



# 免疫球蛋白IgM和IgA的分子机制研究进展

王禹心<sup>1\*</sup>, 李雅鑫<sup>2\*</sup>, 肖俊宇<sup>1,3\*</sup>

1. 北京大学生命科学学院, 基因功能研究与操控全国重点实验室, 北京 100871

2. 广州医科大学, 广州医科大学附属第一医院, 广州呼吸健康研究院, 呼吸疾病全国重点实验室/国家呼吸系统疾病临床医学研究中心/国家呼吸医学中心, 广州 510000

3. 北大-清华生命科学联合中心, 北京 100871

\* 联系人, E-mail: wangyx\_ge@pku.edu.cn; li\_yaxin@gzlab.ac.cn; junyuxiao@pku.edu.cn

收稿日期: 2024-10-08; 接受日期: 2024-12-04; 网络版发表日期: 2025-01-08

**摘要** 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是机体防御机制的关键组成部分, 包括5种主要类别: IgM、IgD、IgG、IgE和IgA. IgM是感染初期产生的首类抗体, 同时具有强效的补体激活能力; 而IgA则是黏膜免疫的主要抗体. IgM和IgA均以多聚体的形式在免疫防御中发挥功能. 得益于冷冻电子显微镜技术的进步, 近期研究揭示了IgM和IgA核心区的高分辨率结构, 为理解其分子组装机制、受体结合模式以及与病原体蛋白的相互作用提供了新的视角. 本综述旨在总结这些最新研究进展, 以期加深对IgM和IgA分子机制的理解.

**关键词** IgM, IgA, 黏膜免疫, 结构生物学, 受体识别, 病原体效应分子

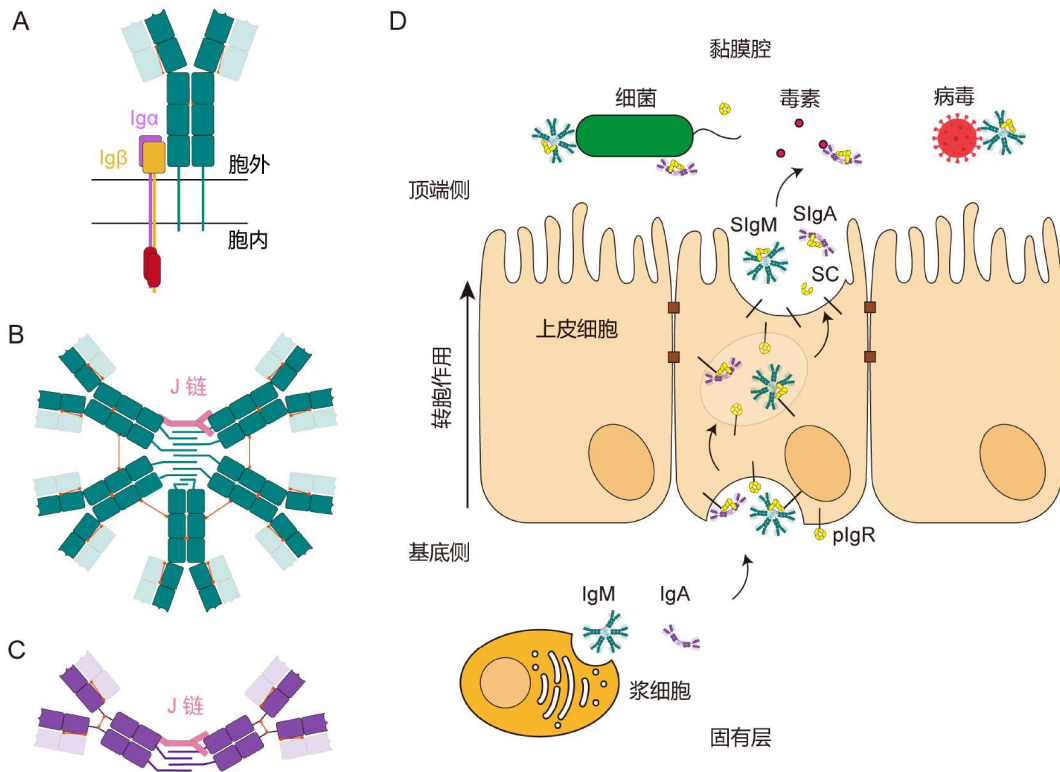
免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是人体适应性免疫系统的核心组分. 免疫球蛋白有两种存在形式: 带有跨膜区且锚定于B细胞表面时, 是B细胞受体(B cell receptor, BCR)的核心组成元件(图1A); 由浆细胞分泌至细胞外的免疫球蛋白, 则成为人们所熟知的抗体(antibody). 根据重链(heavy chain, H)类型的不同, 人体中的免疫球蛋白可被分为五类, 分别是IgM、IgD、IgG、IgE和IgA.

IgM是演化上最古老的免疫球蛋白<sup>[1]</sup>, 也是人类个体发育和免疫应答中出现的的第一类抗体, 在病原体感染早期阶段发挥重要功能<sup>[2]</sup>. 血清中的IgM主要以五聚体和少量六聚体形式存在, 且多聚体的结构特征对其功能至关重要: 第一, 先于其他抗体产生的IgM通常对抗原仅具有低亲和力, 而多聚体结构提高了IgM的

价态, 使其能以较强的总亲和活性(avidity)结合抗原; 第二, 多聚体结构赋予IgM强效的补体激活能力, 使IgM通过经典补体激活途径连接天然免疫; 第三, IgM五聚体可以被分泌至黏膜表面参与黏膜免疫<sup>[3]</sup>. IgM五聚体由10条轻链(light chain, L)、10条重链和1条J链(joining chain, J-chain)共同组成, 分子量约为900 kD, 含有10个抗原结合位点(图1B). 轻链为 $\kappa$ 链或 $\lambda$ 链, 均包含1个可变区(VL)和1个恒定区(CL). 重链包含1个可变区(VH)、4个恒定区(C $\mu$ 1-C $\mu$ 2-C $\mu$ 3-C $\mu$ 4). 此外, IgM重链的羧基末端包含一段由18个氨基酸组成的尾部片段(tailpiece, tp), 在IgM多聚体的组装过程中发挥重要功能. J链是IgM抗体的重要组成部分, 在IgM五聚体的组装和黏膜转运过程中扮演重要角色. 在没有J链存在的情况下, IgM则可以在一定程度上形成六聚体.

**引用格式:** 王禹心, 李雅鑫, 肖俊宇. 免疫球蛋白IgM和IgA的分子机制研究进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 932-947

Wang Y X, Li Y X, Xiao J Y. Recent advances in molecular understanding of IgM and IgA (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 932-947, doi: 10.1360/SSV-2024-0287



**图 1** IgM-BCR、IgM五聚体、IgA二聚体及胞移作用示意图。A: IgM-BCR结构示意图, 其中IgM重链、轻链、Ig $\alpha$ 和Ig $\beta$ 分别以绿色、浅绿色、玫红色和黄色显示, 红色椭圆示意ITAM, 橙色线条示意二硫键; B: IgM五聚体结构示意图, 其中重链、轻链和J链分别以绿色、浅绿色和粉色显示, 橙色线条示意二硫键; C: IgA二聚体结构示意图, 其中重链、轻链和J链分别以紫色、浅紫色和粉色显示, 橙色线条示意二硫键; D: pIgR介导的IgA、IgM胞移作用示意图

**Figure 1** Schematic diagrams showing IgM-BCR, IgM pentamer, IgA dimer and the transcytosis. A: Schematic structure of IgM-BCR. The IgM heavy chain, light chain, Ig $\alpha$  and Ig $\beta$  are presented in green, light green, magenta and yellow. Red ellipses and orange lines severally represent ITAMs and disulfide bonds. B: Schematic structure of IgM pentamer. The heavy chain, light chain and J chain are presented in green, light green and pink. Orange lines represent disulfide bonds. C: Schematic structure of IgA dimer. The heavy chain, light chain and J chain are presented in purple, light purple and pink. Orange lines represent disulfide bonds. D: Diagram of IgA and IgM transcytosis mediated by pIgR

IgA是成年人体内每天合成量最多的免疫球蛋白, 也是黏膜免疫系统中最主要的抗体<sup>[4,5]</sup>。人类有两种C $\alpha$ 基因, 分别编码IgA1和IgA2两种亚型。在血清中, IgA1约占90%, IgA2约占10%; 在黏膜系统中, IgA1约占40%, IgA2约占60%<sup>[5]</sup>。两种IgA亚型的重链均由一个可变区和三个恒定区(C $\alpha$ 1-C $\alpha$ 2-C $\alpha$ 3)组成。此外, 每条重链的羧基末端也都包含一段由18个氨基酸组成的尾部片段tp, 它与IgM的tp在氨基酸序列上高度保守。与IgA2相比, IgA1具有更长的铰链区(hinge), 有助于分隔抗原结合片段(antigen-binding fragment, Fab)和可结晶片段(crystallizable fragment, Fc)部分, 更利于执行各自的功能。IgA1的铰链区含有丰富的O-连接糖基化, 这些糖基化的异常与自身免疫性疾病(如IgA肾病)有关<sup>[6]</sup>。IgA2包括两种同种异型: IgA2m1和IgA2m2, 其中

IgA2m2在Ca1区段拥有一个额外的N-连接糖基化位点<sup>[4]</sup>。在黏膜系统中, IgA以二聚体为主的多聚体形式存在(图1C)。J链不仅负责IgM和IgA多聚体的组装, 还介导它们的黏膜转运过程。多聚免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)能够识别并结合含有J链的多聚IgM或IgA分子, 通过转胞作用(transcytosis)将其转运至黏膜表面。随后pIgR被蛋白酶水解, 其胞外域又被称为分泌组分(secretory component, SC), 仍与IgM或IgA结合。包含SC和J链的IgM或IgA多聚体即为分泌型IgM(secretory IgM, SIgM)或IgA(secretory IgA, SIgA)<sup>[7-9]</sup>(图1D)。

多年来, 领域内对IgM和IgA已经进行了广泛而深入的研究, 但二者的高分辨率结构长久以来并未得到揭示。近几年, 冷冻电子显微镜(cryo-electron micro-

scope, cryo-EM)技术的突破极大地促进了IgM和IgA相关的结构生物学研究, 揭示了这些多聚免疫球蛋白的结构细节. 本文将讨论IgM和IgA的组装机制、受体感知模式及其与病原体蛋白的相互作用.

## 1 IgM的结构生物学研究

关于IgM结构的研究可以追溯到20世纪60年代. 这些早期研究先是利用负染电子显微镜技术观察从血清中分离的IgM分子, 发现IgM呈现扁平的五角星形状<sup>[10-12]</sup>. 随着结构生物学技术的发展, IgM单个结构域的结构得到解析, 结构揭示C $\mu$ 2、C $\mu$ 3和C $\mu$ 4结构域均采用典型的Ig折叠, 并且发现C $\mu$ 4-tp对IgM多聚体的组装至关重要<sup>[13]</sup>. 近年来, 样品制备技术和电子显微镜技术的突破极大地促进了IgM相关的结构生物学研究. 2018年, Miyazaki课题组<sup>[14]</sup>的负染电子显微镜二维分类结果揭示, IgM五聚体呈现非对称的五角星形状, 包含一个50°左右的缺口, 该发现与经典教科书中所描述的五重对称的五角星形状显著不同. 更进一步, Sharp和Gros课题组<sup>[15]</sup>获得的低分辨率IgM-C1-C4b复合体原位结构揭示IgM五聚体和六聚体均采用六重对称原则形成多聚体, 区别仅在于IgM五聚体中的第六个IgM单体被J链取代, 由此形成一个约60°的空缺. 自2020年起, IgM的结构生物学研究进入原子分辨率时代, 一系列工作相继报道了IgM-BCR、IgM多聚体及其与重要受体或蛋白的复合体结构. 这些研究共同揭示了IgM发挥功能的复杂机制, 标志着对IgM功能和信号传导理解的重要进展.

### 1.1 IgM-BCR的结构研究

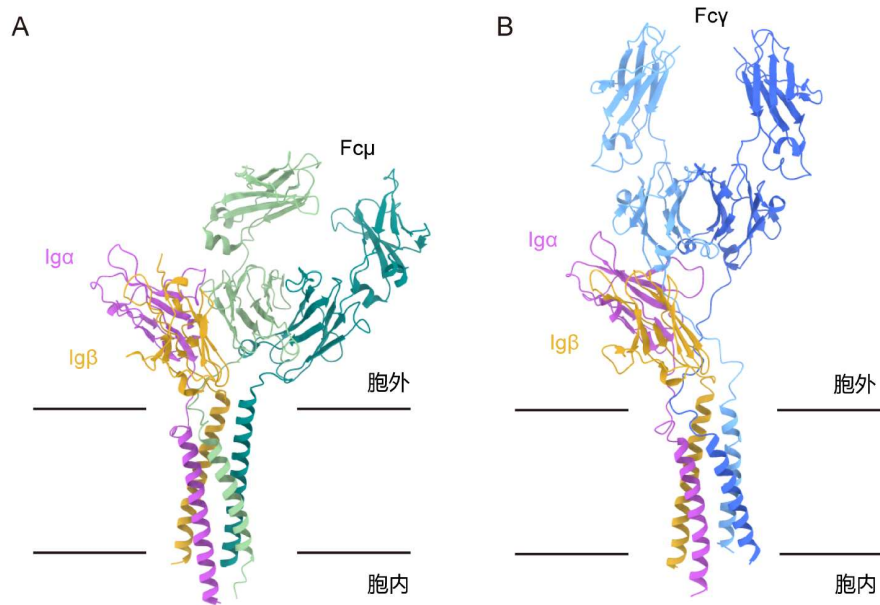
IgM以膜结合的单体形式存在时, 是IgM-BCR的核心组成元件, 在骨髓和脾脏B细胞发育中具有关键作用<sup>[16]</sup>. BCR由膜结合的免疫球蛋白(membrane-bound immunoglobulin, mIg)和I $\alpha$ /I $\beta$ (CD79a/CD79b)异源二聚体共同组成(图1A). 其中, mIg负责识别并结合抗原, 而I $\alpha$ /I $\beta$ 则通过其免疫受体酪氨酸激活基序(intracellular immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)激活下游信号通路<sup>[17-19]</sup>. BCR通过特异性识别并结合抗原, 启动B细胞活化和增殖, 促使其分化为浆细胞或记忆细胞, 从而产生抗体抵御外来病原体, 并形成免疫记忆<sup>[17,20]</sup>.

尽管BCR的组分早在1990年就已经被鉴定<sup>[21]</sup>, 但其精细结构和组装机制直到近期才被揭示<sup>[22-24]</sup>. 2022年, 西湖大学施一公课题组<sup>[22]</sup>和哈尔滨工业大学黄志伟课题组<sup>[23]</sup>同时报道了人源IgM-BCR复合体的冷冻电子显微镜结构, 同时黄志伟课题组还解析了人源IgG-BCR的复合体结构. 随后, 哈佛大学Hao Wu课题组<sup>[24]</sup>报道了鼠源IgM-BCR复合体的结构. 结构分析表明, 膜结合型IgM(membrane-bound IgM, mIgM)与I $\alpha$ 、I $\beta$ 以1:1:1的化学计量比结合(图2A). IgM-BCR复合体的组装由胞外的IgM-C $\mu$ 4与I $\alpha$ /I $\beta$ 的Ig样结构域(Ig-like domain), 以及连接肽(connecting peptide, CP)、跨膜(transmembrane, TM)螺旋共同介导. 在胞外区域, mIgM重链的C $\mu$ 4结构域与I $\alpha$ /I $\beta$ 的胞外域紧密堆叠; 在跨膜区域, mIgM的两条重链与I $\alpha$ /I $\beta$ 的两条跨膜螺旋组成一段紧密的螺旋束, 螺旋之间通过保守的疏水和极性相互作用来稳定; 在近膜区域, mIgM-Fc末端与TM螺旋之间的CP插入I $\alpha$ /I $\beta$ 形成的空腔中, 进一步稳定IgM-BCR复合体结构<sup>[22,23]</sup>. 游离的IgM以多聚体形式存在, 而静息态下的IgM-BCR中仅观察到IgM的单体状态, 结构分析提示I $\alpha$ 的Ig样结构域阻止了IgM-C $\mu$ 4形成多聚体. 早期研究发现BCR的激活通常伴随着BCR多聚体的形成<sup>[25-27]</sup>, 然而抗原结合如何介导静息态下的单体形式转换成激活态中的多聚体形式, 其潜在机制仍有待进一步研究. 与IgM-BCR中“肩并肩”的互作模式不同, IgG-BCR中 IgG-C $\gamma$ 3结构域的底部和CP同时与I $\alpha$ /I $\beta$ 的Ig样结构域发生相互作用, 从而形成“头尾相接”的互作模式(图2B), 这可能是引起后续信号转导机制差异的因素之一<sup>[23]</sup>. 尽管人源与鼠源的mIgM、I $\alpha$ 和I $\beta$ 的序列一致性仅有60%~70%, 但鼠源IgM-BCR的结构与人源大致相似, 表明不同物种的BCR存在结构保守性<sup>[24]</sup>. 这些相互独立的工作共同揭示了BCR复合体的组装机制, 为了解B细胞的活化机理以及开发针对BCR复合物的免疫疗法奠定了重要的结构基础.

### 1.2 IgM多聚体的结构研究

2020年, 李雅鑫等人解析了3.4 Å的体外重组人源SIgM冷冻电子显微镜结构, 包括IgM-Fc(Fc $\mu$ )五聚体核心区(C $\mu$ 3-C $\mu$ 4-tp)、J链及分泌组分SC, 使人们首次在原子水平清晰观察到IgM五聚体的整体组装方式<sup>[28]</sup>. 结构表明, IgM采用非对称方式形成五聚体, 五





**图 2** 两种亚型BCR复合体结构. A: 人源IgM-BCR复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 7XQ8), 其中2条Fc $\mu$ 链分别以绿色和浅绿色显示, Ig $\alpha$ 和Ig $\beta$ 分别以玫红色和黄色显示; B: 人源IgG-BCR复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 7WSO), 其中2条Fc $\gamma$ 链分别以蓝色和浅蓝色显示

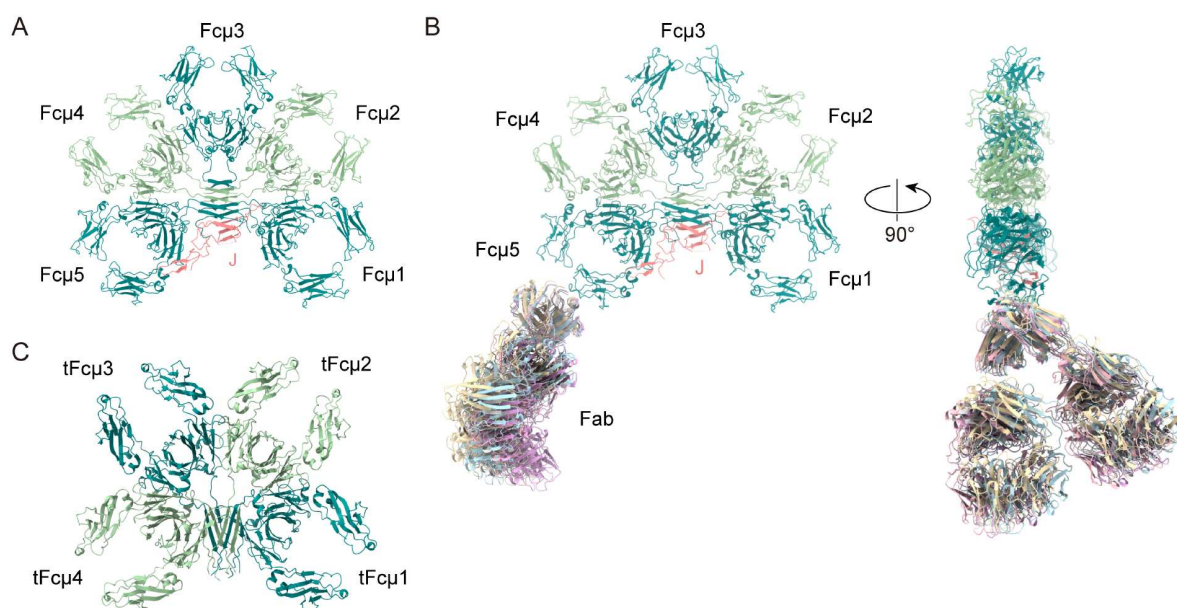
**Figure 2** The structures of the two BCR complex isotypes. A: The cryo-EM structure of human IgM-BCR complex (PDB ID: 7XQ8). The two Fc $\mu$  chains are depicted in green and light green, while Ig $\alpha$  and Ig $\beta$  are shown in magenta and yellow, respectively. B: The cryo-EM structure of human IgG-BCR complex (PDB ID: 7WSO). The two Fc $\gamma$  chains are depicted in blue and light blue

个IgM单体按照近乎完美的六重对称原则排列成有一个缺口的六边形, 缺口角度约为61°(图3A), 与Sharp课题组的研究结果相似<sup>[15]</sup>. 非对称结构特征对IgM六聚体形成具有重要意义, 它允许在没有J链时, 第六个IgM单体可以相对容易地结合在缺口处, 从而形成IgM六聚体. 结构分析揭示IgM的C $\mu$ 3、C $\mu$ 4和tp均参与五聚体的组装, 其中IgM羧基端的tp位于结构的中心, 提供稳定IgM五聚体最主要的作用力: 一方面, 相邻两个tp的倒数第二个氨基酸(575Cys)之间形成二硫键, 是IgM五聚体形成的先决条件; 另一方面, 10条tp形成两组反平行的 $\beta$ -sheet, 通过致密的疏水相互作用紧密组装在一起. 此外, 相邻两个IgM单体的C $\mu$ 3-414Cys之间形成二硫键, C $\mu$ 4-FG环状区(FG loop)相互作用, 进一步稳定五聚体结构. IgM的C $\mu$ 2区域电子密度较弱, 因而未能搭建出精确结构, 提示该区域具有较大的灵活性, 与早期研究结论一致<sup>[15,28]</sup>. J链以较为伸展的“翅膀”状结构填补于IgM五聚体的缺口处, 与五聚体中心的tp进一步叠加, 同时连接两侧的IgM分子. 这种组装方式阻止了IgM六聚体的形成, 并导致IgM五聚体的不对称性. 2021年, Matsumoto课题组报

道了相似的发现<sup>[29]</sup>.

抗体的Fab和Fc区域如何相互协调、共同发挥功能, 一直以来都是免疫学领域关注的重要科学问题. 解析全长抗体的高分辨率结构有助于回答这一问题, 然而抗体分子天然具有的高度柔性给相关研究带来巨大挑战, IgM亦是如此. 前期研究结果揭示, 在未结合抗原状态下, IgM的Fab位于Fc形成的五聚体核心外围, 在空间内灵活摆动<sup>[14]</sup>; 而结合抗原后, Fab连同C $\mu$ 2区域向下弯折, 与Fc平面构成约100°夹角, 形成“订书钉”构象<sup>[12,15]</sup>. 2022年, Rosenthal课题组<sup>[30]</sup>利用单颗粒冷冻电子显微镜研究人源全长IgM结构, 但仅有相对刚性的J链、C $\mu$ 3-C $\mu$ 4-tp及一个C $\mu$ 2结构域被重构出来, 其主体结构与上述两个IgM核心区结构研究工作结果一致. 此外, 该研究提示IgM的C $\mu$ 2和C $\mu$ 3结构域之间存在一个功能上的铰链区, 从而促使Fab-C $\mu$ 2可以作为整体在空间内转动(图3B). 尽管该研究使用的是全长IgM, 但核心区以外仅有一个IgM单体的C $\mu$ 2结构域可以被重构, 表明5个IgM单体的C $\mu$ 2结构域具有不同的灵活性.

IgM是进化上最古老的抗体, 普遍存在于有颌脊



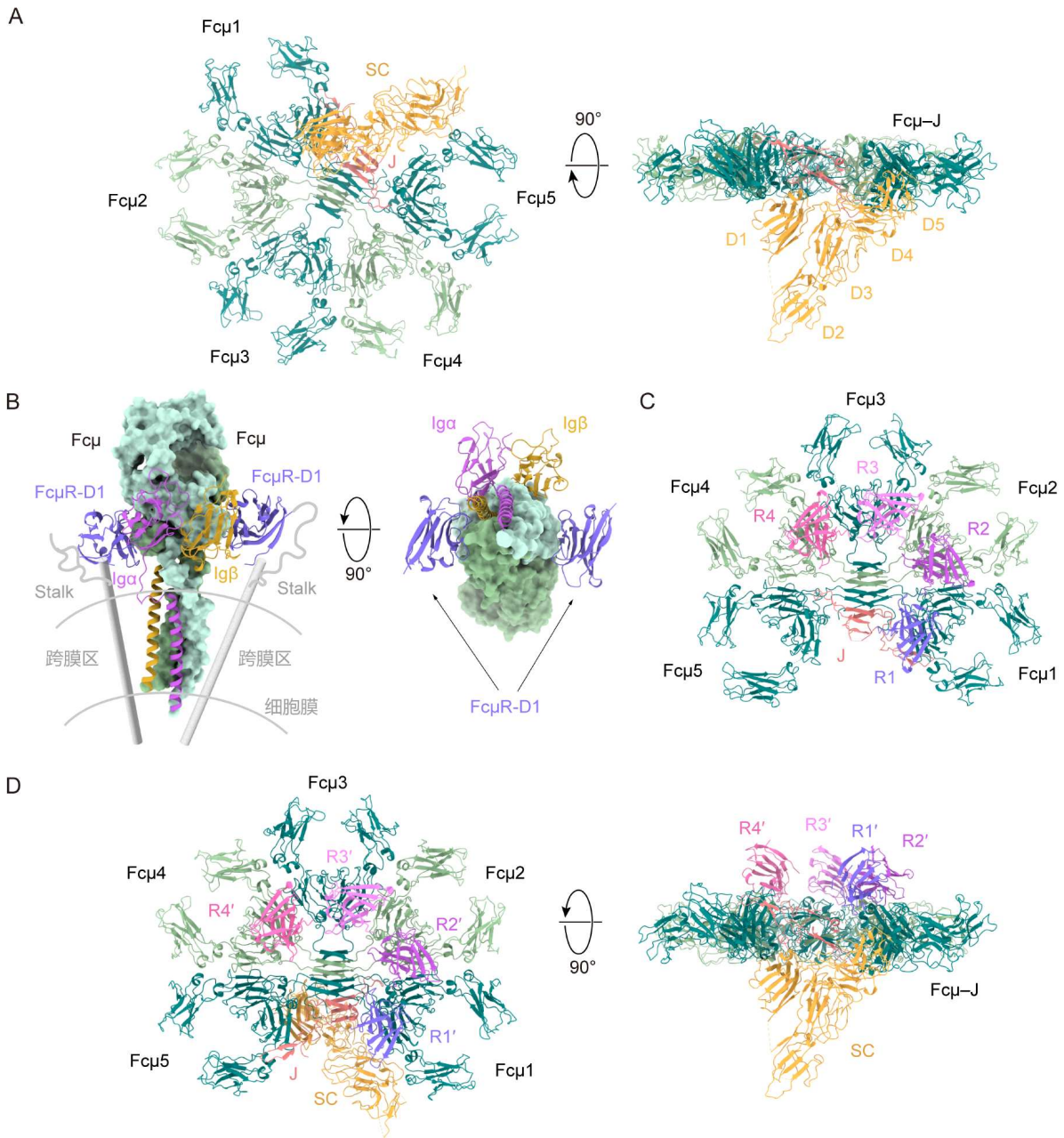
**图 3** IgM多聚体结构. A: 人源IgM五聚体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6KXS), 其中Fc $\mu$ 1、Fc $\mu$ 3和Fc $\mu$ 5以绿色显示, Fc $\mu$ 2和Fc $\mu$ 4以浅绿色显示, J链以粉色显示, 相同组分在本文后续结构中的着色方式一致; B: 人源全长IgM五聚体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8ADY、8ADZ、8AE0、8AE2、8AE3), 其中Fab为5个不同构象的叠加; C: 硬骨鱼IgM四聚体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8GHZ), 其中tFc $\mu$ 1和tFc $\mu$ 3以绿色显示, tFc $\mu$ 2和tFc $\mu$ 4以浅绿色显示

**Figure 3** The structures of IgM polymers. A: The cryo-EM structure of human IgM pentamer (PDB ID: 6KXS). Fc $\mu$ 1, Fc $\mu$ 3 and Fc $\mu$ 5 are shown in green, while Fc $\mu$ 2 and Fc $\mu$ 4 are shown in light green. J chain is shown in pink. This color scheme is consistent throughout the article. B: The cryo-EM structure of the full-length human IgM pentamer (PDB IDs: 8ADY, 8ADZ, 8AE0, 8AE2, 8AE3), with the Fab showing an overlay of five different conformations. C: The cryo-EM structure of teleost IgM pentamer (PDB ID: 8GHZ). tFc $\mu$ 1 and tFc $\mu$ 3 are shown in green, while tFc $\mu$ 2 and tFc $\mu$ 4 are shown in light green

脊椎动物中, 但不同物种中IgM的聚集状态不完全相同<sup>[1]</sup>. 人类和小鼠体内的IgM主要以含有J链的五聚体形式存在, 此外还有少量不含J链的六聚体<sup>[31,32]</sup>; 而硬骨鱼基因组中天然缺失J链基因, 并且其IgM以独特的四聚体形式存在<sup>[33]</sup>. 2023年, Stadtmueller课题组<sup>[34]</sup>报道了2.8 Å的硬骨鱼IgM(teleost IgM, tIgM)核心区冷冻电子显微镜结构, 揭示了不依赖J链的IgM四聚体组装方式<sup>[34]</sup>(图3C). tIgM同样通过Fc-Fc相互作用及tp堆叠形成多聚体, 但Fc和tp的排布方式与人源IgM相比有显著差异. 第一, tIgM形成有缺口的四聚体, 且缺口被伸出的tp所占据, 而不是J链; 第二, tIgM的相邻Fc间具有更大的夹角(80°~85°), 因而不遵循六重对称原则; 第三, 人源IgM-tp通过邻位配对形成两个反向平行的 $\beta$ -sheet, 而tIgM-tp采用交叉配对形成两个交错平行的 $\beta$ -sheet, 且 $\beta$ -sheet伸出四聚体的中心并占据缺口位置<sup>[34]</sup>. 尽管目前尚不清楚不同组装方式的IgM在功能上有何种差异, 但该研究向人们展示了不同物种间IgM的多样性, 为理解IgM结构的进化机制提供了新见解.

### 1.3 IgM与受体的结构研究

Fc受体是人类免疫系统中一类重要受体, 通过结合免疫球蛋白的Fc区域, 在免疫应答中发挥关键作用. 不同的免疫球蛋白结合不同的Fc受体, 特异性引发不同的下游信号通路和免疫响应. 人体中存在三种IgM的Fc受体, 分别是pIgR、Fc $\mu$ R和Fc $\alpha$  $\mu$ R, 三者位于染色体的同一区域, 并且在结构上具有相关性<sup>[35]</sup>. pIgR是IgA和IgM的双受体, 负责将带有J链的IgA和IgM转运至黏膜表面, 随后pIgR的胞外域SC被切割下来并与IgA和IgM共同分泌, 形成SIgA和SIgM<sup>[8]</sup>. SC由5个Ig样结构域(D1-D2-D3-D4-D5)组成, 前期晶体结构揭示SC在未结合配体状态下呈现封闭式构象, 整体形状类似于一个等腰三角形, 负责识别IgM的D1结构域埋藏于三角形内部<sup>[36]</sup>. 而在SIgM复合体结构中, SC发生了剧烈的构象变化, 形似一个直角三角形, 垂直结合于Fc $\mu$ -J所形成的平面(图4A). 此状态下SC呈现舒展构象, 使D1结构域的3个互补决定区(complementarity-determining region, CDR)样环状区(CDR-like loop)得以



**图 4** IgM与受体的复合体结构。A: 人源SIgM五聚体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6KXS), 其中SC以黄色显示; B: 两个FcμR-D1与IgM-BCR复合体叠加产生的结构模型, 该模型是通过将FcμR-D1-Fcμ-Cμ4复合物晶体结构(PDB ID: 7YTE)叠加到IgM-BCR(PDB ID: 7XQ8)上生成, 其中2条Fcμ链以绿色的表面形式显示, Igα、Igβ和FcμR-D1分别以玫红色、黄色和紫色显示, 灰色部分显示了FcμR的stalk区域、跨膜区和双层膜的位置; C: 化学计量比为4:1的FcμR与IgM复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 7YTD), 其中4个FcμR-D1分别以不同深浅的紫色和粉色显示, 并标记为R1~R4; D: FcμR与SIgM复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 7YSG), 其中4个FcμR-D1分别标记为R1'~R4'

**Figure 4** The structures of IgM in complex with receptors. A: The cryo-EM structure of human SIgM pentamer (PDB ID: 6KXS) with SC shown in yellow. B: The structural model generated by superimposing two FcμR-D1 and IgM-BCR complex. This model was created by aligning the crystal structure of FcμR-D1-Fcμ-Cμ4 complex (PDB ID: 7YTE) with the IgM-BCR (PDB ID: 7XQ8). In the model, two Fcμ chains are shown in green surfaces. Igα, Igβ and FcμR-D1 are depicted in magenta, yellow and purple, respectively, while the grey parts represent the stalk region, transmembrane region of FcμR and bilayer membrane. C: The cryo-EM structure of four human FcμR bound to IgM (PDB ID: 7YTD). Four FcμR-D1 are shown in different shades of purple or pink, labelled as R1 to R4. D: The cryo-EM structure of SIgM in complex with FcμR (PDB ID: 7YSG), and four FcμR-D1 are labelled as R1' to R4'



暴露,从而与IgM产生互作。值得注意的是,多个来源于J链的氨基酸残基广泛参与了SC与IgM五聚体间的相互作用,由此解释了为什么只有携带J链的IgM才能被pIgR识别并转运至黏膜表面<sup>[28,29]</sup>。

Fc $\mu$ R是哺乳动物中唯一的IgM特异性受体<sup>[37,38]</sup>,主要存在于B细胞、T细胞及其他免疫细胞表面。Fc $\mu$ R可以与不同形式的IgM结合,包括BCR中的膜结合型IgM单体、分泌到血清中的IgM五聚体和六聚体,以及黏膜表面包含分泌组分的SIgM,从而参与调节B细胞发育、免疫耐受和抗原呈递等重要免疫过程<sup>[39,40]</sup>。Fc $\mu$ R属于I型跨膜蛋白,其胞外域包含一个Ig样结构域(D1结构域)及一段高度糖基化的内在无序区(stalk区域),前期研究已经发现Fc $\mu$ R通过D1结构域与IgM相互作用,而stalk区域的功能仍然未知<sup>[41]</sup>。近期,李雅鑫等人<sup>[42]</sup>系统研究了Fc $\mu$ R对不同形式IgM的识别机制,发现Fc $\mu$ R以2:1的化学计量比与单体形式IgM结合,而且不影响BCR中IgM单体与Ig $\alpha$ /Ig $\beta$ 的结合(图4B),提示Fc $\mu$ R可以进一步与IgM-BCR形成复合体发挥功能,与早期研究结果一致<sup>[43,44]</sup>。相比之下,IgM五聚体可以招募4个Fc $\mu$ R分子在同一侧结合(图4C),stalk区可能进一步介导4个Fc $\mu$ R分子之间的相互作用,从而促进其同时结合于IgM五聚体的同一侧。受体聚集是一种常见的启动信号的方式,该结构提示IgM五聚体可能通过诱导Fc $\mu$ R四聚体的形成传递免疫信号。而对于携带有SC的SIgM, Fc $\mu$ R的4个结合位点中亲和力最高的R1位点已被SC所占据,此时,4个Fc $\mu$ R分子完全结合于SIgM的另外一侧(图4D),巧妙避开了与SC的位置冲突<sup>[42]</sup>。Rosenthal课题组<sup>[45]</sup>也发表了他们关于Fc $\mu$ R识别IgM的结构研究论文,该工作同样分析了IgM五聚体与Fc $\mu$ R的复合体结构,指出IgM五聚体的平面两侧各分布有4个Fc $\mu$ R分子结合位点。理论分析显示,4个Fc $\mu$ R受体结合于IgM后会引发IgM平面发生轻微凹陷,导致另一侧的4个结合位点向中心轻微聚拢,从而不利于额外的Fc $\mu$ R结合<sup>[42]</sup>;但在真实生理情况下,IgM五聚体如何结合Fc $\mu$ R从而激活下游免疫功能仍然需要更深入的探索。

#### 1.4 IgM与CD5L的结构研究

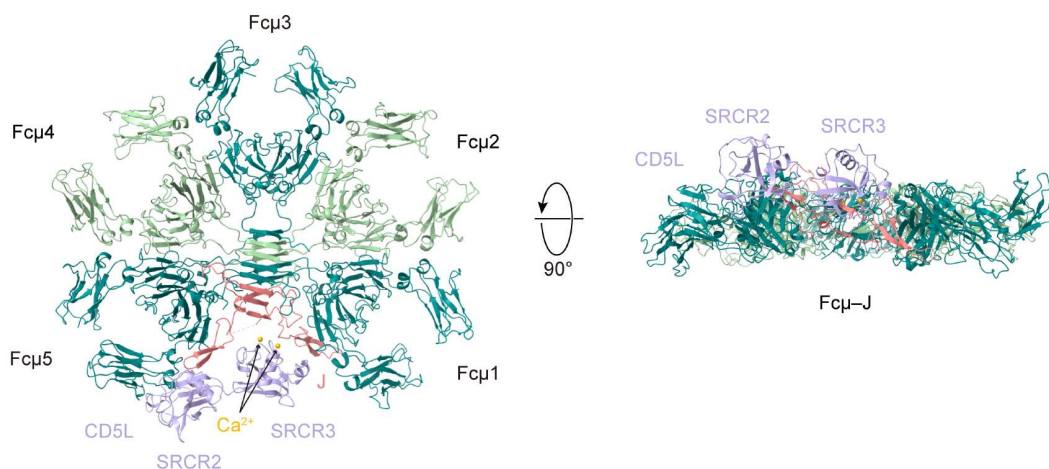
类CD5抗原分子(CD5 antigen-like, CD5L)是一种由巨噬细胞表达和分泌的蛋白,属于清道夫受体半胱氨酸富集超家族(Scavenger Receptor Cysteine-Rich

superfamily, SRCR),也被称为Sp $\alpha$ 或巨噬细胞凋亡抑制剂(Apoptosis inhibitor of macrophage, AIM)<sup>[46-48]</sup>。CD5L具有多样化的功能,既可作为模式识别受体(pattern recognition receptor)识别多种病原体和内源性有害物质,又能抑制胸腺细胞、T细胞等细胞凋亡。此外,CD5L还参与肥胖、动脉粥样硬化等疾病的病理进程<sup>[49]</sup>。注射重组CD5L蛋白能显著降低脓毒症小鼠的死亡率,提示CD5L可能成为治疗脓毒症的潜在生物疗法<sup>[50]</sup>。这些研究表明CD5L在免疫稳态和疾病发展与治疗中具有重要作用。

在先前的研究中,研究者们先是在人体血清IgM中发现除了J链之外还有另一种蛋白,后来被鉴定为CD5L<sup>[49,51]</sup>。2023年,Heck课题组<sup>[52]</sup>利用质谱分析技术证实CD5L是人源循环IgM的组成部分。近期,王禹心等人<sup>[53]</sup>报道了CD5L与IgM五聚体复合物的冷冻电子显微镜结构(图5),其研究发现CD5L与IgM五聚体的结合依赖于Ca<sup>2+</sup>,其中CD5L主要与J链产生相互作用,同时CD5L与IgM-Fc之间形成了二硫键,进一步稳定了IgM-CD5L复合物。此外,研究还发现CD5L能显著减少IgM与pIgR的结合,但不影响Fc $\mu$ R的结合或IgM介导的补体激活,与之前的研究结果一致<sup>[52]</sup>。通过阻碍IgM与pIgR的相互作用,CD5L可能影响IgM的黏膜转运过程,从而导致IgM在血液中滞留。该研究进一步加深了人们对IgM的理解,并揭示了J链的新功能。

#### 1.5 IgM与病原体蛋白的结构研究

IgM对机体抵抗感染具有至关重要的作用,可以通过高效激活补体途径促进对病原体的清除,然而病原体在与人类共同进化的军备竞赛中已演变出对抗IgM免疫功能的策略。恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)感染导致人类最严重的疟疾,它可以表达一系列含有达菲结合样结构域(Duffy-binding-like domain, DBL domain)的毒力蛋白,如VAR2CSA、TM284VAR1、DBLMSP和DBLMSP2等,早期研究揭示这些毒力蛋白可能通过招募IgM分子来促进免疫逃逸<sup>[54-56]</sup>。近期,纪成功等人<sup>[57]</sup>报道了上述4个毒力蛋白与IgM核心区复合体的冷冻电子显微镜结构,揭示恶性疟原虫蛋白与IgM间存在多种不同的互作模式。VAR2CSA通过DBL3X的子结构域1(subdomain 1, SD1)和DBL5 $\epsilon$ 的SD1同时与IgM的Fc $\mu$ 1、Fc $\mu$ 2和Fc $\mu$ 3结合(图6A)。TM284VAR1虽然也含有多个DBL结构



**图5** 人源IgM五聚体与CD5L复合体的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8WYR). 其中CD5L和Ca<sup>2+</sup>分别以浅紫色和黄色显示  
**Figure 5** The cryo-EM structure of human IgM pentamer in complex with CD5L (PDB ID: 8WYR). CD5L and Ca<sup>2+</sup> are shown in light purple and yellow, respectively

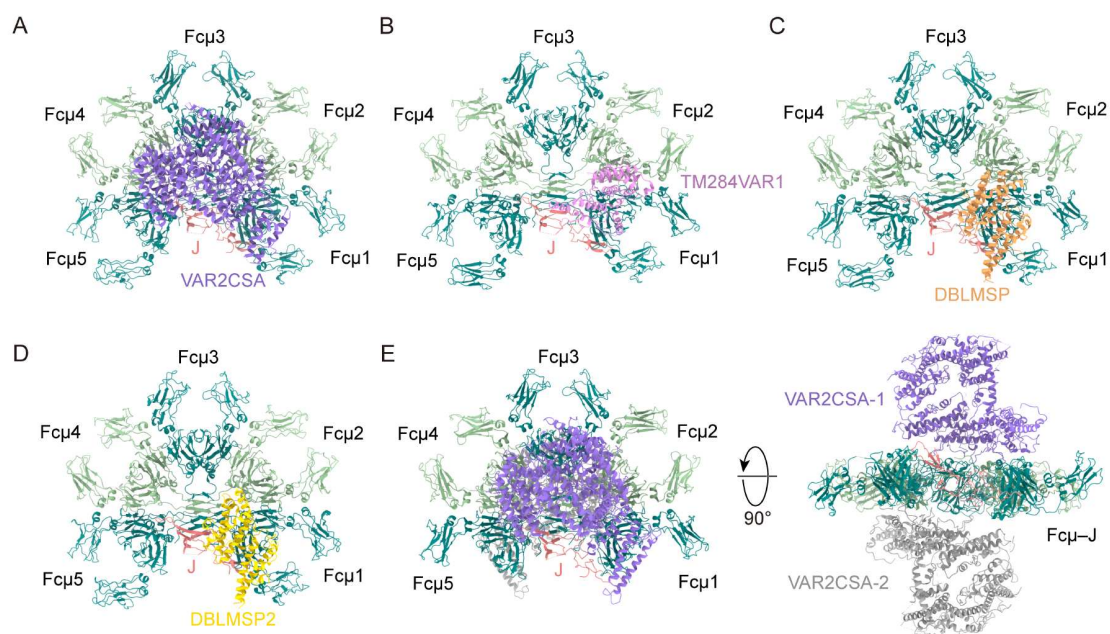
域, 但只利用其DBL4 $\zeta$ 的SD1和SD2子结构域与IgM的Fc $\mu$ 1和Fc $\mu$ 2相互作用(图6B). 而DBLMSP和DBLMSP2与IgM互作模式十分类似, 通过其DBL结构域中的三个子结构域SD1、SD2和SD3与IgM的Fc $\mu$ 1和Fc $\mu$ 2结合<sup>[57]</sup>(图6C,D). 尽管这些恶性疟原虫蛋白与IgM的结合模式并不相同, 但它们在IgM上的结合位点均位于C $\mu$ 4区域, 而且J链并不参与此互作, 提示IgM六聚体也可能成为恶性疟原虫蛋白的靶标. 基于结构和生化分析, 毒力蛋白介导恶性疟原虫免疫逃逸的机制可以归纳为以下三个方面: 首先, 恶性疟原虫蛋白与IgM受体分子(pIgR、Fc $\mu$ R等)在IgM上的互作区域重叠, 因此这些毒力蛋白的结合会干扰IgM与受体的互作, 从而抑制相关的免疫信号通路. 其次, 尺寸巨大的IgM会遮盖恶性疟原虫蛋白上的抗原表位, 从而促进其逃避IgG抗体的中和作用. 此外, 由于空间位阻效应, 与恶性疟原虫蛋白结合的IgM无法再与C1复合体结合, 或者无法与抗原发生有效结合, 从而阻碍IgM对经典补体途径的激活<sup>[57]</sup>. 该研究中的4种疟原虫蛋白均以1:1的化学计量比结合于IgM五聚体的一侧, 然而另一项研究发现VAR2CSA能够以2:1的化学计量比与IgM五聚体结合(图6E), 两个VAR2CSA分子分别结合于IgM平面两侧, 并且推测IgM的C $\mu$ 1–C $\mu$ 2区域相较于IgM平面呈现弯曲构象, 上下交替排列于两个VAR2CSA分子周围, 从而阻碍VAR2CSA与硫酸软骨素的结合<sup>[58]</sup>. 鉴于VAR2CSA蛋白在受感染红细胞表面表达, IgM如果能够与来自不同红细胞表面的VAR2CSA分子同时相互

作用, 可能桥接相邻的红细胞, 进而引起红细胞之间的花簇状聚集(Rosetting)现象. 这种聚集作用可能干扰免疫系统对受感染红细胞的识别和清除, 从而进一步为疟原虫提供一种免疫逃逸机制.

## 2 IgA的结构生物学研究

关于IgA结构的研究由来已久. 早在1971年, 有多个研究小组报道了从病人血清骨髓瘤细胞中分离出的IgA二聚体在电子显微镜下呈现双“Y”形结构<sup>[59–61]</sup>. 随着蛋白质晶体学的发展, IgA的多个高分辨率晶体结构逐渐得到解析. 2003年, Bjorkman 课题组解析了IgA1-Fc与Fc $\alpha$ RI受体(又称CD89)复合物的X射线晶体结构, 其结构显示每个IgA1-Fc分子可以结合两个Fc $\alpha$ RI分子, Fc $\alpha$ RI结合在IgA1的Ca2–Ca3连接处, 这种结合模式可能在细胞膜上诱导Fc $\alpha$ RI的二聚化<sup>[62]</sup>. 随后, IgA1-Fc与金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的类葡萄球菌超抗原(Staphylococcal superantigen-like 7, SSL7)蛋白复合物的晶体结构也得到解析, 研究发现这种病原体效应分子同样结合在IgA-Fc(Fc $\alpha$ )的Ca2–Ca3连接处, 能够有效地阻止Fc $\alpha$ RI的招募并抑制了IgA的功能<sup>[63]</sup>. 另外, 研究者们还通过X射线和中子散射技术分析了IgA和SIgA二聚体的结构, 结果表明二聚体中的两个Fc $\alpha$ 分子以略微弯曲的方式“尾对尾”相连, 并呈现出近乎平面的排列<sup>[64–66]</sup>. 随着冷冻电子显微镜技术的快速发展, 近年来出现了一系列关于IgA多聚体及其





**图 6** IgM与恶性疟原虫蛋白的复合体结构. A~D: 人源IgM五聚体分别与恶性疟原虫蛋白VAR2CSA(PDB ID: 7Y0H)、TM284VAR1(PDB ID: 7Y0J)、DBLMSP(PDB ID: 7Y09)和DBLMSP2(PDB ID: 7YG2)复合体的冷冻电子显微镜结构, 其中VAR2CSA、TM284VAR1、DBLMSP和DBLMSP2分别以紫色、玫红色、橙色和黄色显示; E: 化学计量比为2:1的VAR2CSA与IgM复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8GZN), 其中2个VAR2CSA分子分别以紫色和灰色显示, 且分别被标记为VAR2CSA-1和VAR2CSA-2

**Figure 6** The structures of IgM in complex with *P. falciparum* proteins. A~D: The cryo-EM structures of human IgM pentamer in complex with *P. falciparum* VAR2CSA (PDB ID: 7Y0H), TM284VAR1 (PDB ID: 7Y0J), DBLMSP (PDB ID: 7Y09) and DBLMSP2 (PDB ID: 7YG2). VAR2CSA, TM284VAR1, DBLMSP and DBLMSP2 are depicted in purple, magenta, orange and yellow, respectively. E: The cryo-EM structure of two VAR2CSA bound to IgM (PDB ID: 8GZN). Two VAR2CSA are shown in purple and grey, and labelled as VAR2CSA-1 and VAR2CSA-2, respectively

与受体和病原体蛋白的结构与功能的研究工作. 这些研究成果不仅进一步体现了IgA在黏膜免疫中的重要作用, 还加深了对IgA生物学功能的理解.

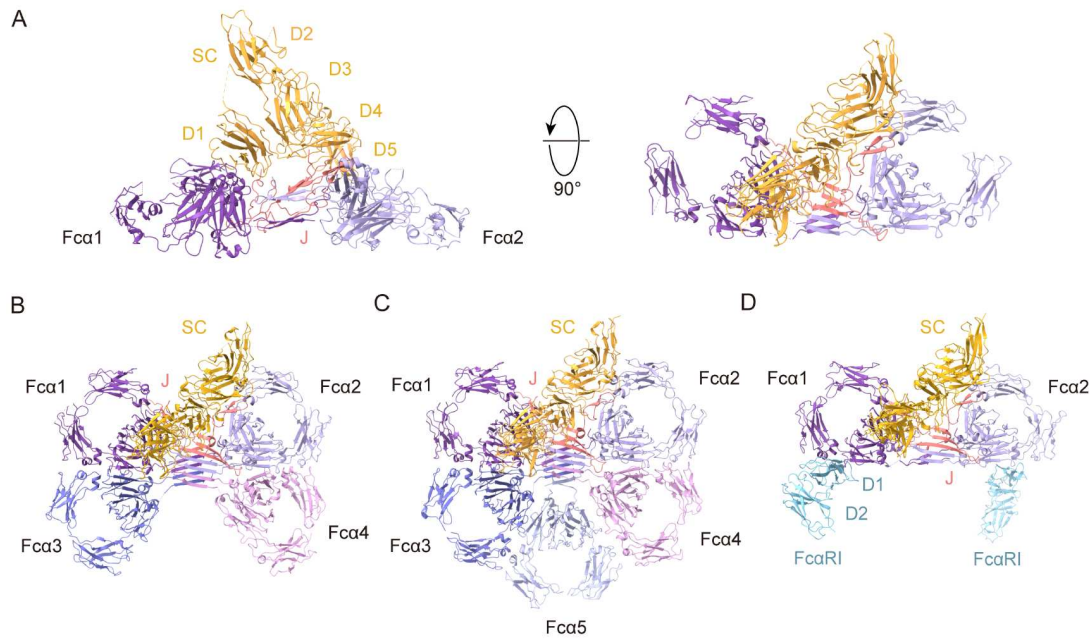
## 2.1 IgA多聚体及其与受体的结构研究

2020年, 三个独立的研究团队分别报道了IgA和SIgA的冷冻电子显微镜结构. 其中, Matsumoto课题组<sup>[67]</sup>解析了人源SIgA1二聚体核心, 以及SIgA2m2四聚体和五聚体核心的高分辨率结构. 王禹心等人<sup>[68]</sup>则解析了人SIgA1二聚体核心的结构, 以及在肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的黏附素肺炎链球菌SIgA结合蛋白(*S. pneumoniae* SIgA binding protein, SpsA)结合状态下的结构. Stadtmueller课题组<sup>[69]</sup>则报道了鼠源IgA和SIgA二聚体的核心结构. 这些研究互为补充, 显著增强了对IgA结构细节的理解<sup>[3,70]</sup>.

在SIgA1二聚体中, 两个Fca以略微弯曲的方式排列(图7A), 这与先前中子散射的研究结果一致<sup>[65,66]</sup>.

Fca羧基端的4个tp各含有一个β-strand, 交织在一起形成连接两个Fca的核心相互作用. IgA中J链的结构与IgM中非常类似, 同样形成“翅膀”状结构结合在Fca二聚体的凹面一侧, 处于中间位置的β-strand区域堆叠在Fca的tp之上. 同时, J链的多个环状结构与两侧Fca分子的Ca2-Ca3和Ca3-tp连接处产生广泛的相互作用. 此外, J链还与两个Fca分子形成两个二硫键, 进一步稳定了Fca-J复合体. SC采用与SIgM中相似的原则识别IgA, 同样在结合前后发生剧烈的构象变化, 并通过D1和D5结构域与Fca-J复合体相互作用, 这也与之前的研究结果一致<sup>[36,71]</sup>. D1结构域通过三个CDR样环状区与两个Fca分子和J链相互作用, 同时D5结构域的C468与其中一个Fca分子的C311形成二硫键, 增强了SC与Fca的相互作用. 有趣的是, 在SIgM结构的相应位置(D5-C468, IgM-C414)并未清晰观察到属于二硫键的电子密度, 提示pIgR与IgM主要是非共价结合<sup>[28,29,67,68]</sup>.

与SIgA1二聚体相比, SIgA2m2四聚体和五聚体是



**图 7** IgA多聚体及其与受体的复合体结构. A: 人源SIgA1二聚体的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6LX3), 其中Fcα1、Fcα2、J链和SC分别以紫色、浅紫色、粉色和黄色显示, 相同组分在本文后续结构中的着色方式一致; B: 人源SIgA2m2四聚体的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6UE8), 与(A)中右侧结构取向一致, Fcα1~Fcα4分别以不同的紫色或粉色显示; C: 人源SIgA2m2五聚体的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6UEA), Fcα1~Fcα5分别以不同的紫色或粉色显示; D: 人源SIgA1与FcαRI复合物的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8SKU), 其中FcαRI以浅蓝色显示

**Figure 7** The structures of IgA polymers and in complex with receptors. A: The cryo-EM structure of the human SIgA1 dimer (PDB ID: 6LX3). The Fcα1, Fcα2, J-chain and SC are shown in purple, light purple, pink and yellow, respectively. This color scheme is consistent throughout the article. B: The cryo-EM structure of the human SIgA2m2 tetramer (PDB ID: 6UE8) is presented in the same view as the right panel in (A), with Fcα1 to Fcα4 shown in different shades of purple or pink. C: The cryo-EM structure of the human SIgA2m2 pentamer (PDB ID: 6UEA), with Fcα1 to Fcα5 shown in different shades of purple or pink. D: The cryo-EM structure of human SIgA1 in complex with human FcαRI (PDB ID: 8SKU). FcαRI is shown in light blue

在SIgA二聚体核心的基础上, 通过额外加入两个或三个Fcα分子形成的<sup>[67]</sup>(图7B, C). 在SIgA四聚体中, 新增的两个Fcα会在相邻Fcα之间形成新的相互作用界面, 并通过其tp与二聚体中的tp结合, 扩展了核心的β-sheet区域. 四聚体中每个Fcα的两个tp平行插入β-sheet的同一面, 而在五聚体中, 第五个Fcα的两个tp分别插入β-sheet的正面或反面. 这一插入方式不仅填补了结构缺口, 也限制了核心β-sheet区域的进一步扩展. IgA和IgM仅具有40%的序列一致性, 但二者的结构有诸多相似之处: IgA二聚体、四聚体类似于IgM五聚体的一部分, IgA五聚体与IgM五聚体整体类似, 而且tp和J链在IgA与IgM中的排列与结合方式近乎相同, 揭示IgA和IgM在多聚体的组装机制上高度保守<sup>[28-30,67-69]</sup>.

由于IgA的Fab和Fc区域之间存在一个灵活的铰链区, 因此通过实验手段解析全长IgA的结构具有较大挑战. Stadtmueller课题组采用计算模拟的方法探讨了

SIgA二聚体中Fab的可能定位, 其研究结果表明, Fab主要分布在SIgA二聚体的凹面侧, 这赋予Fab广泛的抗原结合能力, 同时最大限度地减少对Fc受体结合的干扰<sup>[69]</sup>. 前文提到, IgM五聚体中的5个IgM单体的灵活性并不相同, 在IgA和SIgA多聚体中是否存在类似的灵活性差异, 以及它们会如何影响分子的功能, 仍有待进一步研究.

之前的晶体结构表明, IgA的特异性受体FcαRI以2:1的比例与单体IgA结合<sup>[62]</sup>. 而在SIgA二聚体中, 只有一侧的FcαRI结合位点能够暴露出来, 另一侧被J链占据. 因此, 理论上SIgA可以结合两个FcαRI分子. Stadtmueller课题组解析了SIgA与FcαRI复合物的冷冻电子显微镜结构(图7D), 证实了这一假设<sup>[72]</sup>. 此外, 苏晨等人近期在预印本发表了一项关于二聚体IgA(dimeric IgA, dIgA)与新发现的IgA受体FcRL4复合物的冷冻电子显微镜结构. 该结构显示FcRL4与Fcα-J以1:1

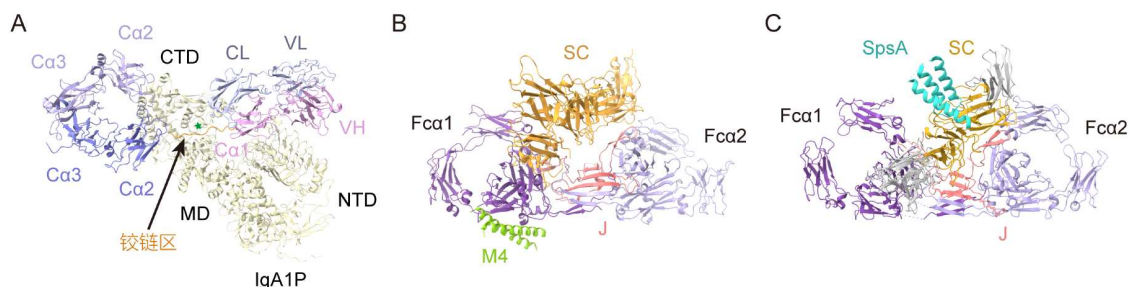
的比例结合, 其中J链在FcRL4结合中起着关键作用<sup>[73]</sup>. 此外, dIgA与FcRL4的特异性识别可能会引发不同的信号传导过程, 这也仍需进一步探究.

## 2.2 IgA与病原体蛋白的结构研究

许多病原体都能够在黏膜表面引发感染, 并且已经进化出各种机制以削弱SIgA的功能. 肺炎链球菌是一种革兰氏阳性菌, 也被称为肺炎球菌, 已经造成了全世界无数人死亡. 肺炎链球菌作为一种条件致病菌, 通常定殖于人的鼻咽部而没有任何症状, 但在免疫系统较弱的个体中, 例如幼儿和老年人, 可以引起如肺炎、中耳炎和脑膜炎等严重的侵袭性疾病<sup>[74]</sup>. 肺炎链球菌的多种毒力因子都可以通过针对IgA来躲避宿主防御. 肺炎链球菌IgA1蛋白酶(pneumococcal IgA1 protease, IgA1P)是一种位于细菌表面的金属蛋白酶, 它能够特异性地切割人源IgA1的柔性铰链区, 从而破坏其保护功能. 而人源IgA2的铰链区较短, 无法被IgA1P切割<sup>[7,75,76]</sup>. Eisenmesser课题组<sup>[77]</sup>报道了IgA1P与IgA1复合物的高分辨率冷冻电子显微镜结构, 揭示了IgA1P的氨基端结构域(N-terminal domain, NTD)在底物的诱导下发生构象变化, 使其能够容纳IgA1-Fab, 同时其羧基端结构域(C-terminal domain, CTD)与IgA1-Fc产生相互作用(图8A). 这使得IgA1的铰链区位于IgA1P的活性位点, 促进了切割反应. 在IgA1P中观

察到的底物诱导门控机制在来自溶血双歧杆菌(*Gemella haemolysans*)的另一种IgA1金属蛋白酶中也是保守存在的<sup>[78]</sup>. 此外, 其他病原微生物也具有丝氨酸和半胱氨酸蛋白酶类型的IgA蛋白酶, 这表明削弱IgA功能是这些微生物生存和致病的共同需求, 也暗示了IgA对这些病原体施加的免疫压力<sup>[79]</sup>. 尽管这些靶向IgA的蛋白酶会导致疾病, 但它们也可能成为有用的工具和潜在的治疗手段. 例如, 一种经过改造的梭状芽孢杆菌(*Clostridium Ramosum*)IgA蛋白酶AK183, 能有效清除IgA肾病小鼠模型中的IgA沉积物, 这有可能成为这种疾病的潜在候选疗法<sup>[80]</sup>. 另外, 最近的研究发现了一种新的小鼠肠道共生菌, 命名为嗜免疫托马西菌(*Tomasiella immunophila*). 这种细菌能够通过分泌含有多种IgA蛋白酶的外膜囊泡(outer membrane vesicle, OMV)来降解IgA, 尤其是优先降解 $\kappa$ 轻链抗体, 但同时也诱导宿主产生特异性SIgA. 这一发现表明它在调节宿主的黏膜免疫中起重要作用, 可能为调控肠道SIgA的免疫疗法提供新思路<sup>[81]</sup>.

病原体产生的效应分子还可以通过其他机制破坏IgA的功能. 例如, 葡萄球菌蛋白SSL7能够通过与人源IgA结合来阻碍IgA与Fc $\alpha$ RI受体的相互作用<sup>[63]</sup>. 同样, 化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)的毒力因子M4也能与IgA结合, 并占据Fc $\alpha$ RI的结合位点<sup>[72]</sup>. SIgA-M4复合物的冷冻电子显微镜结构显示, M4具有螺旋线圈



**图 8** IgA与病原体蛋白复合体结构. A: 人源IgA1与肺炎链球菌IgA1P复合物的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6XJA), IgA1-Fab重链(VH-Ca1)为粉紫色, 轻链(VL-CL)为淡紫色, IgA1-Fc(Ca2-Ca3)为紫色和蓝色. 箭头所指的IgA1铰链区用橙色表示. IgA1P用淡黄色表示, 深绿色五角星表示IgA1P的活性位点. MD代表IgA1P的中间结构域(middle domain); B: 人源SIgA1与化脓性链球菌毒力因子M4的复合体冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 8SKV), 其中M4以黄绿色显示; C: 人源SIgA1与肺炎链球菌SpsA复合体的冷冻电子显微镜结构(PDB ID: 6LXW), 其中SpsA以亮蓝色显示, SC中负责与SpsA结合的D3-D4结构域以黄色突出显示, 其他结构域以灰色显示

**Figure 8** The structures of IgA in complex with pathogen proteins. A: The cryo-EM structure of human IgA1 in complex with *S. pneumoniae* IgA1P (PDB ID: 6XJA). The IgA1-Fab heavy chain (VH-Ca1) in plum, the light chain (VL-CL) in light purple, and IgA1-Fc (Ca2-Ca3) in purple and blue. The hinge region of IgA1, as indicated by the arrow, is highlighted in orange. IgA1P is represented in light yellow, and the green star represents the active site of IgA1P. MD represents IgA1P middle domain. B: The cryo-EM structure of human SIgA1 in complex with *S. pyogenes* M4 (PDB ID: 8SKV) is shown with M4 in yellow green. C: The cryo-EM structure of human SIgA1 in complex with *S. pneumoniae* SpsA (PDB ID: 6LXW). SpsA is depicted in bright blue. The D3-D4 domains of SC binding to SpsA are highlighted in yellow, while other domains are shown in grey



结构,能够结合远离SC的Ca3结构域(图8B)。值得一提的是, Fc $\alpha$ RI是以2:1的比例结合SIgA,而M4与SIgA的结合比例为1:1,这是因为M4结合在第二个位点会与J链存在空间上的冲突。因此, Fc $\alpha$ RI和M4存在同时与同一个SIgA分子结合的可能性。在肺炎链球菌中还存在着一种能够结合SIgA的黏附素SpsA,又称为CbpA或PspC,它能够“劫持”人源SIgA,从而帮助病原体逃避免疫系统的监视<sup>[82,83]</sup>。此外, SpsA还可以结合游离的pIgR,来促进细菌对人源细胞的黏附和入侵<sup>[84]</sup>。王禹心等人报道了人源SIgA1与SpsA氨基端结构域复合物的冷冻电子显微镜结构,其结构显示, SpsA通过一段YRNYPT六肽基序,特异性地与SC的D3–D4结构域相互作用<sup>[68]</sup>(图8C)。这一研究结果与先前的生化研究结果一致<sup>[85–87]</sup>。然而值得注意的是,复合物中参与结合SpsA的氨基酸仅存在于人源pIgR中,这表明SpsA已进化出特异性针对人源分泌型免疫球蛋白和pIgR的能力。随着科学技术的不断发展,一些细菌中能够与免疫球蛋白结合的蛋白已被广泛用于抗体纯化,如金黄色葡萄球菌的蛋白A<sup>[88]</sup>、链球菌(*Streptococcus*)的蛋白G<sup>[89]</sup>和大放线菌(*Peptostreptococcus magnus*)的蛋白L<sup>[90]</sup>。因此, SpsA可能成为一种用于分离纯化人源分泌型抗体的有效工具。

### 3 结论和展望

IgM和IgA是免疫系统的重要组成部分,在黏膜免疫和体液免疫中均发挥关键作用。近年来的一系列研究增进了对多种形式IgM和IgA的组装模式,与特异性受体的相互作用机制,以及病原体蛋白干扰其功能的

多种机制的理解。这些进展极大地加深了对IgM和IgA介导的免疫反应机制的认知。尽管IgM和IgA的序列一致性较低,但其多聚体的组装模式遵循较为相似的原理。J链的存在赋予了IgM和IgA多聚体不对称性,并为它们提供了与其他分子相互作用的独特位点。因此, J链在IgM和IgA的组装以及受体识别过程中扮演着至关重要的角色。

尽管我们对IgM和IgA的分子机制有了显著的认识提升,但仍有许多问题亟待解答。例如, IgM六聚体与五聚体在组装过程中的差异是什么?它们与受体的结合模式有何不同? IgM与经典补体途径中的C1复合体结合的具体分子机制是什么? IgA铰链区的糖基化异常与IgA肾病之间存在紧密联系,但其背后的具体机制尚待阐明。此外, IgM和IgA在细胞内的组装过程及其调控机制也还不清楚。随着低温电子断层扫描技术(Cryo-electron tomography)的持续突破,这些问题中的一部分有望得到解答。对这些分子机制的继续深入理解,将为基于IgM和IgA的疫苗和抗体药物的研发提供坚实的基础。

深入理解IgM和IgA的分子机制也有助于为IgG的工程化改造提供新的思路,旨在增强其多聚化能力和黏膜转运功能。相关策略包括将IgM的tp融合至IgG的Fc区域末端,以及在IgG中引入L309C突变,模拟IgM中的Cys414,从而促进相邻IgG分子间的二硫键形成<sup>[91–93]</sup>。此外,研究人员还尝试将J链和IgA的tp一起融合到IgG的Fc末端,使改造后的分子获得与pIgR结合的能力,进而实现IgG的黏膜分泌<sup>[94]</sup>。这些研究为开发针对黏膜感染的IgG抗体药物提供了新的策略和可能性。

### 参考文献

- 1 Sun Y, Huang T, Hammarström L, et al. The immunoglobulins: new insights, implications, and applications. *Annu Rev Anim Biosci*, 2020, 8: 145–169
- 2 Keyt B A, Baliga R, Sinclair A M, et al. Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies. *Antibodies*, 2020, 9: 53
- 3 Matsumoto M L. Molecular mechanisms of multimeric assembly of IgM and IgA. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 221–247
- 4 Bakema J E, van Egmond M. Immunoglobulin A: a next generation of therapeutic antibodies? *mAbs*, 2011, 3: 352–361
- 5 de Sousa-Pereira P, Woof J M. IgA: structure, function, and developability. *Antibodies*, 2019, 8: 57
- 6 Reily C, Stewart T J, Renfrow M B, et al. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 346–366
- 7 Woof J M, Russell M W. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*, 2011, 4: 590–597
- 8 Kaetzel C S. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol Rev*, 2005, 206: 83–99

- 9 Turula H, Wobus C E. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity. *Viruses*, 2018, 10: 237
- 10 Svehag S E, Chesebro B, Bloth B. Ultrastructure of gamma M immunoglobulin and alpha macroglobulin: electron-microscopic study. *Science*, 1967, 158: 933–936
- 11 Chesebro B, Bloth B, Svehag S E. The ultrastructure of normal and pathological IgM immunoglobulins. *J Exp Med*, 1968, 127: 399–410
- 12 Feinstein A, Munn E A. Conformation of the free and antigen-bound IgM antibody molecules. *Nature*, 1969, 224: 1307–1309
- 13 Müller R, Gräwert M A, Kern T, et al. High-resolution structures of the IgM Fc domains reveal principles of its hexamer formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 10183–10188
- 14 Hiramoto E, Tsutsumi A, Suzuki R, et al. The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein. *Sci Adv*, 2018, 4: eaau1199
- 15 Sharp T H, Boyle A L, Diebold C A, et al. Insights into IgM-mediated complement activation based on in situ structures of IgM-C1-C4b. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 11900–11905
- 16 Gold M R, Reth M G. Antigen receptor function in the context of the nanoscale organization of the B cell membrane. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 97–123
- 17 Harwood N E, Batista F D. Early events in B cell activation. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 185–210
- 18 Schamel W W A, Reth M. Monomeric and oligomeric complexes of the B cell antigen receptor. *Immunity*, 2000, 13: 5–14
- 19 Pierce S K, Liu W. The tipping points in the initiation of B cell signalling: how small changes make big differences. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 767–777
- 20 McHeyzer-Williams L J, McHeyzer-Williams M G. Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 487–513
- 21 Hombach J, Tsubata T, Leclercq L, et al. Molecular components of the B-cell antigen receptor complex of the IgM class. *Nature*, 1990, 343: 760–762
- 22 Su Q, Chen M, Shi Y, et al. Cryo-EM structure of the human IgM B cell receptor. *Science*, 2022, 377: 875–880
- 23 Ma X, Zhu Y, Dong D, et al. Cryo-EM structures of two human B cell receptor isotypes. *Science*, 2022, 377: 880–885
- 24 Dong Y, Pi X, Bartels-Burgahn F, et al. Structural principles of B cell antigen receptor assembly. *Nature*, 2022, 612: 156–161
- 25 Tolar P, Hanna J, Krueger P D, et al. The constant region of the membrane immunoglobulin mediates B cell-receptor clustering and signaling in response to membrane antigens. *Immunity*, 2009, 30: 44–55
- 26 Tolar P, Pierce S K. A conformation-induced oligomerization model for B cell receptor microclustering and signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 340: 155–169
- 27 Ketchum C, Miller H, Song W, et al. Ligand mobility regulates B cell receptor clustering and signaling activation. *Biophys J*, 2014, 106: 26–36
- 28 Li Y, Wang G, Li N, et al. Structural insights into immunoglobulin M. *Science*, 2020, 367: 1014–1017
- 29 Kumar N, Arthur C P, Ciferri C, et al. Structure of the human secretory immunoglobulin M core. *Structure*, 2021, 29: 564–571.e563
- 30 Chen Q, Menon R, Calder L J, et al. Cryomicroscopy reveals the structural basis for a flexible hinge motion in the immunoglobulin M pentamer. *Nat Commun*, 2022, 13: 6314
- 31 Dolder F. Occurrence, isolation and interchain bridges of natural 7-S immunoglobulin M in human serum. *Biochim Biophys Acta*, 1971, 236: 675–685
- 32 Eskeland T, Christensen T B. IgM molecules with and without J chain in serum and after purification, studied by ultra - centrifugation, electrophoresis, and electron microscopy. *Scand J Immunol*, 1975, 4: 217–228
- 33 Fillatreau S, Six A, Magadan S, et al. The astonishing diversity of Ig classes and B cell repertoires in teleost fish. *Front Immunol*, 2013, 4: 28
- 34 Lyu M, Malyutin A G, Stadtmueller B M. The structure of the teleost Immunoglobulin M core provides insights on polymeric antibody evolution, assembly, and function. *Nat Commun*, 2023, 14: 7583
- 35 Akula S, Hellman L. The appearance and diversification of receptors for IgM during vertebrate evolution. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 408: 1–23
- 36 Stadtmueller B M, Huey-Tubman K E, López C J, et al. The structure and dynamics of secretory component and its interactions with polymeric immunoglobulins. *eLife*, 2016, 5: e10640
- 37 Kubagawa H, Oka S, Kubagawa Y, et al. Identity of the elusive IgM Fc receptor (FcμR) in humans. *J Exp Med*, 2009, 206: 2779–2793
- 38 Shima H, Takatsu H, Fukuda S, et al. Identification of TOSO/FAIM3 as an Fc receptor for IgM. *Int Immunol*, 2010, 22: 149–156

- 39 Liu J, Wang Y, Xiong E, et al. Role of the IgM Fc receptor in immunity and tolerance. *Front Immunol*, 2019, 10: 529
- 40 Rochereau N, Michaud E, Waeckel L, et al. Essential role of TOSO/FAIM3 in intestinal IgM reverse transcytosis. *Cell Rep*, 2021, 37: 110006
- 41 Kubagawa H, Skopnik C M, Al-Qaisi K, et al. Differences between human and mouse IgM Fc receptor (Fc $\mu$ R). *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 7024
- 42 Li Y, Shen H, Zhang R, et al. Immunoglobulin M perception by Fc $\mu$ R. *Nature*, 2023, 615: 907–912
- 43 Ouchida R, Lu Q, Liu J, et al. Fc $\mu$ R interacts and cooperates with the B cell receptor to promote B cell survival. *J Immunol*, 2015, 194: 3096–3101
- 44 Nguyen T T T, Kläsener K, Zürn C, et al. The IgM receptor Fc $\mu$ R limits tonic BCR signaling by regulating expression of the IgM BCR. *Nat Immunol*, 2017, 18: 321–333
- 45 Chen Q, Menon R P, Masino L, et al. Structural basis for Fc receptor recognition of immunoglobulin M. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30: 1033–1039
- 46 Gebe J A, Kiener P A, Ring H Z, et al. Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21–q23, and cell binding characteristics of Sp $\alpha$ , a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins. *J Biol Chem*, 1997, 272: 6151–6158
- 47 Miyazaki T, Hirokami Y, Matsuhashi N, et al. Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily. *J Exp Med*, 1999, 189: 413–422
- 48 Gebe J A, Llewellyn M C, Hoggatt H, et al. Molecular cloning, genomic organization and cell-binding characteristics of mouse Sp $\alpha$ . *Immunology*, 2000, 99: 78–86
- 49 Sanjurjo L, Aran G, Roher N, et al. AIM/CD5L: a key protein in the control of immune homeostasis and inflammatory disease. *J Leukoc Biol*, 2015, 98: 173–184
- 50 Oliveira L, Silva M C, Gomes A P, et al. CD5L as a promising biological therapeutic for treating sepsis. *Nat Commun*, 2024, 15: 4119
- 51 Tissot J D, Sanchez J C, Vuadens F, et al. IgM are associated to Sp $\alpha$  (CD5 antigen-like). *Electrophoresis*, 2002, 23: 1203–1206
- 52 Oskam N, den Boer M A, Lukassen M V, et al. CD5L is a canonical component of circulatory IgM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120: e2311265120
- 53 Wang Y, Su C, Ji C, et al. CD5L associates with IgM via the J chain. *Nat Commun*, 2024, 15: 8397
- 54 Barfod L, Dalgaard M B, Pleman S T, et al. Evasion of immunity to *Plasmodium falciparum* malaria by IgM masking of protective IgG epitopes in infected erythrocyte surface-exposed PfEMP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12485–12490
- 55 Creasey A M, Staalsoe T, Raza A, et al. Nonspecific immunoglobulin M binding and chondroitin sulfate A binding are linked phenotypes of *Plasmodium falciparum* isolates implicated in malaria during pregnancy. *Infect Immun*, 2003, 71: 4767–4771
- 56 Crosnier C, Iqbal Z, Knuepfer E, et al. Binding of *Plasmodium falciparum* merozoite surface proteins DBLMSP and DBLMSP2 to human immunoglobulin M is conserved among broadly diverged sequence variants. *J Biol Chem*, 2016, 291: 14285–14299
- 57 Ji C, Shen H, Su C, et al. *Plasmodium falciparum* has evolved multiple mechanisms to hijack human immunoglobulin M. *Nat Commun*, 2023, 14: 2650
- 58 Akhouri R R, Goel S, Skoglund U. Cryo-electron microscopy of IgM-VAR2CSA complex reveals IgM inhibits binding of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A. *Nat Commun*, 2023, 14: 6391
- 59 Dourmashkin R R, Virella G, Parkhouse R M E. Electron microscopy of human and mouse myeloma serum IgA. *J Mol Biol*, 1971, 56: 207–208
- 60 Munn E A, Feinstein A, Munro A J. Electron microscope examination of free IgA molecules and of their complexes with antigen. *Nature*, 1971, 231: 527–529
- 61 Bloth B $\bar{}$ , Svehag S E. Further studies on the ultrastructure of dimeric IgA of human origin. *J Exp Med*, 1971, 133: 1035–1042
- 62 Herr A B, Ballister E R, Bjorkman P J. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human Fc $\alpha$ RI and its complex with IgA1-Fc. *Nature*, 2003, 423: 614–620
- 63 Ramsland P A, Willoughby N, Trist H M, et al. Structural basis for evasion of IgA immunity by *Staphylococcus aureus* revealed in the complex of SSL7 with Fc of human IgA1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 15051–15056
- 64 Almogren A, Furtado P B, Sun Z, et al. Purification, properties and extended solution structure of the complex formed between human immunoglobulin A1 and human serum albumin by scattering and ultracentrifugation. *J Mol Biol*, 2006, 356: 413–431
- 65 Bonner A, Furtado P B, Almogren A, et al. Implications of the near-planar solution structure of human myeloma dimeric IgA1 for mucosal immunity and IgA nephropathy. *J Immunol*, 2008, 180: 1008–1018
- 66 Bonner A, Almogren A, Furtado P B, et al. Location of secretory component on the Fc edge of dimeric IgA1 reveals insight into the role of



- secretory IgA1 in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*, 2009, 2: 74–84
- 67 Kumar N, Arthur C P, Ciferri C, et al. Structure of the secretory immunoglobulin A core. *Science*, 2020, 367: 1008–1014
- 68 Wang Y, Wang G, Li Y, et al. Structural insights into secretory immunoglobulin A and its interaction with a pneumococcal adhesin. *Cell Res*, 2020, 30: 602–609
- 69 Kumar Bharathkar S, Parker B W, Malyutin A G, et al. The structures of secretory and dimeric immunoglobulin A. *eLife*, 2020, 9: e56098
- 70 Herr A B. Secret(ory) revealed: the long-awaited structures of secretory IgA. *Cell Res*, 2020, 30: 558–559
- 71 Lewis M J, Pleass R J, Batten M R, et al. Structural requirements for the interaction of human IgA with the human polymeric Ig receptor. *J Immunol*, 2005, 175: 6694–6701
- 72 Liu Q, Stadtmueller B M. SIgA structures bound to *Streptococcus pyogenes* M4 and human CD89 provide insights into host-pathogen interactions. *Nat Commun*, 2023, 14: 6726
- 73 Su C, Wang Y, Yang X, et al. J chain dictates the recognition of IgA by FcRL4. *bioRxiv*, 2023, 2023.2012.2018.572144
- 74 Weiser J N, Ferreira D M, Paton J C. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16: 354–367
- 75 Bender M H, Weiser J N. The atypical amino-terminal LPNTG-containing domain of the pneumococcal human IgA1-specific protease is required for proper enzyme localization and function. *Mol Microbiol*, 2006, 61: 526–543
- 76 Janoff E N, Rubins J B, Fasching C, et al. Pneumococcal IgA1 protease subverts specific protection by human IgA1. *Mucosal Immunol*, 2014, 7: 249–256
- 77 Wang Z, Rahkola J, Redzic J S, et al. Mechanism and inhibition of *Streptococcus pneumoniae* IgA1 protease. *Nat Commun*, 2020, 11: 6063
- 78 Redzic J S, Rahkola J, Tran N, et al. A substrate-induced gating mechanism is conserved among Gram-positive IgA1 metalloproteases. *Commun Biol*, 2022, 5: 1190
- 79 Shon D J, Kuo A, Ferracane M J, et al. Classification, structural biology, and applications of mucin domain-targeting proteases. *Biochem J*, 2021, 478: 1585–1603
- 80 Xie X, Li J, Liu P, et al. Chimeric fusion between clostridium ramosum IgA protease and IgG Fc provides long-lasting clearance of IgA deposits in mouse models of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33: 918–935
- 81 Lu Q, Hitch T C A, Zhou J Y, et al. A host-adapted auxotrophic gut symbiont induces mucosal immunodeficiency. *Science*, 2024, 385: eadk2536
- 82 Hammerschmidt S, Talay S R, Brandtzaeg P, et al. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory Immunoglobulin A and secretory component. *Mol Microbiol*, 1997, 25: 1113–1124
- 83 Hammerschmidt S, Tillig M P, Wolff S, et al. Species-specific binding of human secretory component to SpsA protein of *Streptococcus pneumoniae* via a hexapeptide motif. *Mol Microbiol*, 2000, 36: 726–736
- 84 Zhang J R, Mostov K E, Lamm M E, et al. The polymeric immunoglobulin receptor translocates *Pneumococci* across human nasopharyngeal epithelial cells. *Cell*, 2000, 102: 827–837
- 85 Lu L, Lamm M E, Li H, et al. The human polymeric immunoglobulin receptor binds to *Streptococcus pneumoniae* via domains 3 and 4. *J Biol Chem*, 2003, 278: 48178–48187
- 86 Elm C, Braathen R, Bergmann S, et al. Ectodomains 3 and 4 of human polymeric immunoglobulin receptor (hpIgR) mediate invasion of *Streptococcus pneumoniae* into the epithelium. *J Biol Chem*, 2004, 279: 6296–6304
- 87 Luo R, Mann B, Lewis W S, et al. Solution structure of choline binding protein A, the major adhesin of *Streptococcus pneumoniae*. *EMBO J*, 2005, 24: 34–43
- 88 Graille M, Stura E A, Corper A L, et al. Crystal structure of a *Staphylococcus aureus* protein A domain complexed with the Fab fragment of a human IgM antibody: structural basis for recognition of B-cell receptors and superantigen activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 5399–5404
- 89 Derrick J P, Wigley D B. Crystal structure of a streptococcal protein G domain bound to an Fab fragment. *Nature*, 1992, 359: 752–754
- 90 Graille M, Stura E A, Housden N G, et al. Complex between *Peptostreptococcus magnus* protein L and a human antibody reveals structural convergence in the interaction modes of Fab binding proteins. *Structure*, 2001, 9: 679–687
- 91 Smith R I F, Morrison S L. Recombinant polymeric IgG: an approach to engineering more potent antibodies. *Biotechnology (N Y)*, 1994, 12: 683–688
- 92 Smith R I, Coloma M J, Morrison S L. Addition of a mu-tailpiece to IgG results in polymeric antibodies with enhanced effector functions including complement-mediated cytolysis by IgG4. *J Immunol*, 1995, 154: 2226–2236

- 93 Spirig R, Campbell I K, Koernig S, et al. rIgG1 fc hexamer inhibits antibody-mediated autoimmune disease via effects on complement and FcγRs. *J Immunol*, 2018, 200: 2542–2553
- 94 Mao C, Near R, Shibad V, et al. An IgA mimicry of IgG that binds polymeric immunoglobulin receptor for mucosa transcytosis. *Antibody Ther*, 2020, 3: 157–162

## Recent advances in molecular understanding of IgM and IgA

WANG YuXin<sup>1\*</sup>, LI YaXin<sup>2\*</sup> & XIAO JunYu<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Gene Function and Modulation Research, School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

<sup>2</sup>State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, National Center for Respiratory Medicine, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China

<sup>3</sup>Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Beijing 100871, China

\* Corresponding authors, E-mail: [wangyx\\_ge@pku.edu.cn](mailto:wangyx_ge@pku.edu.cn); [li\\_yaxin@gzlab.ac.cn](mailto:li_yaxin@gzlab.ac.cn); [junyuxiao@pku.edu.cn](mailto:junyuxiao@pku.edu.cn)

Immunoglobulins (Igs) play a vital role in the immune system and are categorized into five major classes: IgM, IgD, IgG, IgE, and IgA. IgM is the first antibody produced in response to pathogen invasion, while IgA is predominantly found on mucosal surfaces. Both IgM and IgA are critical for immune defense in their polymeric forms; however, the mechanisms underlying their assembly and functionality remain poorly understood. Recent advancements in cryo-electron microscopy have enabled the determination of high-resolution structures of both IgM and IgA, providing new insights into their assembly processes, receptor binding characteristics, and molecular interactions with pathogen proteins. These discoveries enhance our understanding of the complex roles these antibodies play in immune responses.

**IgM, IgA, mucosal immunity, structural biology, receptor recognition, pathogen effector**

doi: [10.1360/SSV-2024-0287](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0287)