

广泛中和性抗体

February 2014 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：王巧（北京畜牧兽医研究所）

关键词：人类免疫缺陷病毒疫苗，流感疫苗，呼吸道合包病毒疫苗

引言：许多病毒，比如流感病毒和 HIV 病毒，几经演变已经可以逃避我们的免疫系统。免疫系统可以检测出外来分子，但是许多病毒采用多种办法隐藏自己的特有成分并伪装成为机体正常分子。比如病毒表面的糖蛋白在感染细胞中合成，他们用相同的糖链修饰，被以人类蛋白外衣便可以获得有效地伪装。病毒蛋白的功能位点隐藏在这些糖分的周围，抗体就很难发现它们。另外，这些病毒有容易出错的复制机制，使得病毒蛋白具有极其巨大的多样性。不幸的是，免疫系统一旦发现感染性病毒，其他病毒便会立即发生变异。

免疫系统的抵抗

免疫系统的抗体通常分布在病毒表面易于接近的环链上，具有很强的序列和构象可变性。导致这些病毒可以迅速的躲避这些抗体，并且抗体主要攻击不必要的部分功能蛋白。然而，令人惊奇的是，经过几年的感染之后，有些人产生了广泛中和性抗体，之所以称为广泛性，是因为它能攻击多种病毒株；之所以称为中和性，是因为它攻击的是病毒的关键功能位点。但是，不幸的是，这些抗体往往产生很晚，而且不能提供有效地保护。

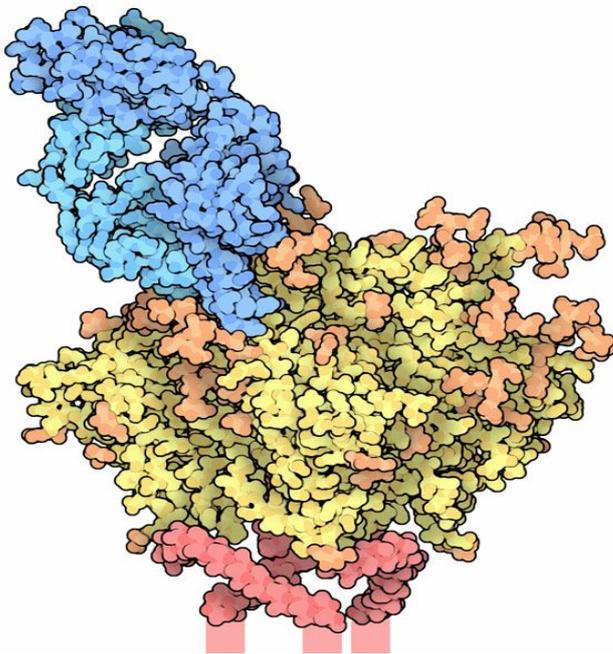


图 1 广泛中和性抗体

攻击 HIV

研究人员正在研究这种广泛中和性抗体，并且努力开发一种可以迅速产生这种抗体的疫苗。他们可以识别不寻常的目标，因此它们是不寻常的抗体。

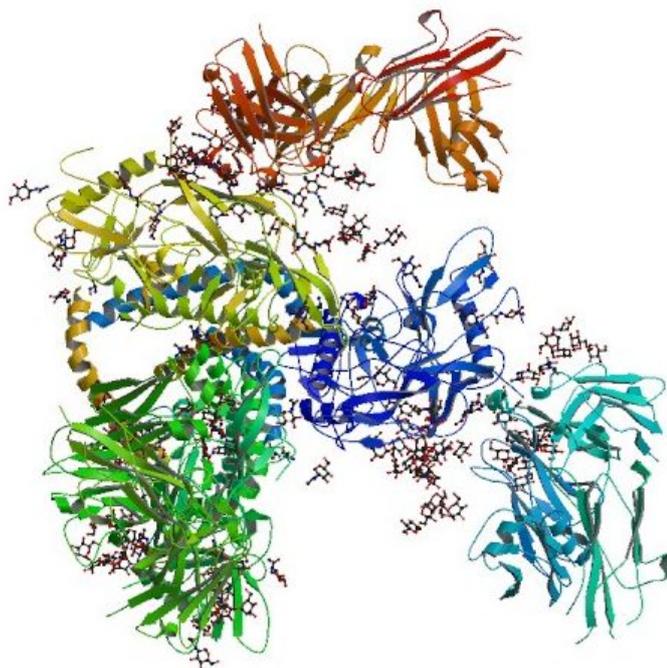


图2 4noc

如2图所示，这个抗体的结构包括一条 Fab 臂（蓝色）和 HIV 包膜糖蛋白的外侧部分（黄色，红色和橙色的糖链）。这些抗体通常有一个很长的环状延伸，形状就行是手指穿过糖链的涂层进入病毒糖蛋白的保守区域。其余蛋白也有许多基因突变以此细化与外周蛋白和糖基的反应。

攻击流感病毒

流感病毒的广泛中和性抗体也针对保守的功能位点，攻击病毒蛋白血凝素上的易感部位。顶部的一个用了和 HIV 结合抗体相同的办法，用一个环延伸至受体结合位点。底部的两个攻击血凝素的另一个保守功能区：这种机制涉及了膜融合。这三种抗体的结构如图3，图4，图5所示。

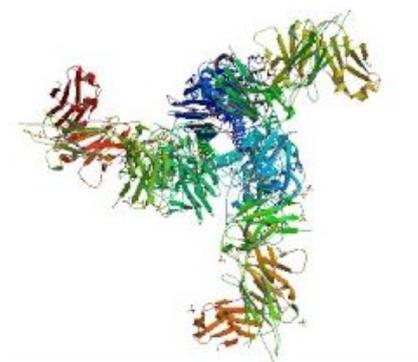


图3 3sm5

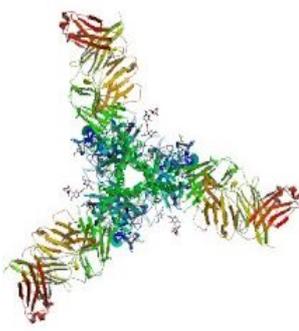


图4 4fqj

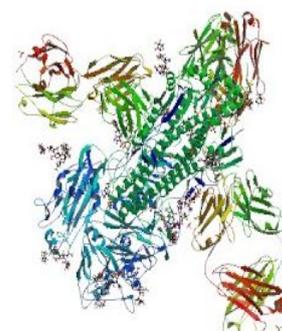


图5 3sdy

结构的探讨

这项研究的目的是想要找到一种可以刺激产生广泛中和性抗体的疫苗从而使机体免受感染，值得注意的是，这种基于结构的疫苗的研制是在呼吸道合胞病毒（RSV）上实现的。这项工作始于一个特别有效的抗体中和病毒融合糖蛋白的受体结合位点的结构的研究。如图6所示。基于这种结构，研究人员设计了一种可溶性的糖蛋白以适应作为抗体结合形式的不同形状。这需要大量的突变，如图7。用这种工程蛋白免疫小鼠和猕猴，他们将获得针对这种病毒的免疫。

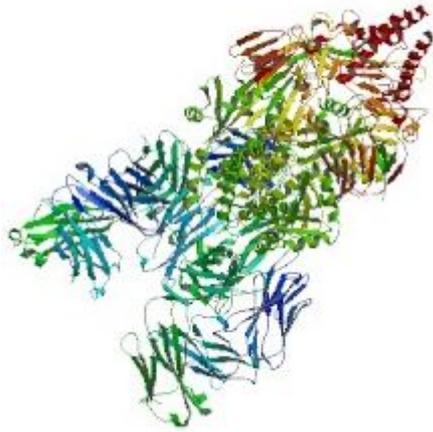


图6 4jhu

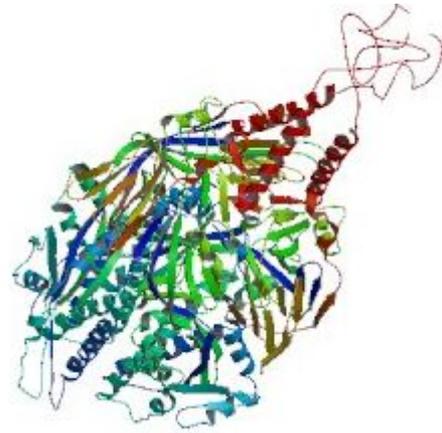


图7 4mmv