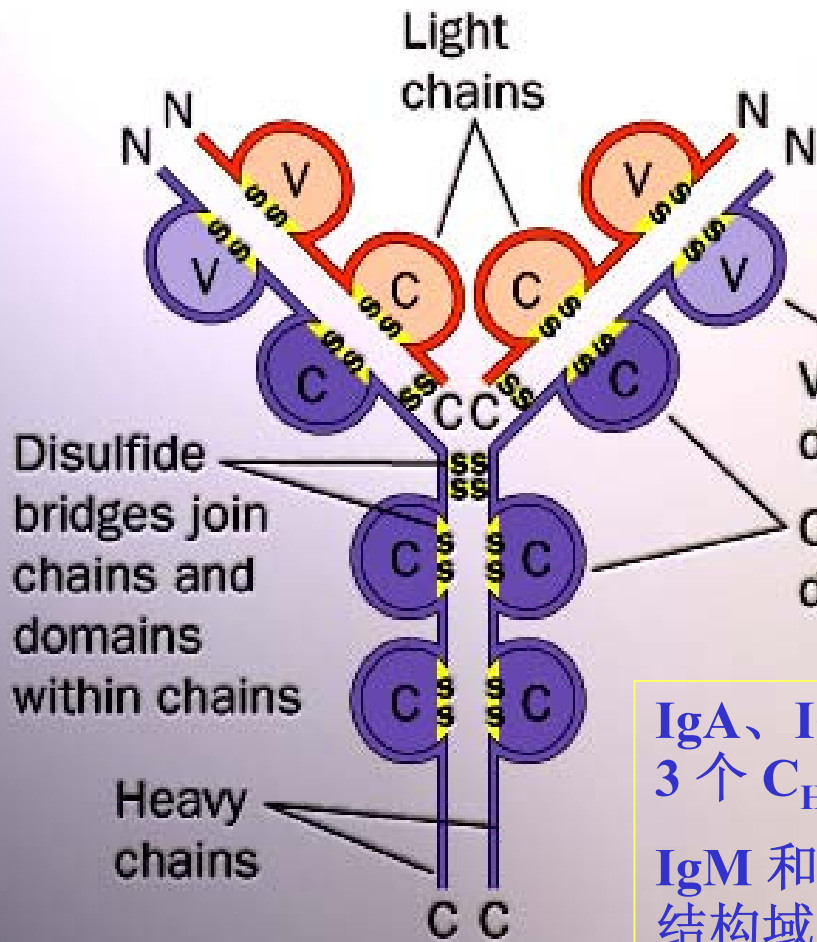


Space-filling model

The heavy chains and light chains twist around each other

Ribbon model

This model shows domains of β -sheets arranged like barrels (" β -barrels")



IgA、IgG 和 IgD 有 3 个 C_H 结构域；
 IgM 和 IgE 有 4 个 C_H 结构域

Domain model

Showing globular constant (C) and variable (V) domains

“Y” model

Emphasizes the antigen-binding site

抗体各功能区的功能

功能区	成分	功能
V 区	V_H/V_L	与相应抗原的决定簇发生特异性结合
C_1 区	C_L/C_{H1}	与补体中 $C4b$ 结合
C_2 区	C_{H2}/C_{H2}	激活补体 $C1q$ 和控制体内 Ig 代谢降解速率
C_3 区	C_{H3}/C_{H3}	具有亲细胞性，与细胞表面 F_c 受体结合

三、轻链和重链

1. 轻链

由 213 或 214 个氨基酸残基组成，分子量为 22,000。每条轻链含有 2 个结构域，即 V_L （1~109 位氨基酸残基）和 C_L （110 ~214位氨基酸残基）

2. 重链

由 446 个氨基酸残基组成，分子量为 77,000~80,000，每条重链含有 4~5 个结构域，以 V_H （1~120 位氨基酸残基）、 C_{H1} 、 C_{H2} 、 C_{H3} 和 C_{H4} 表示

四、铰链区和 Ig 分子酶解碎片

1. 铰链区

📖 在 Ig 重链 C_H1 和 C_H2 之间，富含 **Cys** 和 **Pro**

📖 重链的**链间二硫键**大多集中在此区域内

📖 由于 **Pro** 的存在，很难形成 α helix 和 β sheet，因此易于弯曲，可自由伸展，有相当的柔性，与酶接触易水解，是**酶解的敏感部位**

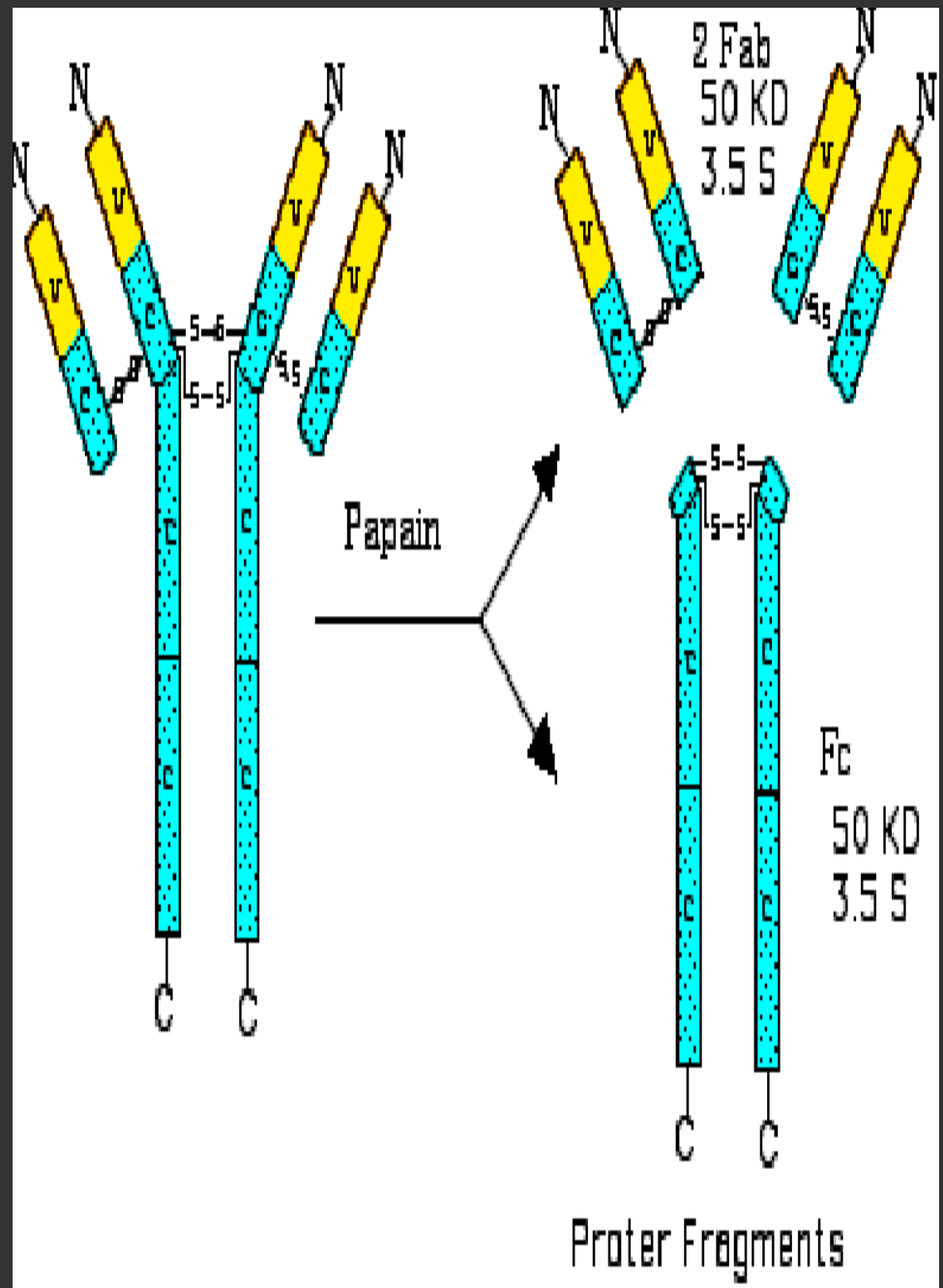
📖 不同类别的 **Ig** 有各自独特的铰链区

2. 酶解碎片

木瓜蛋白酶水解产物

📖 **Fab 碎片 (fragment of antigen binding)** :
2 个, 能与单价抗原结合, 含有完整的轻链和重链 V_H 、 C_H1

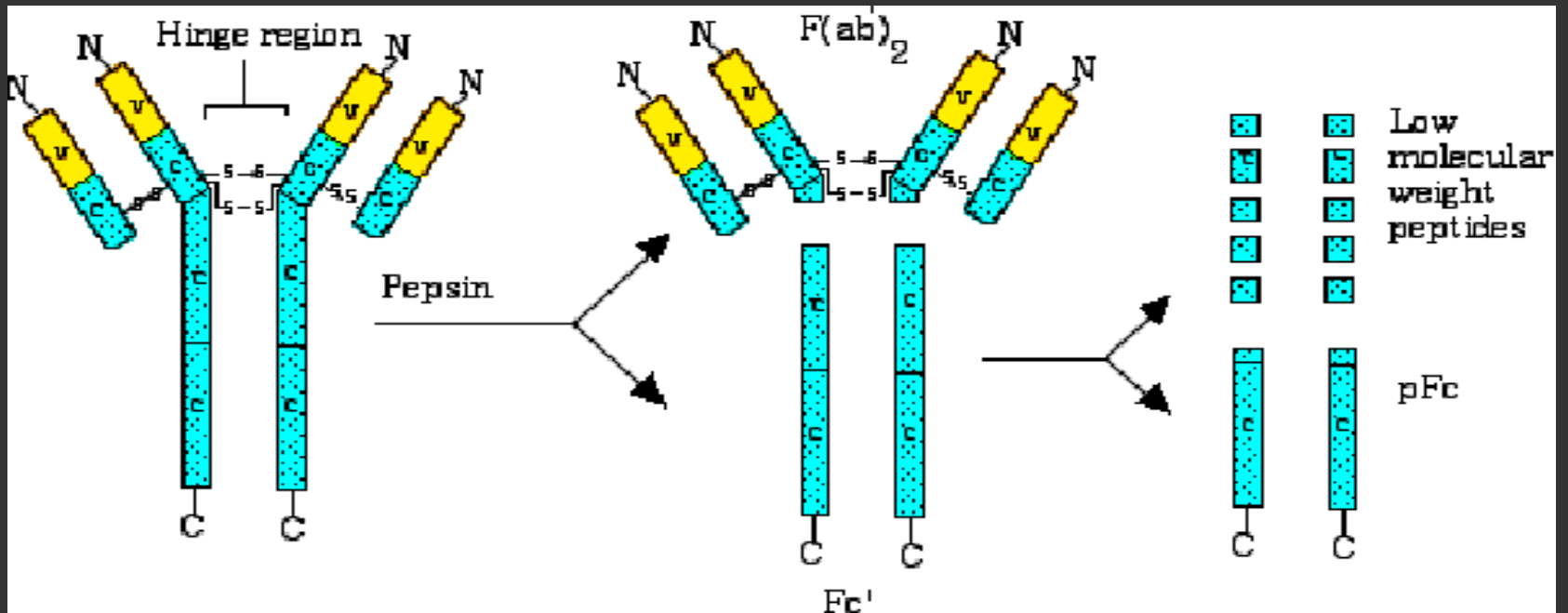
📖 **Fc 碎片 (fragment of crystalline)** : 可以结晶, 含有重链 C_H2 、 C_H3 (或再加上 C_H4)



胃蛋白酶水解产物

📖 $F(ab')_2$: 由二硫键将 2 个 Fab 部分连接在一起，能与二价抗原结合。若将二硫键还原，则分裂为 2 个 Fab' 碎片，也具有结合抗原的活性

📖 pFc': 无生物活性



五、Ig 中糖的结合

Ig 是糖蛋白，绝大部分的糖是以聚糖的形式结合于重链的 C 区内。

聚糖一般由甘露糖 (Man)、半乳糖 (Gal)、N-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc)、N-乙酰氨基半乳糖 (GalNAc) 和唾液酸 (S.A.) 组成，此外还存在于少量岩藻糖 (Fuc)

人 Ig 中的聚糖有两种类型：

- ① **N-乙酰氨基葡萄糖型 (GlcNAc)**：聚糖中的 **GlcNAc** 与肽链上具有 **-Asn-X-Ser/Thr-**（X 为除 **Pro** 和 **Asp** 以外的任何氨基酸残基）序列的 **Asn** 残基通过 **N-糖苷键** 连接。又可根据所含 **单糖成分和连接方式** 差异分为 **简单型** 和 **复合型** 两种
- ② **N-乙酰氨基半乳糖型 (GalNAc)**：聚糖中的 **GalNAc** 与肽链上 **Ser** 或 **Thr** 通过 **O-糖苷键** 连接

Ig 中所连的聚糖数目、类型以及连接位置随免疫球蛋白的类别而异

IgG: 只含 2~3 条 N-乙酰氨基葡萄糖型的聚糖，其含糖量最少，仅 3%

IgA1和 IgE: 含 4~5 条 N-乙酰氨基半乳糖型的聚糖

IgM: 每一条 μ 链上有 5 个糖结合位点，含糖量最高可达 13%

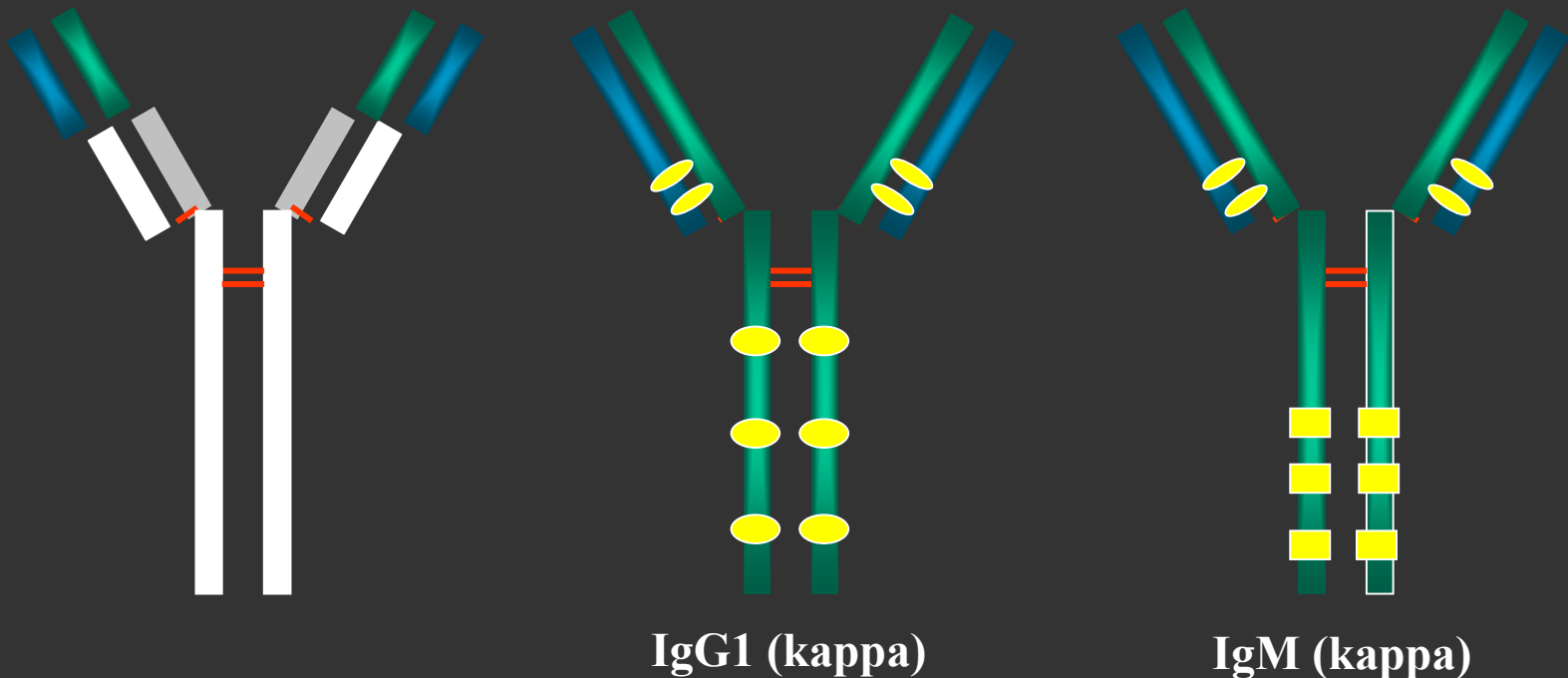
六、Ig 分子的不均一性

不均一性反映了**Ig形成细胞**在遗传学上的差异，表现在Ig分子的**抗原决定簇**中**氨基酸组成和序列**的不同。

这种受遗传控制而使Ig分子上抗原决定簇结构的不同称为**Ig分子的遗传标志**。分三种类型：**①同种型 ②同种异型 ③独特型**

1. 同种型 (isotype)

同种型是指同一物种所有个体均具有的 Ig 分子的抗原特异性。根据重链和轻链 V 区和 C 区的结构变化，可将重链和轻链分成类、亚类、型、亚型、群和亚群等各种不同的分子变异体



① 类

根据重链 C 区的氨基酸组成及抗原性差异将重链分成 5 种类别，

即 γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ ，分别为

IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE

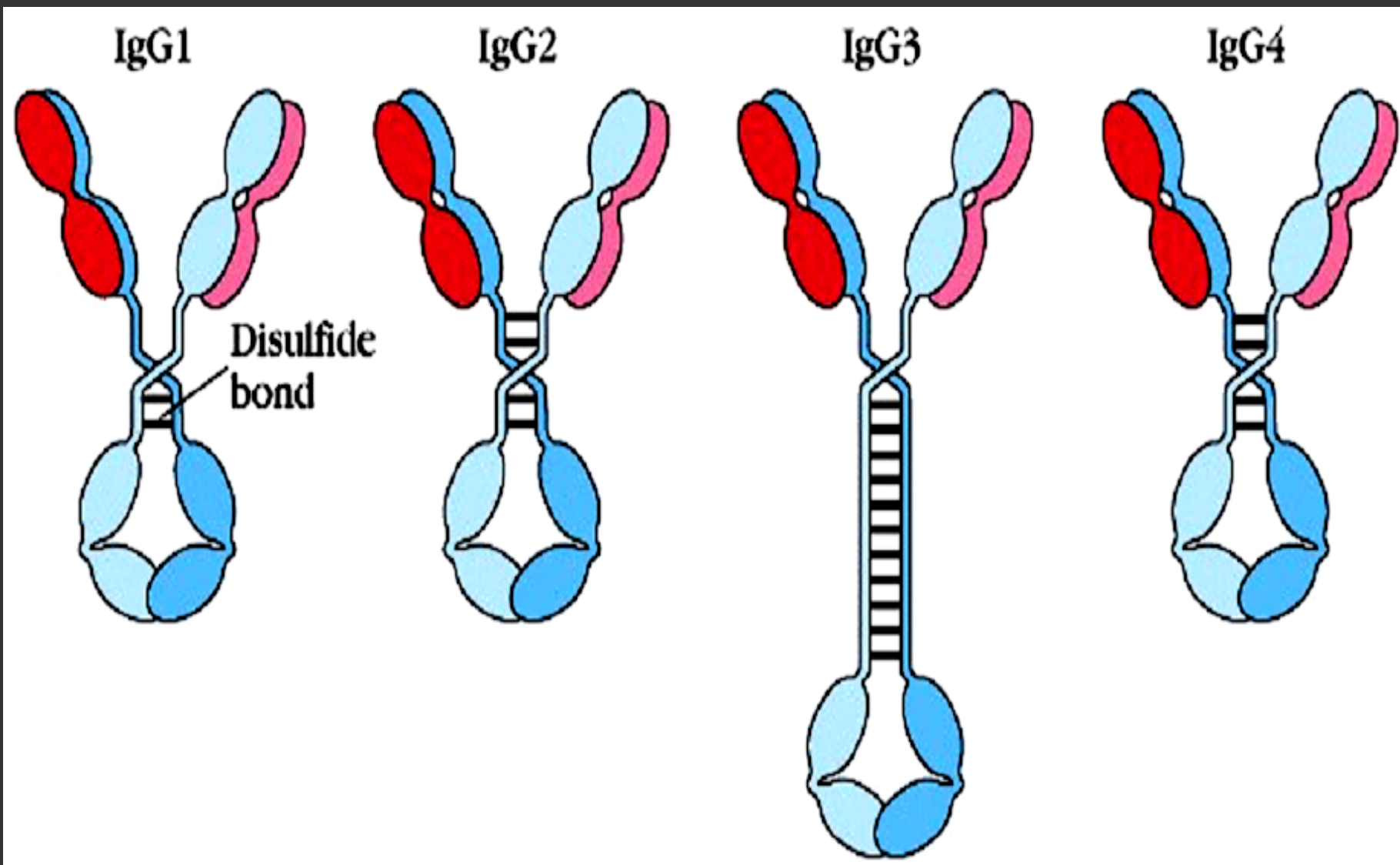
的重链

② 亚类

根据重链和轻链之间二硫键连接位置差异和重链之间二硫键数目不同可将同一类 Ig 分子分成几种不同的亚类。

如人 IgG 有 4 种亚类： IgG1、 IgG2、 IgG3 和 IgG4； IgA 有 2 种亚类： IgA1 和 IgA2

IgG 的 4 种亚类



③ 型

根据各类 **Ig** 轻链 **C** 区抗原特异性差异
可分为两型： **κ** 型和 **λ** 型。

单个 **Ig** 分子的两条轻链总是同一型的，
但同一个体中 **κ** 型和 **λ** 型可同时存在。

④ 亚型

根据 Ig 的 λ 链 C 区中个别氨基酸残基不同，可将 λ 链分成 4 个亚型

λ 链的同种型标志

标志	氨基酸位置	+/-
Oz	193	Lys/Arg
Kern	156	Gly/Ser
Mz	147	Val/Ala
Mcg	174	Asn/Lys
	116	Asp/Ala
	118	Thr/Ser
	167	Lys/Thr

⑤ 群

根据同一类 $Ig V$ 区的同源性

可将其分成 3 种群，即 V_H 、 V_K

和 V_λ 。

⑥ 亚群

通过 Ig 各群的 V 区氨基酸组成和序列比较，发现从 N 端起前 20 个氨基酸的序列变异较大，而其他位置上的氨基酸序列相对稳定。因此又可将群分为亚群：

V_H : $V_H I$ 、 $V_H II$ 和 $V_H III$ 3 种亚群

V_K : $V_K I$ 、 $V_K II$ 和 $V_K III$ 3 种亚群

V_λ : $V_\lambda I$ 、 $V_\lambda II$ 、 $V_\lambda III$ 、 $V_\lambda IV$ 和
 $V_\lambda V$ 5 种亚群

2. 同种异型 (allotype)

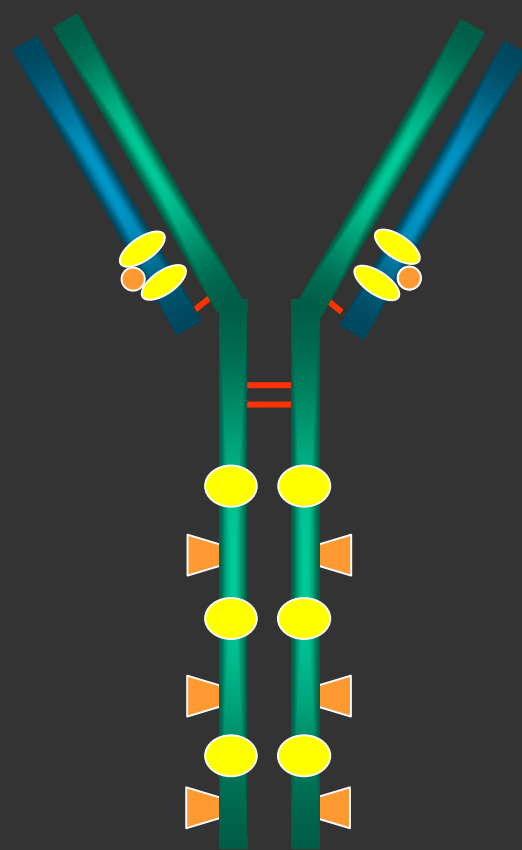
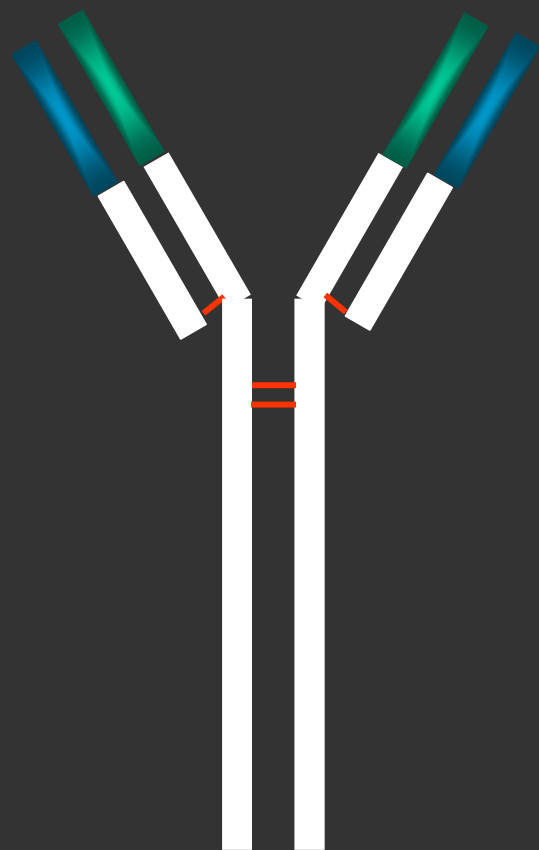
同种异型是指同种不同个体之间的 Ig 分子具有的抗原特异性。其异型标志位于重链或 κ 链 C 区，不同个体之间仅一个或几个氨基酸残基不同

人类 Ig 的几种异型标志表达在 IgG 的 Gm、IgA 的 Am 和 κ 链的 Km

Km 的异型标志

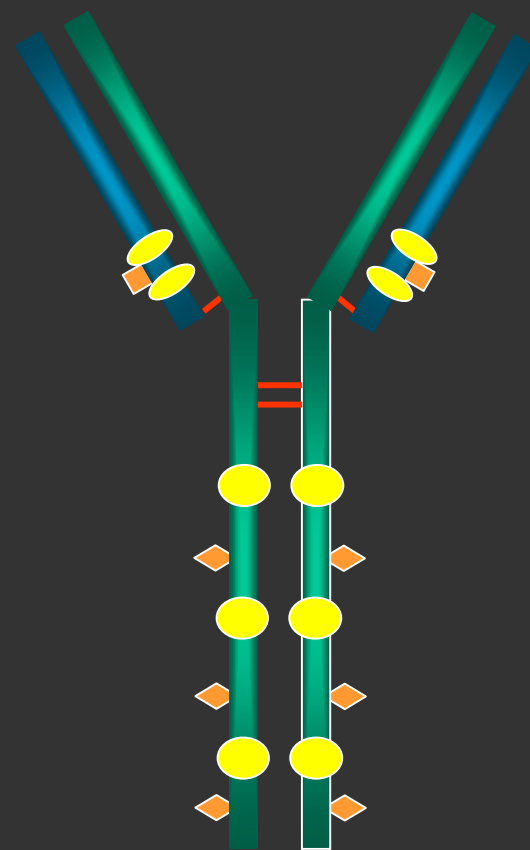
异型标志	第 152 位氨基酸	第 191 位氨基酸
Km (1)	Val	Leu
Km (1, 2)	Ala	Leu
Km (3)	Ala	Val

同种异型



IgG1 (kappa)

Person 1



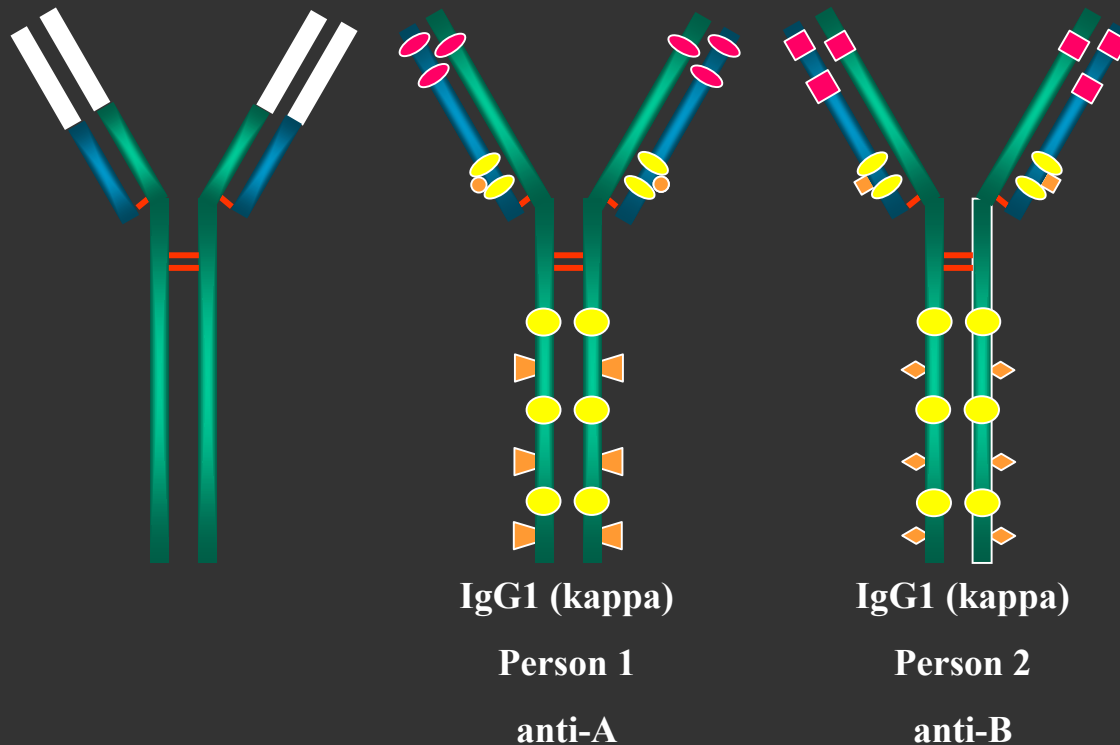
IgG1 (kappa)

Person 2

3. 独特型 (idiotype)

独特型是指每一个 Ig 分子重链的 V 区中多个抗原决定簇的总和，其单一的決定簇称为独特型抗原决定簇

独特型不仅有别于同种间其他个体受同一抗原刺激所产生的 Ig，并且还和自身具有其他抗原结合专一性的 Ig 分子不同

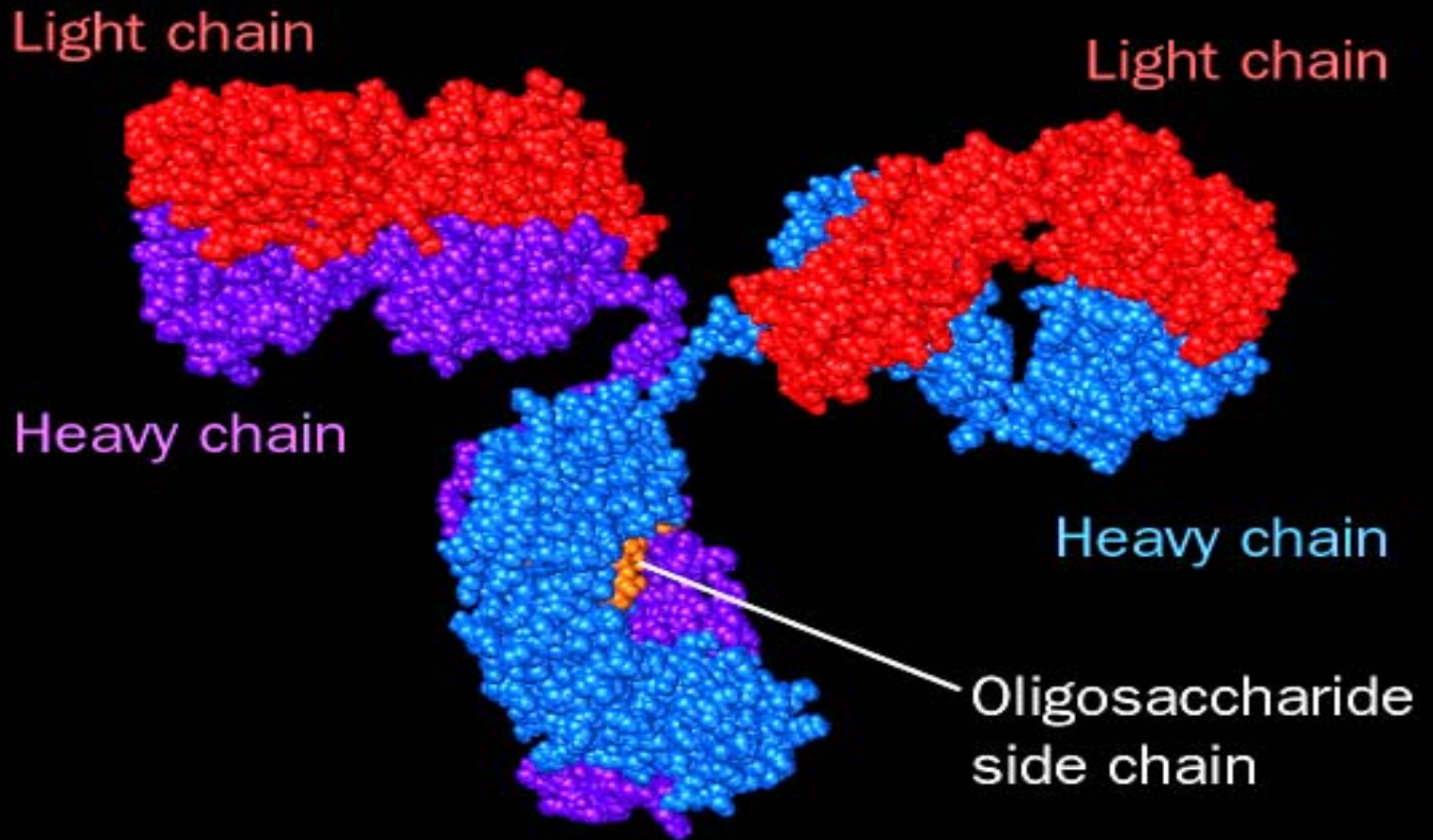


由以上可知，Ig 分子的不均一性由两方面原因造成。

外源性： 抗原大分子具有多个抗原决定簇，每一个决定簇都可诱发产生一种 Ig，因此机体受多个决定簇的抗原刺激后所产生的 Ig 分子是针对个别决定簇的 Ig 分子的混合物。

内源性：即 3 种遗传标志。如两型的轻链可与各类、各亚类的重链组合，而重链、轻链本身又存在各种异型标志，专一性不同的 Ig 分子还有各种各样的独特型变异体，这些都决定了 Ig 分子的不均一性

第二节 免疫球蛋白的空间结构



Immunoglobulin G

免疫球蛋白的空间结构

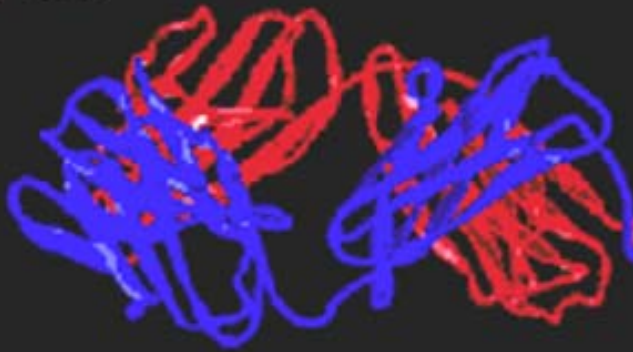
一、**Fab** 区空间结构

二、**Fc** 区的空间结构

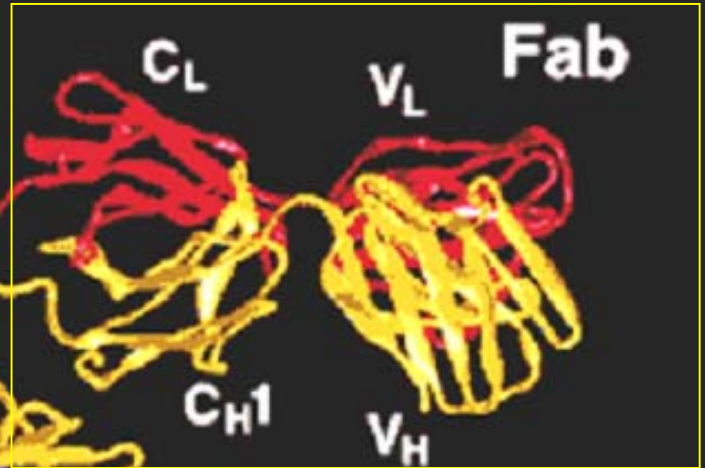
三、抗原结合部位构造

一、Fab 区空间结构

Fab



hinge



CL

VL

Fab

CH1

VH

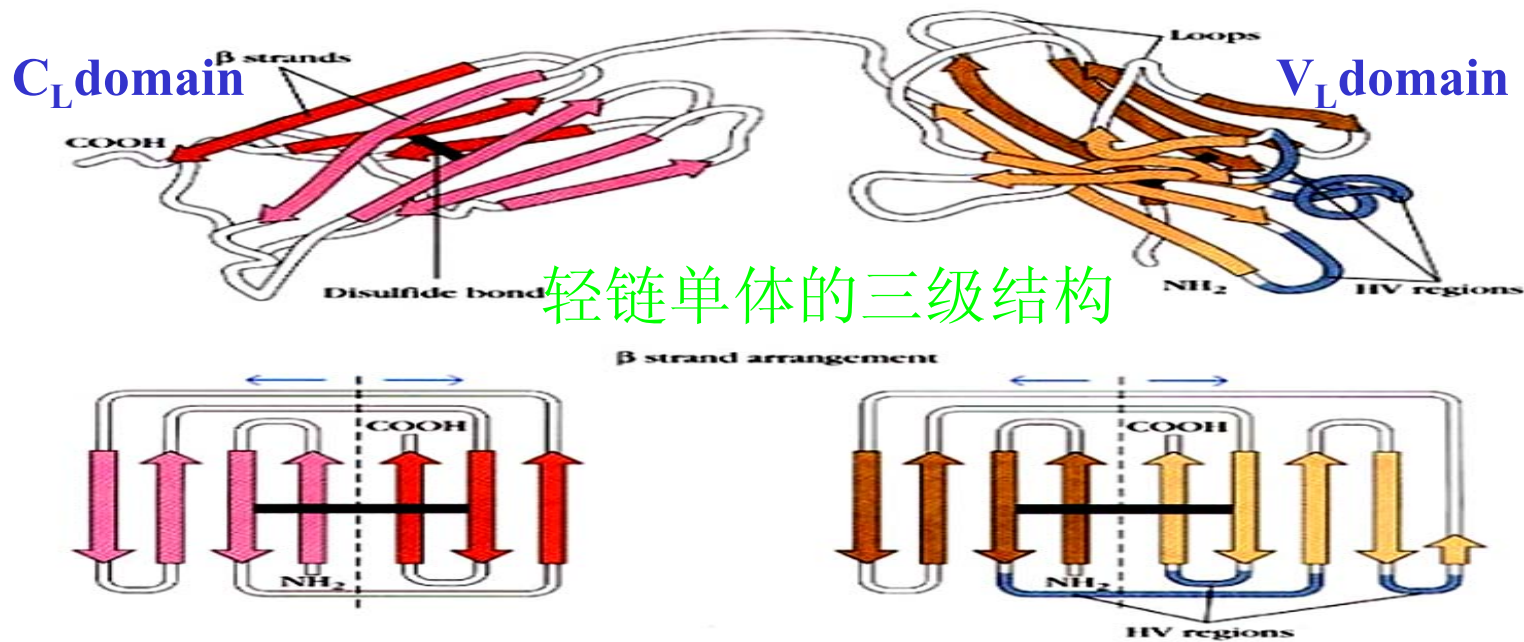
CH2

CH3

Fc

📖 含有四个结构域，即两个 V 区 (V_H , V_L)、两个 C 区 (C_H1 , C_L)。

📖 每一个结构域都由两层 β sheet 组成，每层中含有 3 段或 4 段走向相反的多肽链。层与层之间由二硫键相连



📖 结构域内充满疏水性侧链，在每段走向相反的相邻肽链之间均有氢键存在。

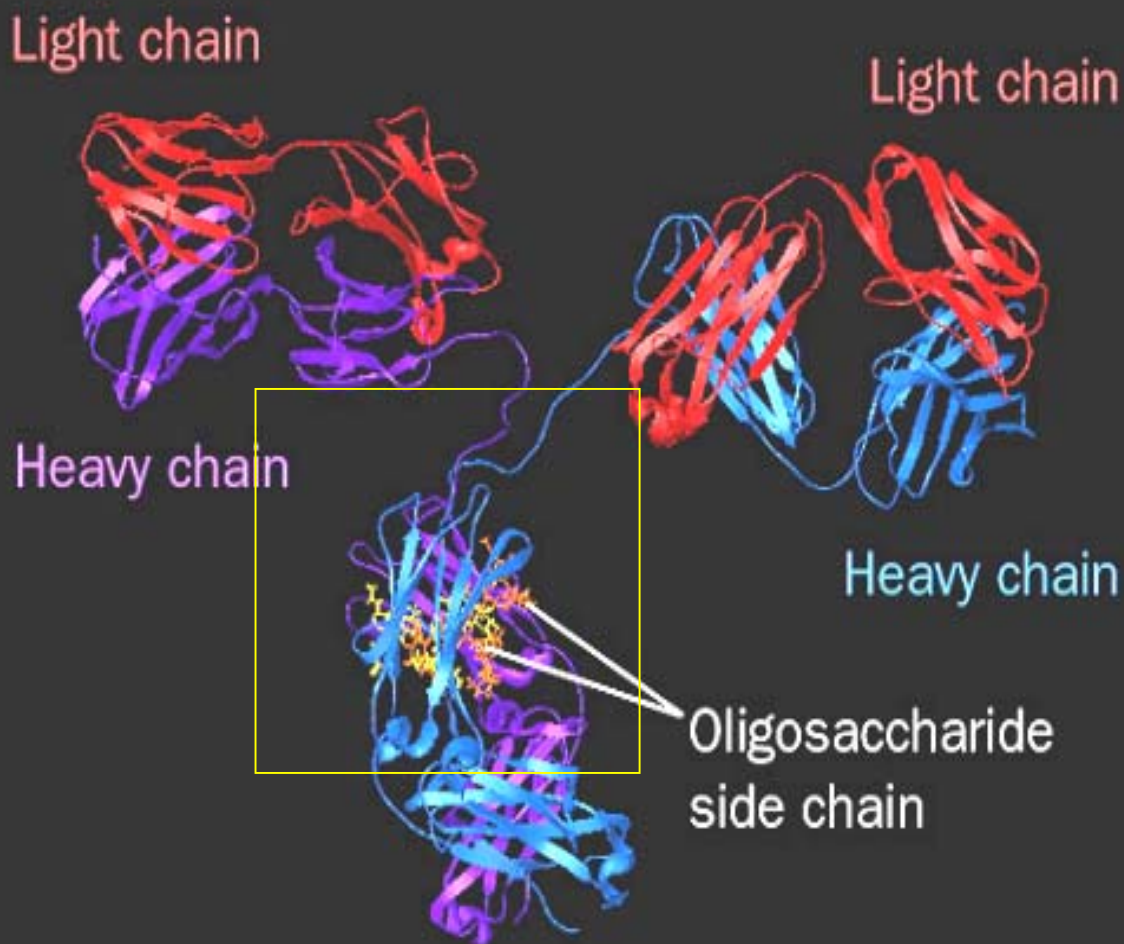
📖 C 区中肽链排列较有规则，表面之间高度互补；而 V 区有一些额外肽环不参与两层 β sheet 构造，表面之间互补性差，形成圆锥形穴槽，成为抗原结合部位。

二、Fc 区的空间结构

📖 有 4 个结构域，
每个结构域也
由两层 β sheet
组成

📖 有糖链结合部位

📖 各肽段间由氢
键维系



Immunoglobulin G

三、抗原结合部位构造

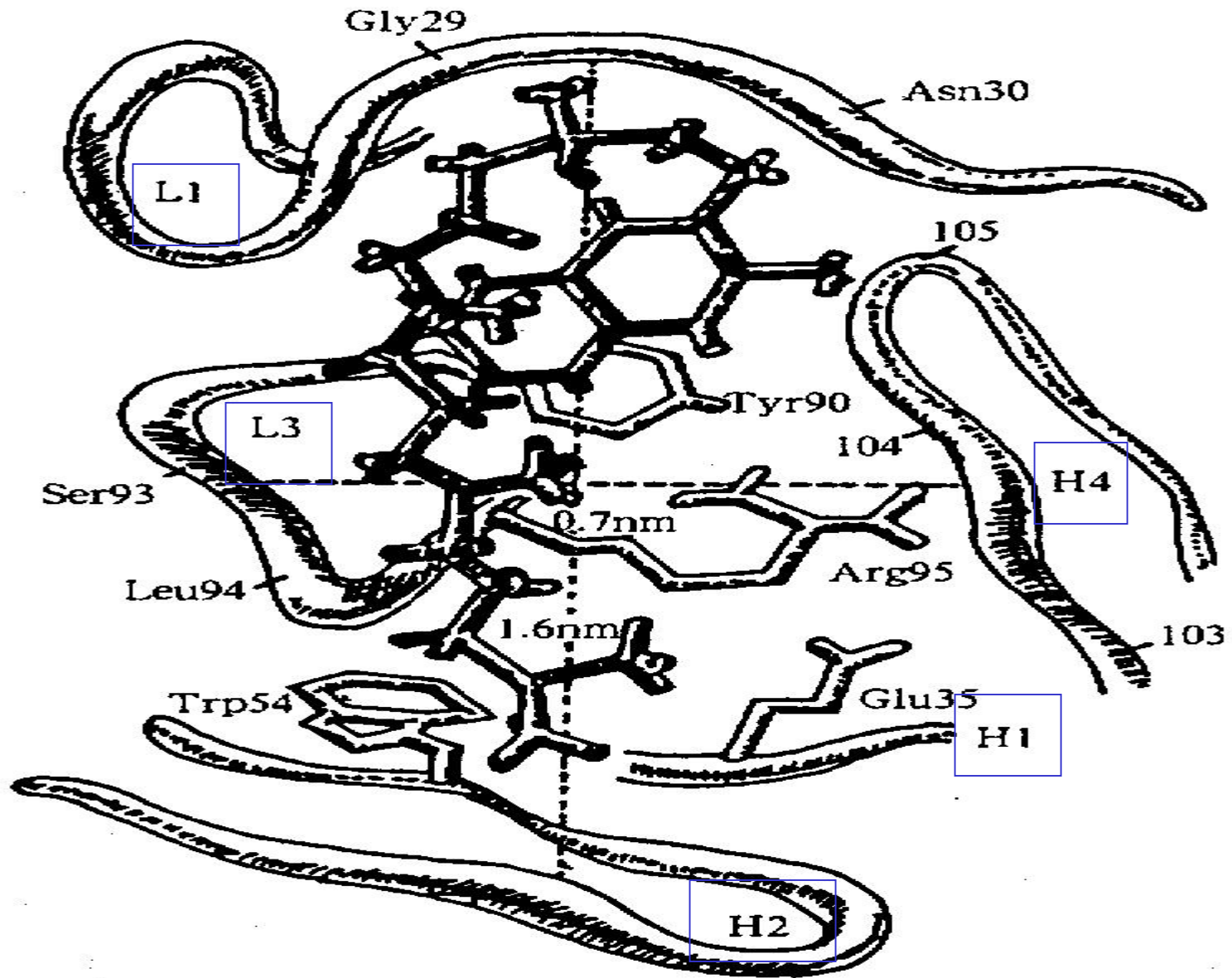
V_H 与 V_L 中氨基酸序列变化有一定规律性。

轻链: 有 3 个特殊易变部位, 在第 **30 位(L1)**、第 **50 位(L2)** 和第 **100 位(L3)** 氨基酸残基附近;

重链: 有 4 个特殊易变部位, 在第 **30(H1)**、**50(H2)**、**80(H3)** 和第 **100 位(H4)** 氨基酸残基附近。

这些部位称为**超变区或互补决定区** (complementarity-determining region, CDR), 分别以 **L1**、**L2**、**L3**、**H1**、**H2**、**H3** 和 **H4** 表示。这些超变区直接参与了抗原结合部位组成。

人 IgG1(New)Fab'的抗原结合部位



第三节 免疫球蛋白的功能

免疫球蛋白的功能与其分子结构密切相关。Ig 具有双重功能：

- ♠ 识别抗原并与抗原发生特异性结合
- ♠ 效应功能，即激活补体 C1q 和亲细胞性

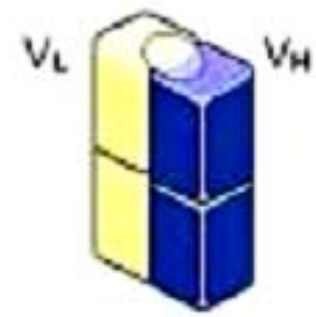
因此，Ig分子像一个“转换器”，当它和抗原结合后能激发Ig分子构象发生变化，铰链区部分发生转动，使Ig分子上被掩盖的功能区暴露出来，导致一系列的生物学效应

一、与抗原特异性结合

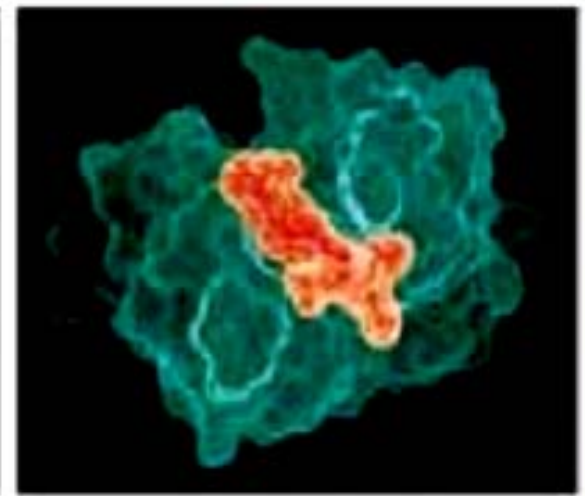
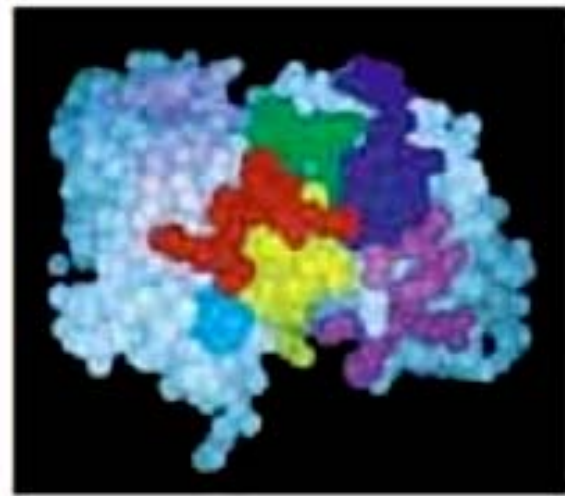
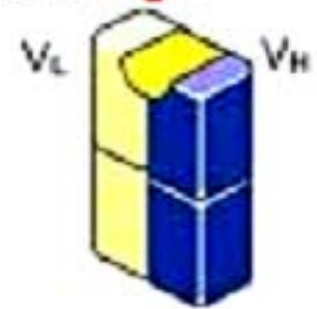
取决于 Ig 结合部位与抗原决定簇之间在空间结构上的高度互补

抗原结合部位是由重链和轻链的各超变区组成，这些超变区的氨基酸残基大多存位于 Ig 分子表面，由于超变区中的氨基酸残基变化频繁，形成形状或大小各异、由多个氨基酸残基组成的凹槽，以适应各种相应的抗原决定簇互补嵌入，这就是 Ig 与相应抗原特异性结合的分子基础

抗原肽 ●



抗原肽



抗体的互补决定区与抗原表位结合示意图

二、激活补体 C1q

激活补体可通过两条途径：

经典途径（classical pathway）

替代途径（alternative pathway）

IgG1、IgG3 和 IgM 常通过经典途径激活补体。

当 Ig 与相应抗原结合后，Ig 分子产生变构作用，使原来呈“T”形的 Ig 分子在铰链区发生转动而变成“Y”形，并暴露出 C_H2 区中的补体结合部位，有利于 C1q 结合。

由于 C1q 分子结构特殊，它要求与其结合的两个受体空间距离很近，故单个天然的 IgG 分子一般不能激活 C1q，只有当 C1q 被两个以上 IgG 分子结合才能发生补体顺序性激活。

IgM 分子为一五聚体，且它的补体结合位点在 Fc 段，因此激活 C1q 时只需一个 IgM 分子。

三、亲细胞性

Ig 的 **Fc** 部位能与多种细

胞表面受体结合，如巨噬细

胞、肥大细胞、中性粒细胞

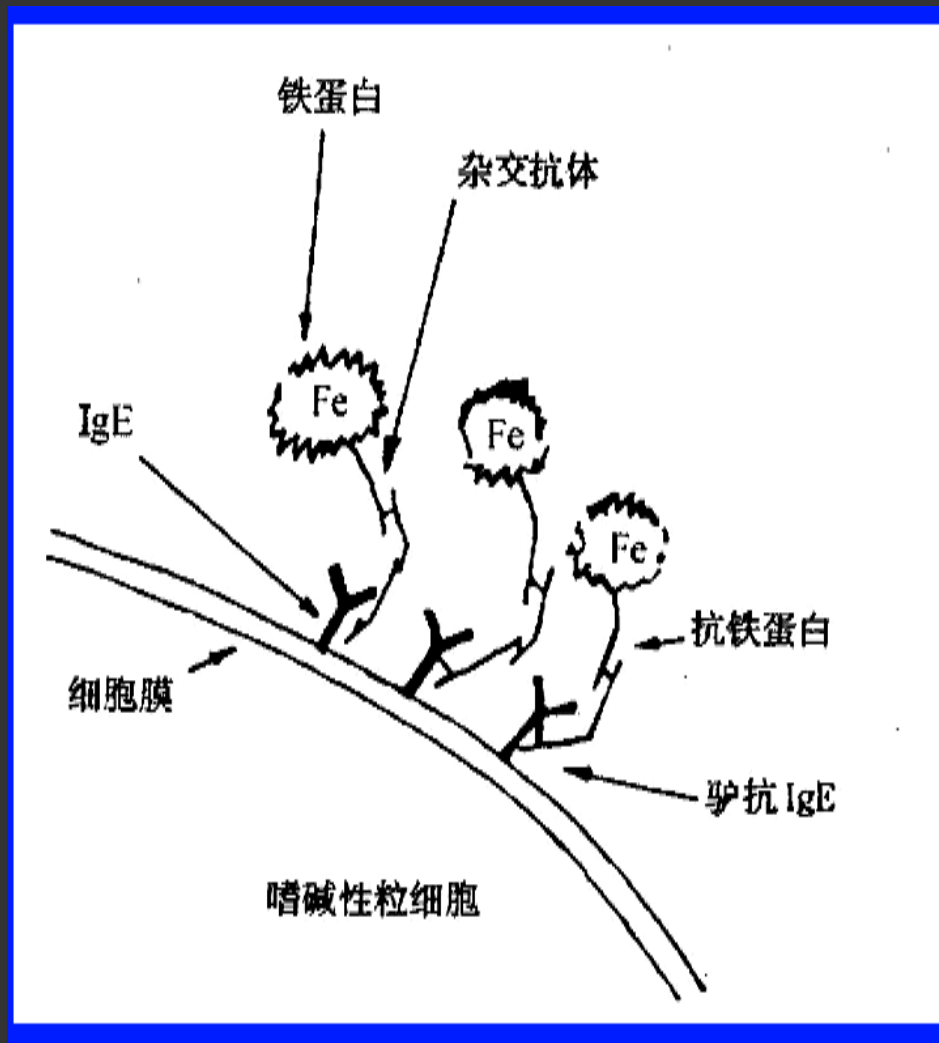
和嗜碱性粒细胞等。由于这

种结合是**特异性的**，故不同

类型 Ig 的 **Fc** 端可与不同的

细胞结合，且 **Fc** 结合部位亦

各异



电镜下观察 IgE 与嗜碱性粒细胞的结合示意图

四、通过胎盘

在人类 5 种 Ig 中，唯独 **IgG** 能通过胎盘。

由于胎儿血液循环中的 **IgG** 浓度常高于其母体，故 **IgG** 通过胎盘到达胎儿血液中是一个**主动转运**过程。

若将 **IgG** 酶解成 **Fab** 碎片，虽然其分子小，但仍不能通过胎盘，表明 **IgG** 分子 γ 链上的 **Fc** 可选择性地与**胎盘微血管壁可逆性结合**而通过，而其他各类 Ig 的 **Fc** 无此特性，故不能通过胎盘。

第四节 免疫球蛋白的基因

一、免疫球蛋白的轻链基因

二、免疫球蛋白的重链基因

三、基因重排

四、重链类别转换

五、免疫球蛋白的多样性


📖 每种肽链的编码基因可分为编码 **V 区** 的和编码 **C 区** 的两大部分

📖 不同的 **V 基因** 是由少数原始分隔的**种系基因**片段，在 **T、B 淋巴细胞发生过程**中通过重排的过程组合、拼接而成，从而产生识别巨大数量的特异抗原的抗体

📖 重链 **V 区** 基因是由三种种系基因片段：**V、D、J** 拼接而成

 轻链 V 区基因是由 V、J 两个基因片段拼接成的

 V 区基因的下游是编码 C 区的基因

 种系基因结构中 V、D、J 片段各有多个，在一个淋巴细胞细胞中只有一个片段参与组成抗体 V 区的编码基因

一、免疫球蛋白的轻链基因

κ 轻链基因

V_{κ} 基因片段约有250个，它编码V区中第1-95/96位氨基酸。

J_{κ} 基因称为连接片段，是编码第95/96-110位氨基酸。

λ 轻链基因

小鼠和人类的 λ 轻链基因分别位于染色体16与22p11。

编码 λ 链与 κ 链一样，也分成3种基因片段即 $V\lambda$ 、 $J\lambda$ 和 $C\lambda$ 基因片段。

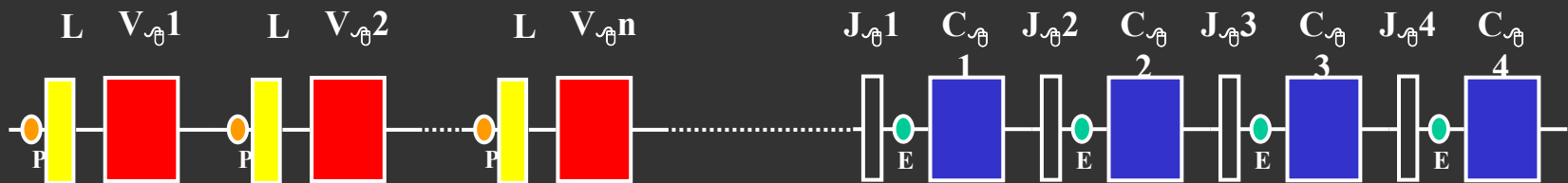
小鼠 $V\lambda$ 基因片段有2个， $J\lambda$ 基因片段有3个；而人类 $V\lambda$ 基因片段有6个。

免疫球蛋白的轻链基因

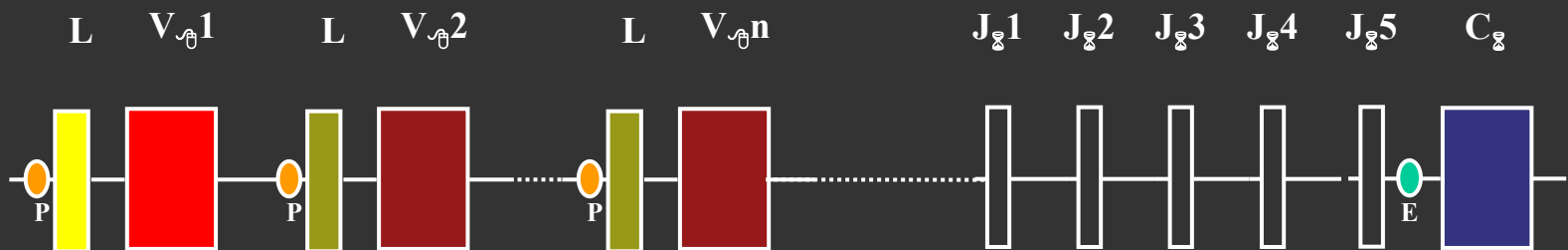
种系基因

- P 启动子
- J 连接片段
- E 增强子
- L 信号序列

λ light chain genes; n=30



κ light chain genes; n=300



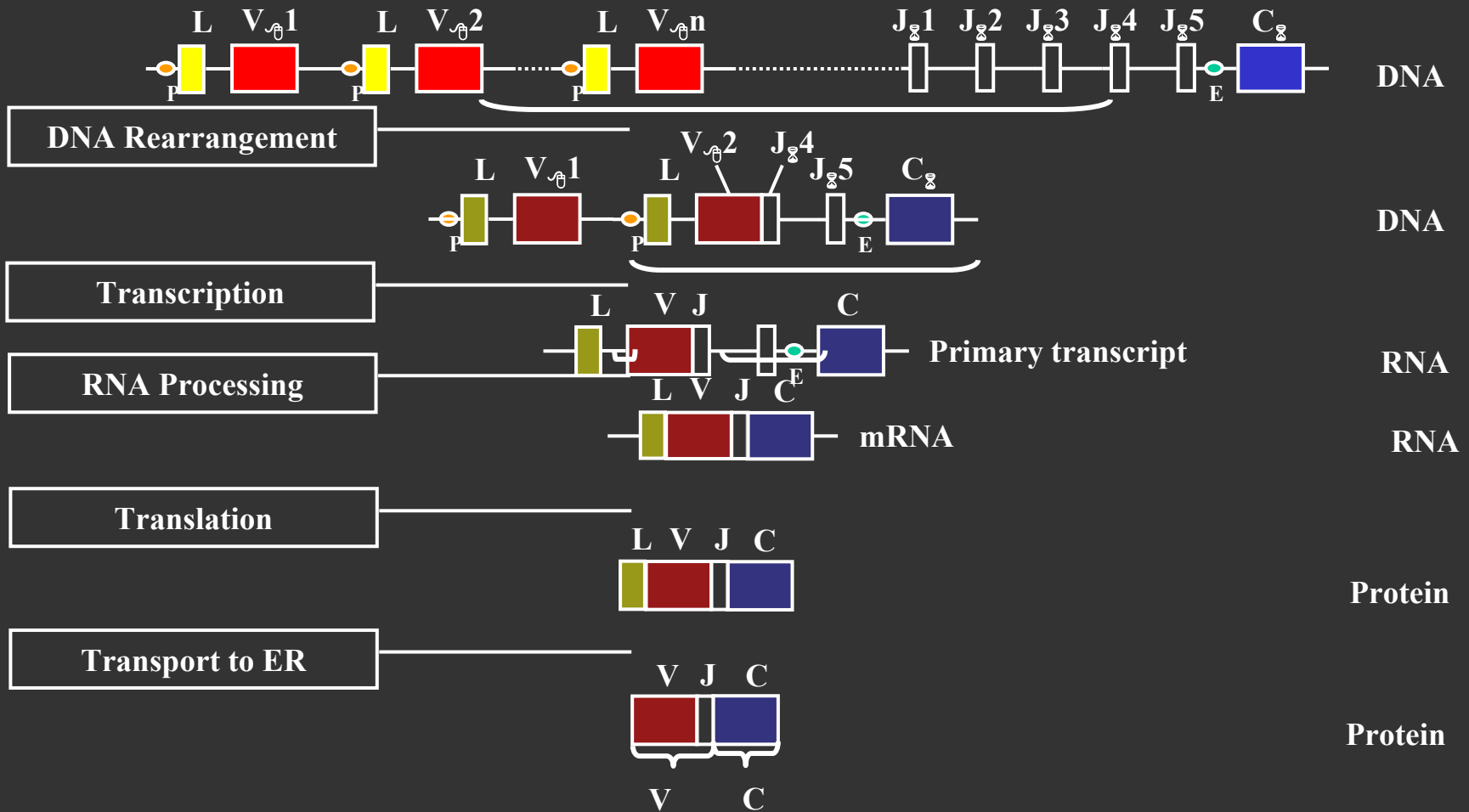
轻链基因重组和表达

由于V λ 基因片段只有两种，因此通过基因重排后所产生的 λ 链数目远比 κ 链少，故小鼠的轻链仅5%是 λ 型。

小鼠的 λ 链基因中还有一特点，即2种V λ 基因与4种J λ 基因并非在染色体的两个分离区中各自组合，而是每种V λ 基因片段与2种J λ -C λ 基因片段相连。

轻链基因重组和表达

P 启动子
J 连接片段
E 增强子
L 信号序列



二、免疫球蛋白的重链基因

种系细胞中重链V区基因由V基因、D基因和J基因片段组成，重链的同种型C区基因是一串排成簇并位于染色体的分隔区中，处于V基因片段的下游。

人和小鼠的重链基因分别位于染色体14q32和12F1。在染色体中的V_H、D_H和J_H也是有序地排列成簇。

V_H 基因

小鼠有250—1000个 V_H 基因片段；

人类有100—1000个 V_H 基因片断。

它们编码N端98个氨基酸，包括超变区H1和H2。

D_H 基因:

小鼠 有10个 D_H 基因片段;

人类 约有20个 D_H 基因片段.

D_H 基因片段可编码V区中第3个超变区H3

, 它位于基因组DNA中 V_H 簇和 J_H 簇之间

。 D_H 基因片段可编码12—15个氨基酸

J_H 基因:

基因片段也成簇排列，位于 D_H 基因下游和C区基因上游的7kb处。

小鼠 有4个 J_H 片段；

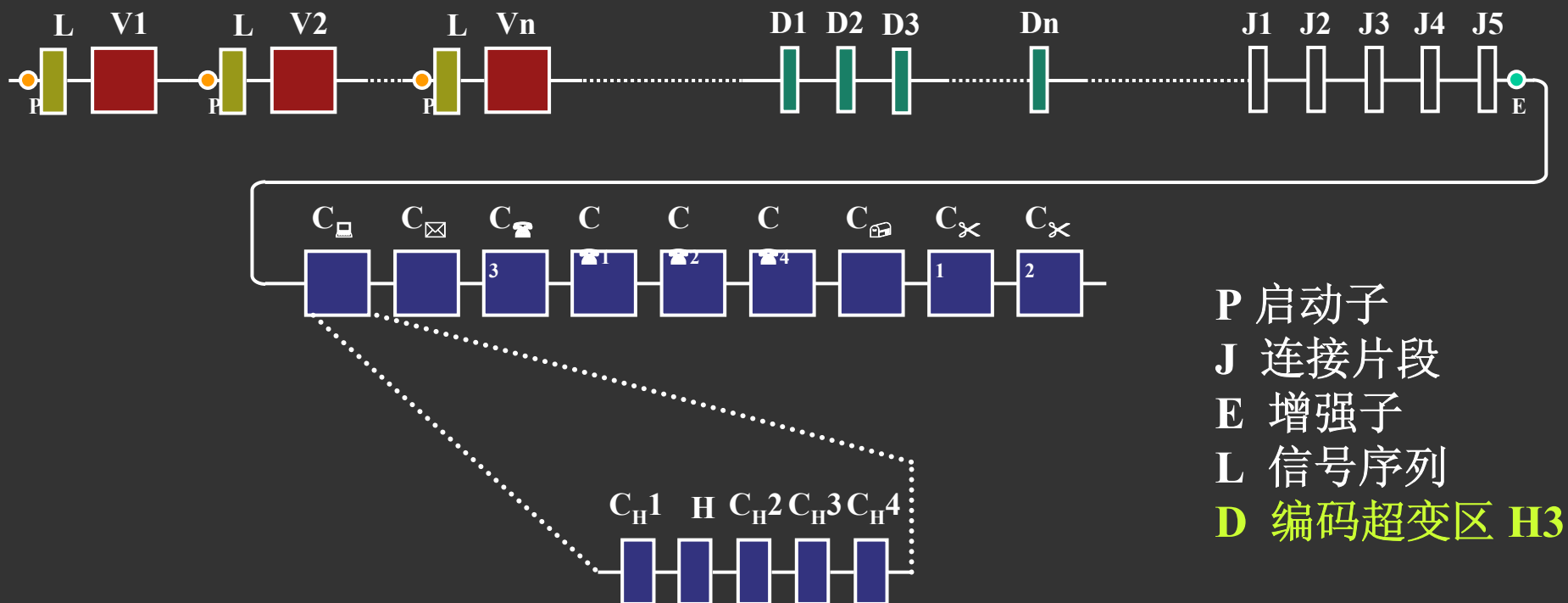
人类 有9个 J_H 基因片段，但3个是假基因。

J_H 基因片段编码重链V区中最后16-21个氨基酸，因此产生一个重链V区的功能性基因，必须从 V_H 、 D_H 和 J_H 等基因系中各选择一成员共同连接组成。

免疫球蛋白的重链基因

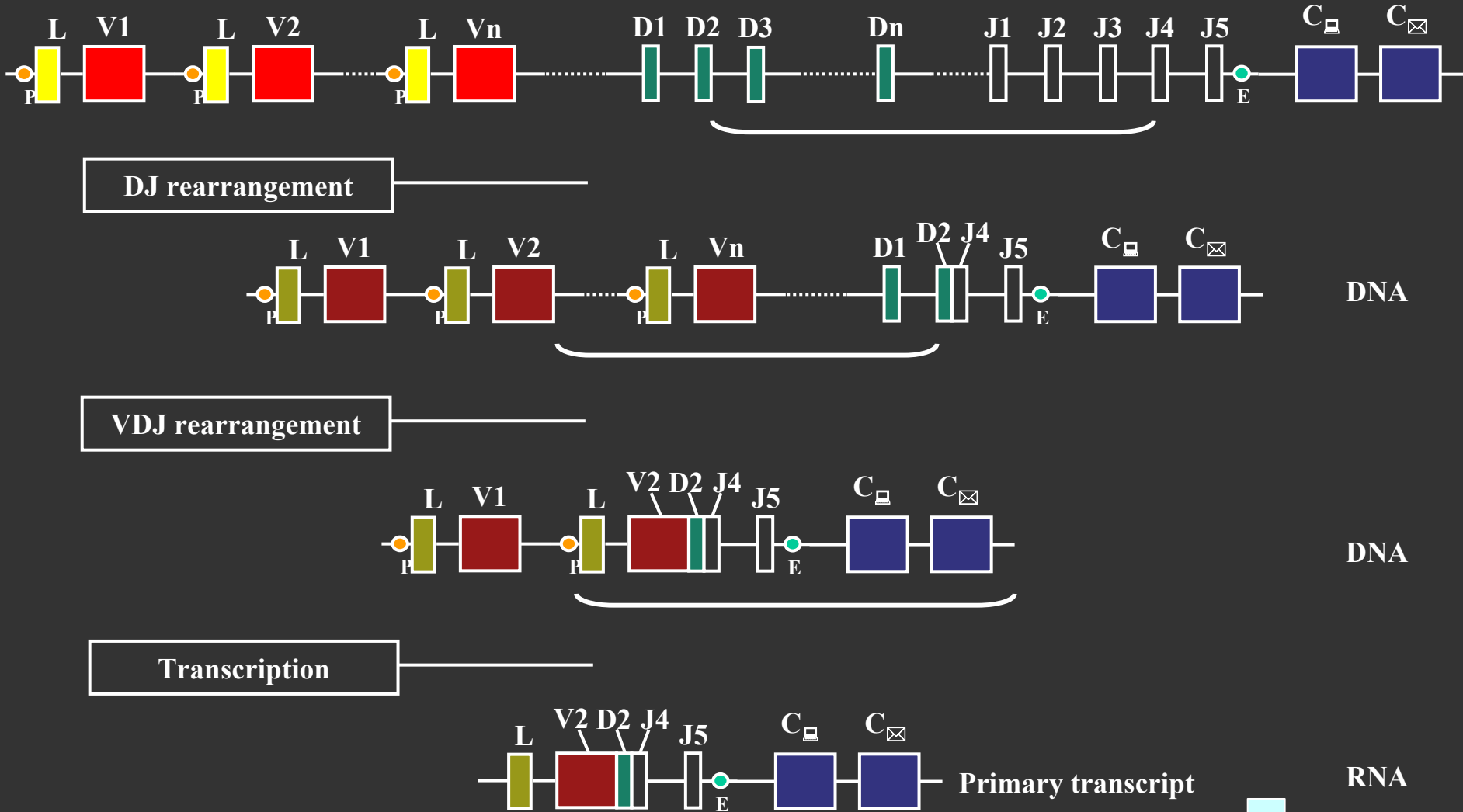
种系基因

Heavy chain genes; $V_n=1000$, $D_n=15$

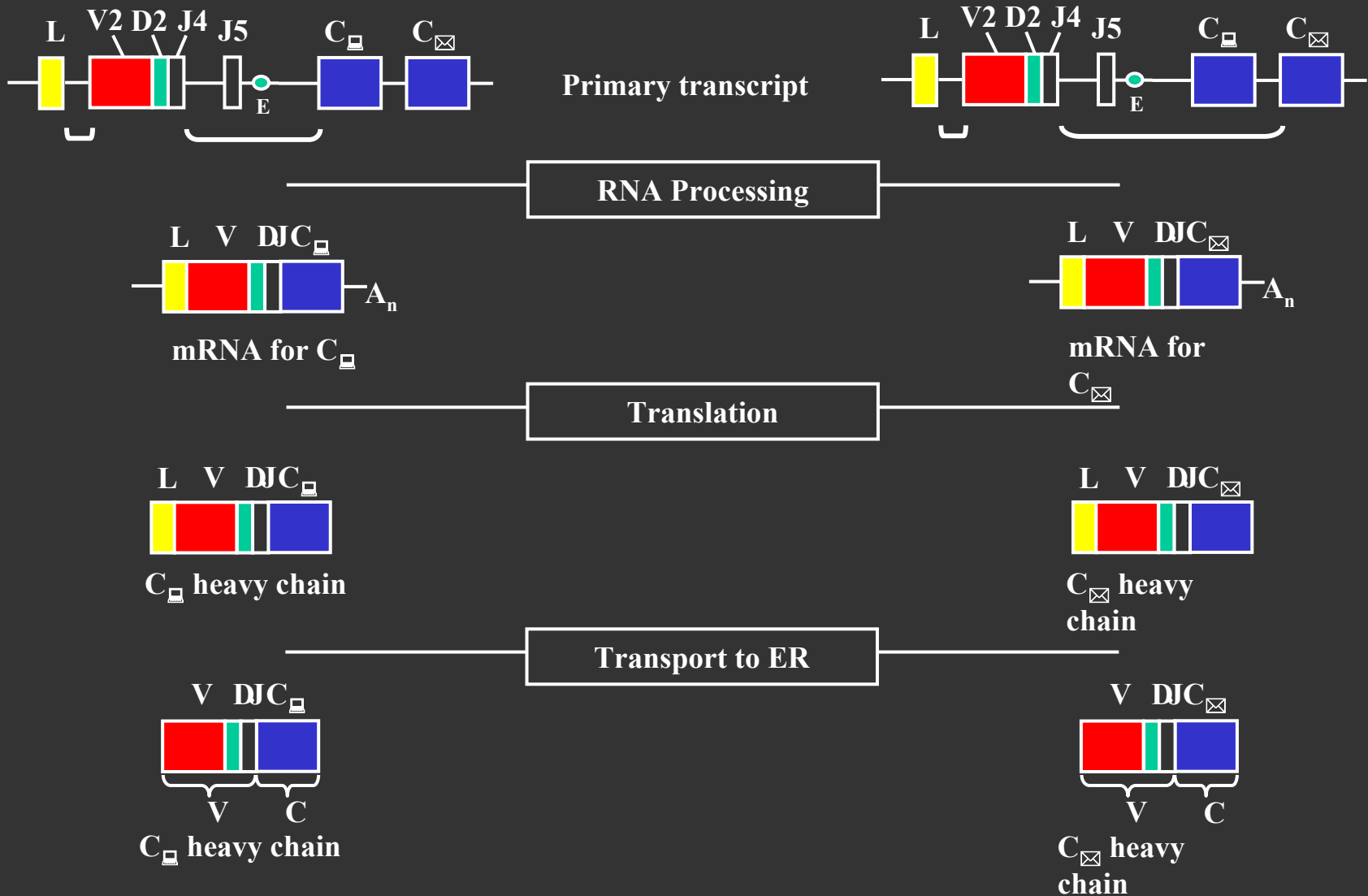


Introns separate exons coding for H chain domains

重链基因重组和表达



重链基因重组和表达 (续)




三、基因重排


1. V 区基因重排


2. 12~23 bp 规则

3. 茎环结构

1. V 区基因重排

 Ig 基因均保存着各自的种系构型，如重链和轻链的 V 区都来自每一基因库中的多基因片段。单一基因片段经过选择性 DNA 重排组成功能性基因。

 在 B 淋巴细胞分化期间，重链基因首先组合，并分成两个阶段进行重排：第一阶段为 D_H 与 J_H 基因连接，第二阶段才是 D_H-J_H 与 V_H 基因片段连接

 在一条染色体上进行 $V_H-D_H-J_H$ 片段重排时，另一染色体上重链 V 区基因片段的重排即被抑制，同时激发轻链 V 区基因重排；若重链基因重排失败，则试图在第 2 条染色体上进行成功重排。

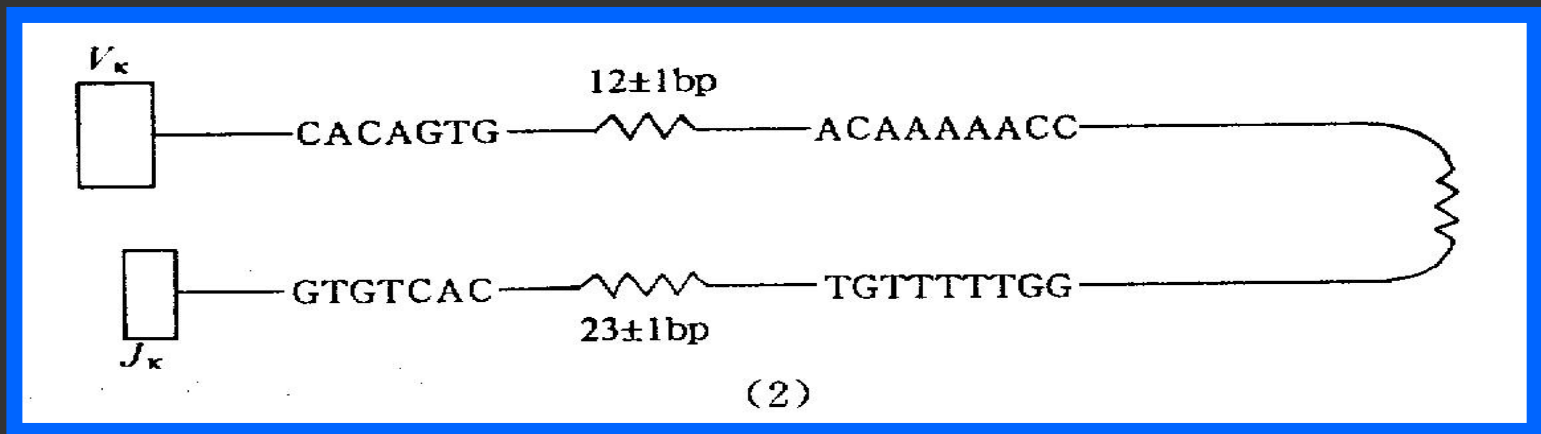
2. 12~23 bp 规则

1983 年 Tonegawa 研究发现，每一个 V_H 和 V_L 基因片段下游和每一个 J_H 和 J_L 片段上游，即每一个 D 片段两边都存在着一个特殊的保守序列

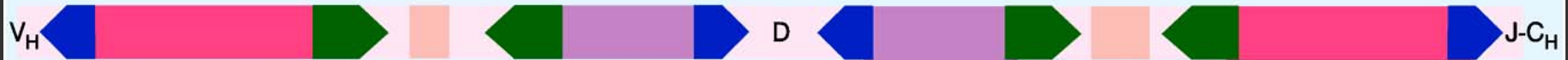
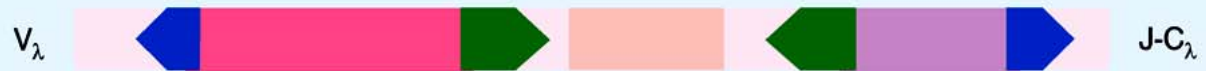
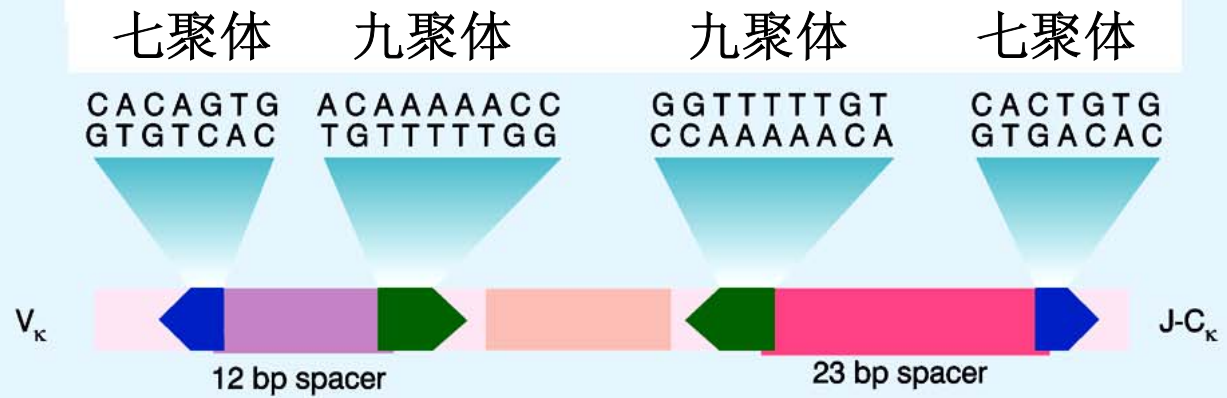
第一：J 基因 3' 端的 7 个核苷酸组成的七聚体 GTGACAC，与 V 基因 5' 端的七聚体 CACAGTG 相互补

第二：J 基因 3' 端的七聚体后相隔 23 个无规则序列，尔后出现九聚体 TGTTTTTGG，与 V 基因 5' 端的九聚体 ACAAAAACC 相互补。

这些保守序列之间以 12+1 或 23+1 个核苷酸相间隔的规律出现，称为 12~23 bp 规则。



12~23 bp 规则



3. 茎环结构

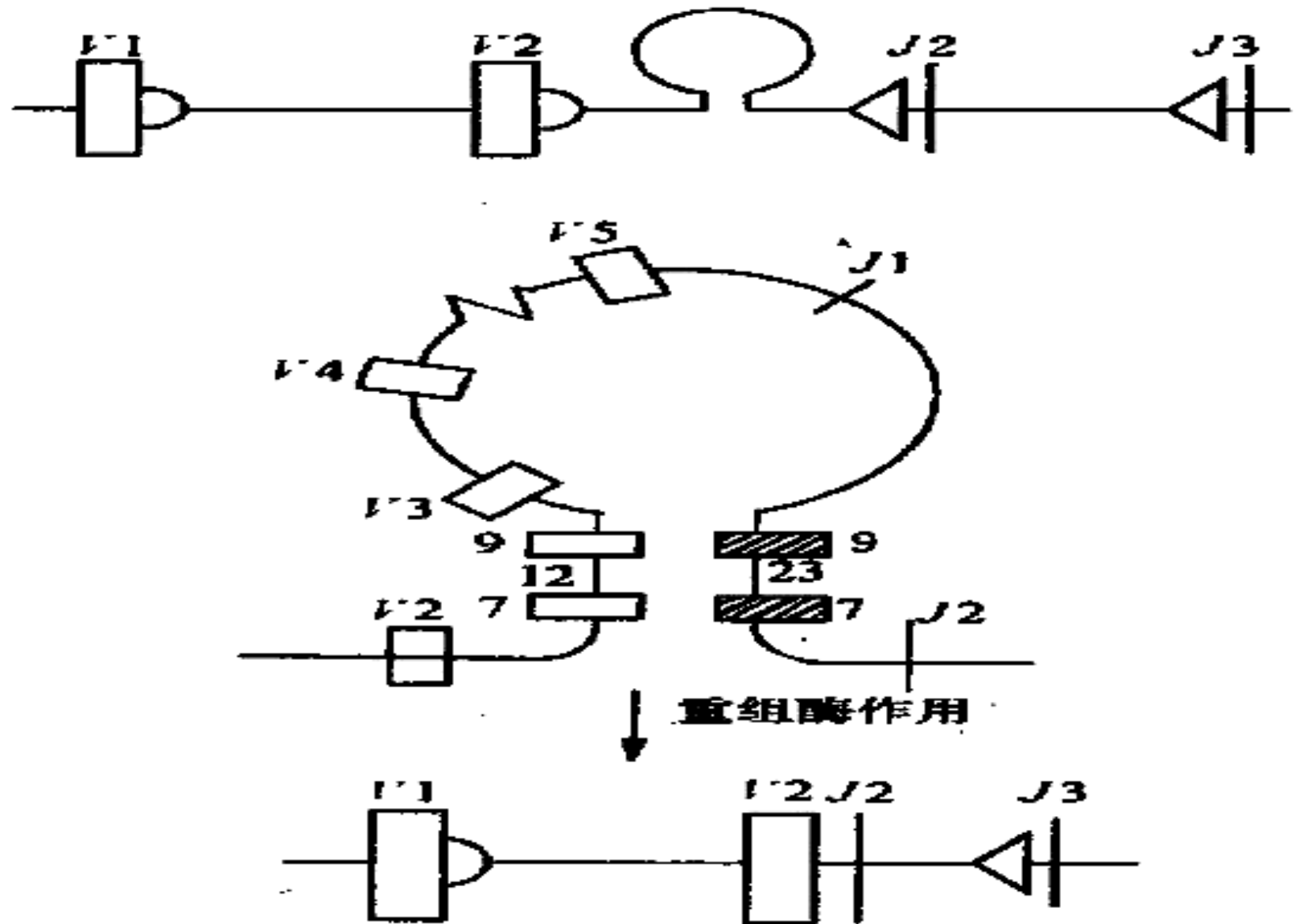
V 基因下游和 J 基因上游通过保守序列七聚体之间和九聚体之间的互补形成茎环结构。

茎状部分将经过选择的 V 基因片段与 J 基因片段靠拢，其余的 V 和 J 基因片段位于环状部分。

在重组酶作用下，切除茎环部分的 V、J 基因片段，重新连接 V、J 基因形成新的 DNA 序列。

这一机制称为去环缺失模式

轻链中的去环缺失模式和 VJ 连接



四、重链类别转换

B 细胞最初表达 **IgM** 和/或 **IgD**，然后 **DNA** 进一步重组，先重组的 $V_H D_H G_H$ 基因片段可在不同的 **C_H** 基因之间转换，使 **B** 细胞经过同一抗原刺激后合成具有不同 **C** 区的各种类别 **Ig**，并可介导不同的效应功能

类别转换可用去环

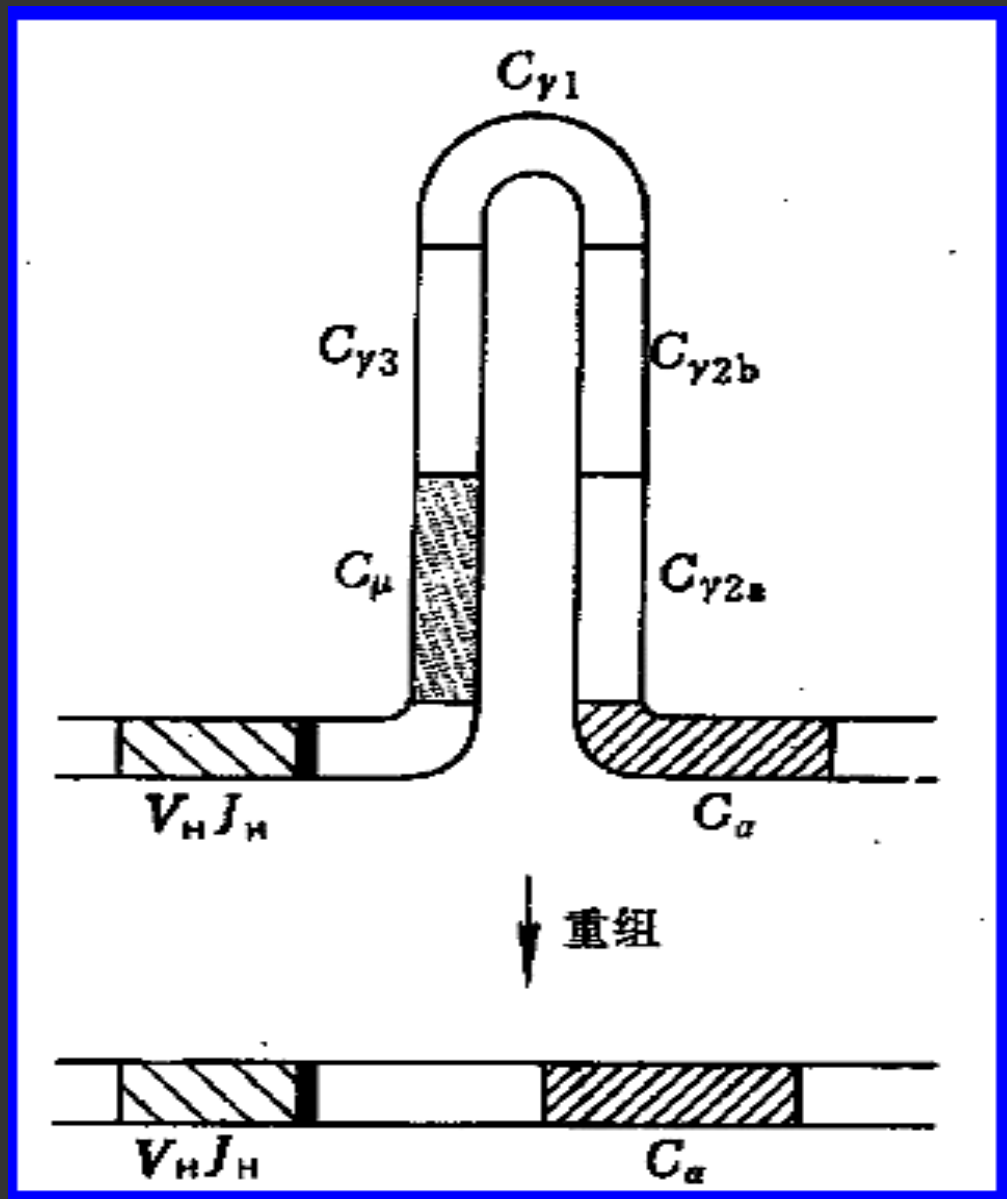
缺失模型解释。

如 IgM 的 $V_H D_H G_H$

基因从 C_μ 位置转换

到 C_α 附近，其他的

C 基因被切除



五、免疫球蛋白的多样性

1. 重链 VDJ 和轻链 VJ 片段的重组连接

Ig 轻链和重链的 V 区分别由 2 个或 3 个基因片段编码。

由于在种系中 V_H 、 V_L 、 D_H 、 J_H 和 J_L 等多基因片段的的存在，使一个个体可产生许多重链和轻链的 V 区以及他们之间的组合

人免疫球蛋白各组成成分的多样性估量

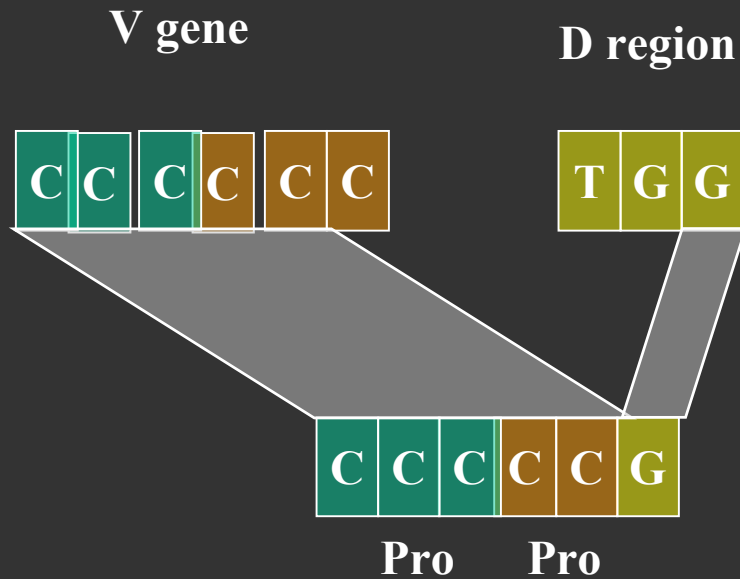
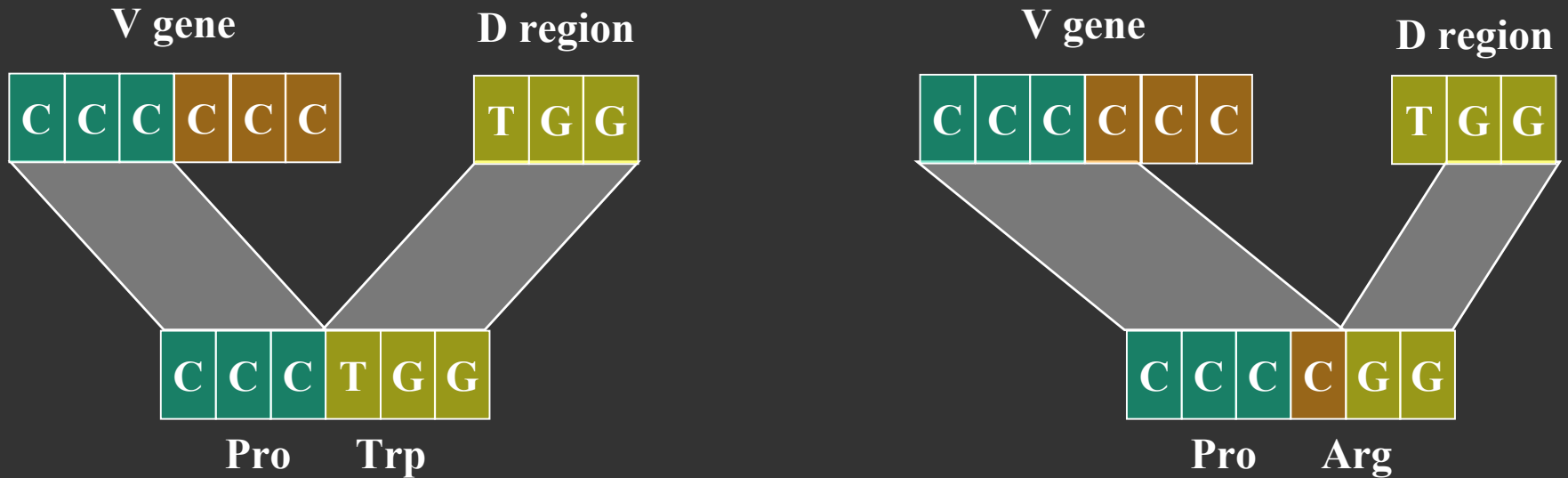
基因片段 (组合)	重链		轻链	
	H		κ	λ
V基因	100—1,000		100	10
D基因	20		0	0
J基因	6		5	6
V × J(× D)基因	12,000—120,000		500	60
重链—轻链组合				
H × κ	6×10^6 — 6×10^7			
H × λ	7.2×10^5 — 7.2×10^6			

2. 连接的多样性

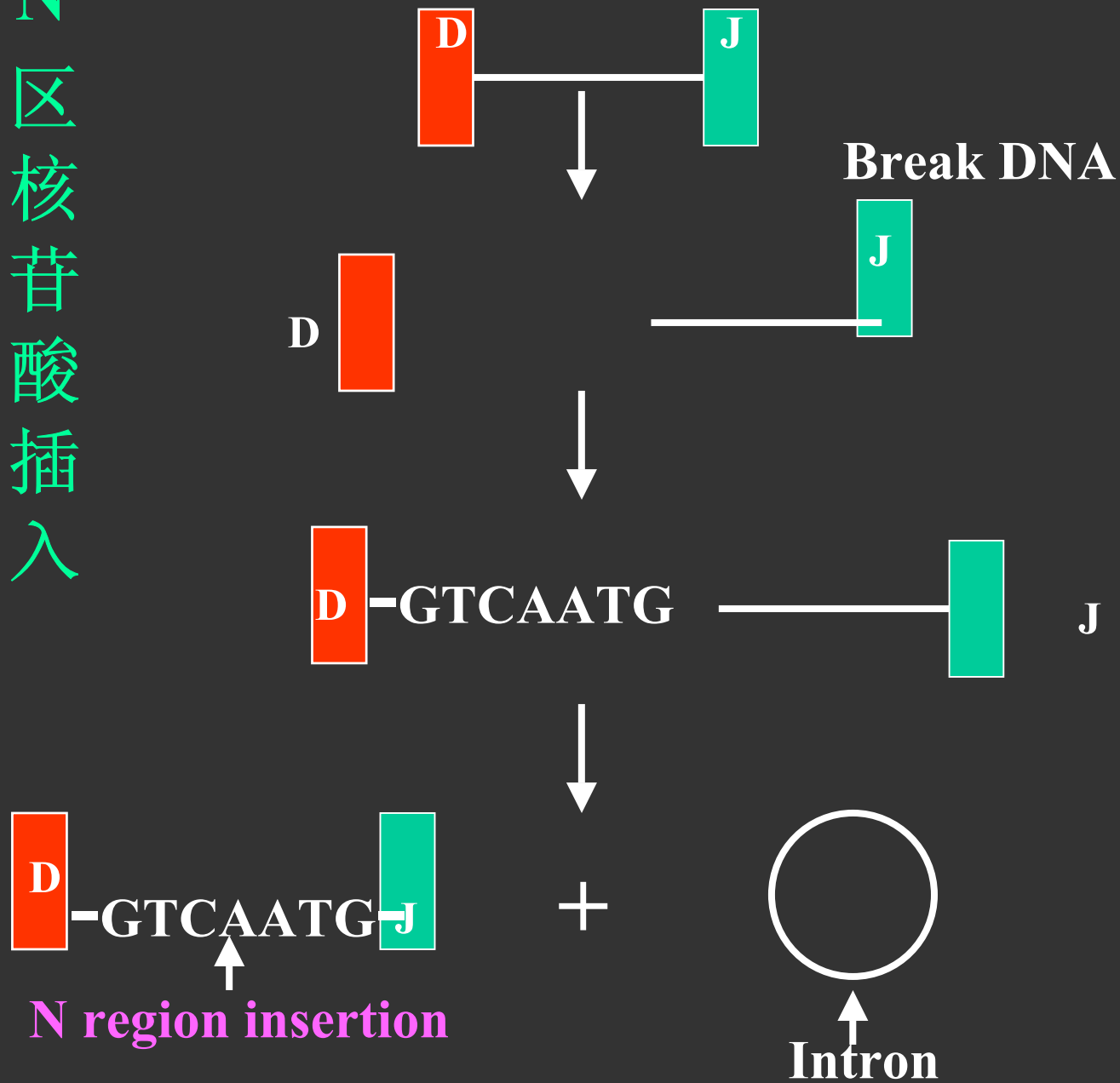
由于在 D_H-J_H 、 V_H-D_H 、 J_H 和 V_L 、 J_L 的交接处出现的连接方式不够明确，则可能会进一步增加 Ig 的多样性

- ① 核苷酸密码子内发生的连接位置的多样性
- ② 由于连接方式不明确直接导致读码框架移动
- ③ 在基因连接过程中由于额外核苷酸的插入增加了重链的多样性

密码子内发生的连接位置的多样性



N
区
核
苷
酸
插
入



连接方式不明确可导致读码框移动。

在拼接的连接处，可出现多至10个残基变换。

在 D_H - J_H 、 V_H - D_H J_H 连接处可出现核苷酸缺失，导致V区内氨基酸序列完全改变。

有时可不产生读码框架移动，但可引入终止信号



第五节 免疫球蛋白与疾病

一、Ig 与变态反应性疾病

二、Ig与浆细胞疾病

三、Ig 与免疫缺陷性疾病

一、变态反应性疾病

变态反应的发生机制不一，临床的症状表现也各异。

IgE 的主要功能是具有亲细胞性。机体受抗原（过敏原）刺激后产生的 **IgE** 可与靶细胞（嗜碱性粒细胞或肥大细胞）上 **IgE** 的 **Fc** 受体结合，使靶细胞致敏，当致敏的靶细胞再次受到过敏原刺激后，过敏原与相邻两 **IgE** 的 **Fab** 端发生桥联，桥联作用可激活细胞内一系列生化反应：

(1) 释放组胺、激肽、5-羟色胺等介质

(2) IgE-Fc 受体的连接可使细胞膜磷脂发生降解，释放花生四烯酸，并进一步合成白三烯、前列腺素、血小板激活因子等介质。

引起微血管壁通透性增强、毛细血管扩张，引起局部红肿；使平滑肌收缩，支气管痉挛等。速发型变态反应出现过敏性鼻炎、哮喘和特异性皮炎等。

例如青霉素药物过敏

青霉素 (体内体外) 可分解成小分子青霉烯酸，**95%** 的青霉烯酸与组织蛋白质结合形成完全抗原，刺激机体产生 **IgE**，同时也产生 **IgG**，由于 **IgG** 与抗原的亲合力比 **IgE** 大，因此 **IgE** 的致敏不强，这种 **IgG** 称为**封闭抗体**。

剩下的 **5%** 青霉烯酸继续分解成青霉素酸，与组织蛋白质结合后，刺激机体**只产生 IgE**，而不产生**IgG**，因此可引起过敏反应。

二、Ig与浆细胞疾病

浆细胞是 B 淋巴细胞增殖分化的最终细胞，它具有分泌 Ig 功能。恶性的浆细胞疾病常呈现单细胞株增殖，产生一种均一性的单克隆 Ig，称为 M 蛋白。

浆细胞疾病有多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症和重链病等

三、免疫缺陷性疾病

免疫系统的先天发育不全、后天损伤，可引起免疫功能低下，缺损或异常。临床上表现为反复感染，这种疾病称为免疫缺陷性疾病。免疫缺陷性疾病主要有以下几种：

性连无丙种球蛋白血症、伴有生长激素缺乏的丙种球蛋白血症、重链缺乏症、 κ 链缺乏症、IgA 缺乏症和异常丙种免疫球蛋白血症等