

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

小艾课堂：神通广大的B细胞与抗体的七千二百万变

abcam abcam 1月11日



[↑点击关注](#) Abcam 助您尽快实现研究使命



Abcam
小艾说

各位抗体大咖，你们在运用丰富多样的抗体进行科学探索时候，有没有想过为什么有些靶点可以找到优质的抗体，而其他一些却很难制作抗体？即使有商用抗体，却很难做出理想的结果呢？

小艾将分几次探讨抗体生成机制及解决之道。



此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

☒ 咱们来划下重点：

抗原千千万，但B细胞产生的抗体似乎能应对各种各样的抗原。**那么问题来了：B细胞是如何做到这样神通广大的呢？**



抗原千千万，但B细胞产生的抗体似乎能应对各种各样的抗原。B细胞是如何做到这样神通广大的呢？实际上，B细胞在发育过程中进行**V(D)J重排**来产生编码百万种抗体的细胞；在被抗原激活后，B细胞又会通过**体细胞超突变**来进行亲和力成熟；在需要的时候，B细胞还可以通过**免疫种型转换**来产生抗原结合位点相同的不同种类抗体。正是因为有了这些机制，抗体才能无惧挑战，面对各种抗原。

忘记免疫学课程内容啦？别急，小艾三分钟帮您搞定这些概念。



“ 基因编码的迷思

大千世界，无奇(划掉)抗原不有。而人体内却包含对抗这千千万万种抗原的抗体。小艾曾经一直非常疑惑，不是说好的一个基因编码一个蛋白吗？难道人体中也存在着这么多的基因来编码抗体？

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。



(图片来源[此处](#))

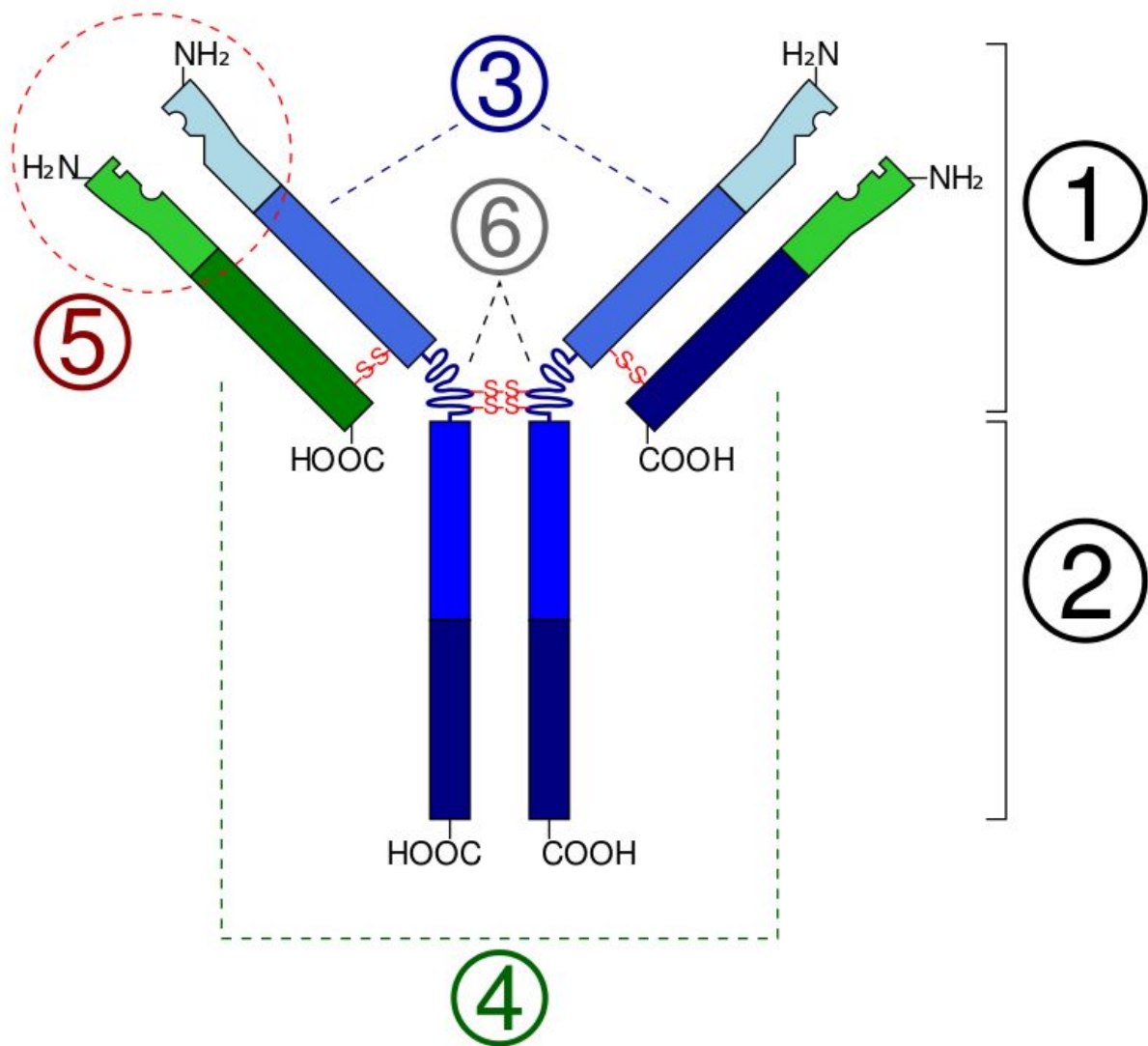
直到小艾学了免疫学才知道，原来正是抗体的生成的理论挑战了一个基因编码一个蛋白的观念。发现抗体生成机制的利川根进(Tonegawa Susumu)正是因为“发现抗体多样性的遗传学原理”于1987年荣获诺奖。👏👏👏



(图片来源[此处](#))

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

从下面这张图中可以看到，一个抗体可以分成**轻链**和**重链**2个部分。其中重链由1个可变区(VH)以及3个恒定区(CH1、CH2和CH3)组成，而轻链由1个可变区(VL)和1个恒定区(CL)组成。



- ①抗原结合区(Fab);
- ②抗原结晶区(Fc);
- ③重链(蓝色);
- ④轻链(绿色);
- ⑤抗原结合点;
- ⑥枢纽区。

(图片来源[此处](#))

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。



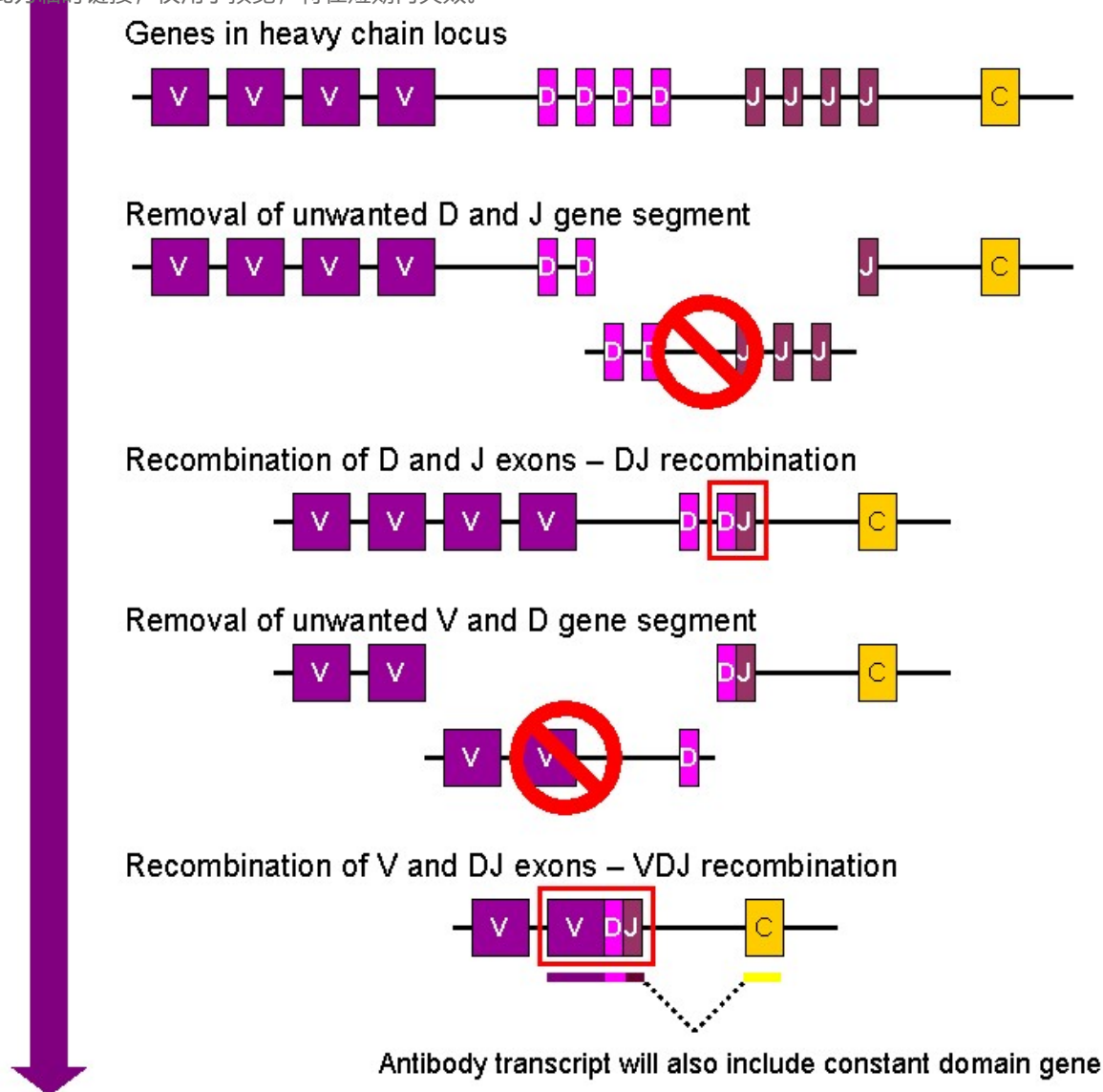
闭眼抽样的可变区

可变区，顾名思义，是抗体中可以产生变化的区域。正是可变区的多样性产生了抗体的多样性。

可变区是由若干个基因片段(亚基因)所编码的，这些片断分别被称为**可变段(V)、多样段(D)以及连接段(J)**。其中**重链的可变区包括了VDJ三个部分，轻链的可变区只包含VJ两个部分。**

在发育早期，骨髓中正在发育的B细胞有数十个不同的V、D、J基因片段拷贝，这些B细胞会随机在V、D、J中各选一个片段(轻链中没有D)并将它们连接起来。这样，理论上就可以得到几十万种甚至上百万种抗体了。这一过程就叫做**V(D)J重排**。

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。



▲ V(D)J基因片段会发生重排，随机选择V、D、J基因片段各一个

(图片来源[此处](#))

“ 仍不安分的可变区

V(D)J重排可以为B细胞带来百万量级的可能性，然而这还不够，B细胞还会通过**体细胞超突变**来增加抗体的多样性。当B细胞在成熟后被抗原激活时会快速增殖，并同时在可变区发生高概率的点突变。这样就可以产生更大的抗体库了。

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

这些点突变会随机影响抗体的亲和性，有些细胞产生的抗体亲和性提高，于是会得到更强的免疫信号从而保留下来；有些细胞抗体的亲和性减弱，于是得到较少的免疫信号逐渐凋亡。这一过程也就是**抗体亲和力成熟**的过程，B细胞亲和力的成熟还需要辅助T细胞的帮助。

“ 并不死板的恒定区

可变区会产生多种多样的变化，恒定区虽然相对固定，但也不是一成不变的。在B细胞活化之前，细胞所合成的免疫球蛋白主要是结合在膜上的Ig M和Ig D。而在B细胞活化之后，编码抗体的基因会进行修剪，从而将膜型的Ig M和Ig D改变成分泌型的Ig A、Ig E或Ig G。

这一过程只会改变重链的恒定区而不会改变重链和轻链的可变区，这种修剪方式叫做**免疫种型转换**。种型转换的存在让B细胞可以从容应对，根据需要产生不同效用的抗体。

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

▲ sanjiao免疫种型转换过程中可变区不变，而恒定区被修剪
(图片来源[此处](#))

此为临时链接，仅用于预览，将在短期内失效。

要说自然界也真是奇妙，面对数不清抗原，抗体竟然用简简单单的排列组合就全部搞定了。虽然理论上抗体形成机制非常完备，但显然在生活中、试验中我们也会碰到抗体面对某些复杂表位束手无策或是亲和力不足的情况。

这又是为什么呢？等到下次小艾再和您一起探讨这个问题吧~

识别二维码，关注我们

