

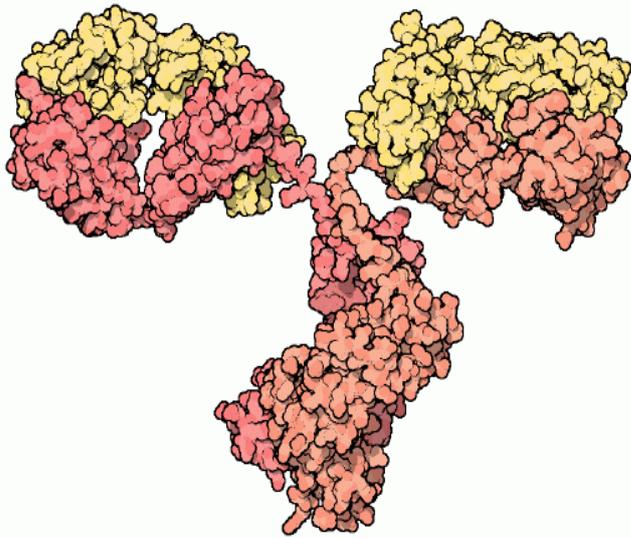
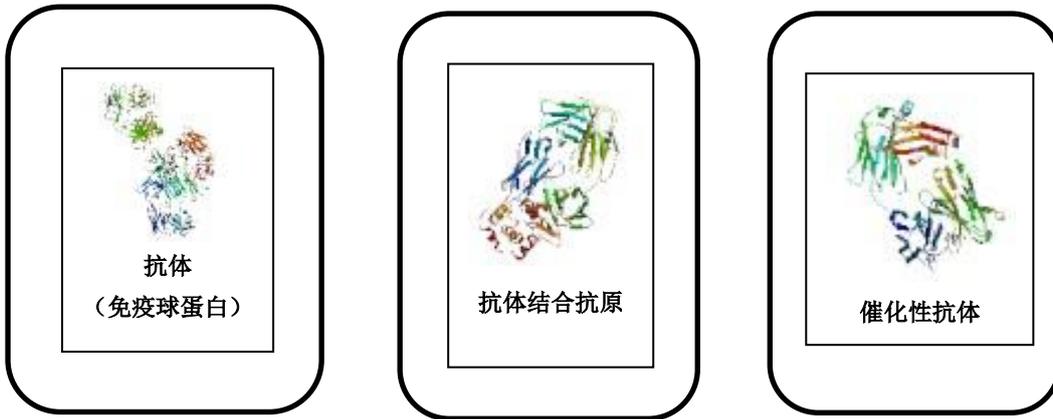
抗体

September 2001 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：郭现坤（农科院蔬菜所）

关键词：免疫球蛋白 免疫系统 Fab 片段 Fc 片段 催化抗体 分子识别

讨论的结构



分子监视者

抗体是我们的分子监管者，守护着我们免受病毒，细菌以及其它不受欢迎的病原菌的入侵。抗体在我们的血液中循环，巡视着每一处他们所到之处。当他们发现有不熟悉的外来物时，就紧紧的吸附在这些外来物的表面。至于病毒，如发表在上月的分子月刊中的鼻病毒或者脊髓灰质炎病毒，相关抗体的外壳蛋白也许就可以足够阻止它们的侵染。然而，单独的抗体却并不可以阻止细菌的入侵。当细菌结合在细菌表明的时候，它们会作为一种标记，来提醒免疫系统中其它的强有力的防御机制发挥功能。

有效控制

抗体以及免疫系统中其它的分子，形态各异。典型的来讲，它们是由几个在其末端带有结合位点的灵活的臂所组成。这完美的阐释了：由于以前抗体提前并不知道它们所抗争的入侵者，所以随时调整它们的构象的变化。这种灵活的臂允许结合位点相互协作，在不同的构象下，用其双臂截留住靶标物质。在此显示的抗体有两个结合位点——在两个臂的顶端的左右侧各有一个结合位点。注意较细的灵活的链，这些链把这些臂与底部的中心区域相连接。

一些抗体具有更长的灵活的连接点，把其臂连接起来。当发现其吸附在其它表面的时候，就允许抗体分子的臂有更大的活动范围。其它抗体具有四个或者十个结合位点，所以每一次的接触强度可能会变弱，但是依然可以使整个抗体分子紧密的结合起来。

充分的力量

你的血液中含有至少100,000,000种不同类型的抗体。每种不同类型的抗体都可以结合不同的靶标分子。值得注意的是，所有这些抗体都是在病毒或者细菌入侵前产生的。当病毒或者细菌入侵你的身体的时候，你不必再制造一种特殊的抗体。相反，你所有的抗体都是先前制造好的，随时恭候病毒或者细菌的入侵。有很多不同类型的看抗体来

抵御侵染。

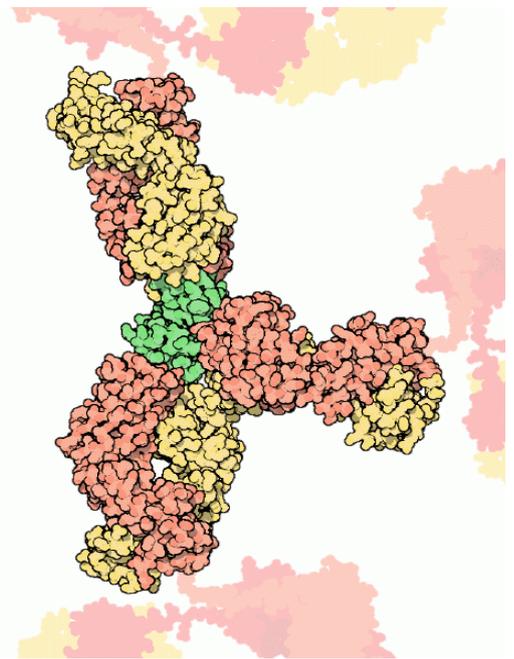
这种数量惊人的抗体的集聚是由创造抗体的血细胞中淋巴球中基因的再结合所制造的。基于其和抗体基因的再结合的不同，每个淋巴球制造不同类型的抗体。当抗体遇到病毒或者细菌时，相应的淋巴球会快速扩增，用来抵御入侵者因子的特殊抗体会随着血液不断循环流动。淋巴球也可以对其制造的抗体做适当的调整，从而使抗体更加紧密更加特异的结合在一起。

抗体结构

抗体是由四条链所组成的——两条长的重链和两条短的轻链。特意的结合位点位于两条臂的末端，在轻链和重链之间形成的口袋中。结合位点是由由不同长度和不同氨基酸及不同组成的蛋白链中数个环状结构所组成。这些超变量的环的不同形成了不同抗体中很多类型的口袋， 每种抗体与特异的靶标相结合。抗体的其余部分——臂的其余部分和连接两个臂的大部分的不变区域在结构上是相对一致的，从而当抗体与免疫系统中的其它部分相接处的时候提供一个便捷的把手。

来自不同层面的抵御

当血液中发现有外来分子时，很多不同的抗体可以与它结合在一起，从不同的层面进行抵御。下面展示的是三种不同与溶菌酶【中央部分绿色区域】结合的抗体。每个晶体结构只包括抗体的一条臂，这条臂是从抗体上分离下来用于研究的。从图示的不同的边缘展示了抗体的其它部分。值得注意的是，抗体可以从不同的位点中辨别出溶菌酶分子。

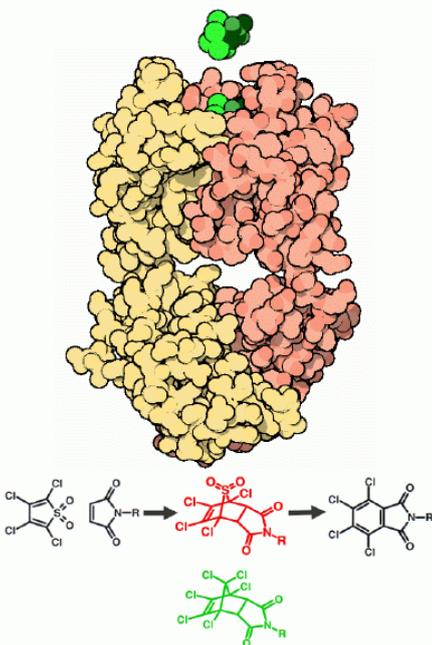


抗体的结构

抗体由 4 条链组成，2 个长的重链（红色和橙色）和 2 个短的轻链（黄色）。特异性结合位点位于 2 条臂的前端，在重链及轻链之间形成的一个口袋中。该结合位点由具不同的长度和氨基酸组成的蛋白链中的几个环组成。这些“超变环”存在的差异在不同的抗体中形成许多类型的口袋， 而每一个抗体都特异性地结合到不同的目标。抗体的其余部分（臂的其余部分和将两个臂连在一起的大的恒定结构域）是相对统一的结构，这就为抗体与免疫系统其余部分的交互作用提供了一个方便的把手。

催化抗体

研究人员聪明地运用令人难以置信的免疫系统功能的多样性设计出了新的酶。酶是通过一个难度较大的化学变化使分子变得更加容易从而发挥作用的。例如，看看在插图底部的 Diels-Alder 反应（即双烯加成反应）。左边的两个分子聚集在一起，在红色的中心处形成一个不稳定的中间体。随后，如右侧所示，中间体分开，释放出二氧化硫并形成所需产物。酶是通过稳定中间体，并使整个反应路径变得顺畅从而发挥作用的。



为了使抗体转变为酶，我们需要利用类似的方式找到一个能够稳定中间体过渡状态的抗体。研究人员通过找到可以结合于模拟的过渡态分子的抗体已经做到了这一点，如图绿色部分显示的物体。这些抗体-酶被称为催化抗体。PDB 条目 1c1e 所示的催化抗体进行如图所示的 Diels-Alder 加成反应。这是有显著意义的，因为任何天然酶都不能完成这种类型的反应。PDB 还包含完成许多其他断裂反应和缩合反应，包括任何其他方式都不可能完成的反应的抗体。

参考文献：

1. David R. Davies & Susan Chacko (1993): Antibody Structure. *Accounts of Chemical Research* **26**, pp. 421-427.
2. Life, Death and the Immune System, a special issue of *Scientific American*, September 1993.
3. David R. Davies, Eduardo A. Padlan & Steven Sheriff (1990): Antibody- Antigen Complexes. *Annual Review of Biochemistry* **59**, pp. 439-473.

