

# 關於

---

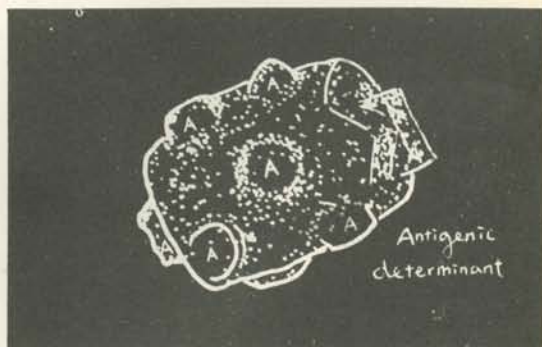
# 抗體 的形成

李孟達

很早以前，人們就已經曉得，假如有了人得了某些傳染病而倖免於死的話，那麼就再不會得到此種疾病了。根據歷史上的記載，二千多年以前，當雅典鼠疫（plague）大流行時，他們就能夠利用那些患過鼠疫而倖存的人去看護病人，因為他們曉得這些人已對鼠疫具有免疫力。爲什麼呢？人們於是推想，這可能是人體內發展一種防衛機構足以抵抗病原菌的侵害，人得病後，即產生一種因素（factor）這種因素能夠保護身體不受此病的再侵犯。由於這方面的研究，導至細菌學及流行病學的急速發展。直至1890年，Emil Von Behring和Shibasuro Kitasato 在德國的Koch Institute的研究，他們將已經得到破傷風（Tetanus）的動物的血清（Serum）注射到另外一隻動物體內，發現到這隻動物對破傷風也具有免疫能力，這能使身體具有免疫力的因素是存在於血清中的某種蛋白質，他們稱之爲抗體（antibody）。

當然在早期的研究，並沒有詳細告訴我們，到底抗體怎樣作用，抗體的構造怎麼樣，以及抗體怎樣被合成？我們僅知所謂免疫（Immunity）是指體內的一組精細的反應機構以抵抗由外侵入的微生物（Invading microorganism）以及異於自體的組織（foreign tissue）。例如，當細菌侵入體內後，刺激體內的特種細胞產生抗體，抗體能夠結合這些細菌，一方面防止它的繼續繁殖，一方面可便於體內白血球或吞噬細胞的吞噬作用（phagocytosis）。這些能夠促使細胞產生抗體的東西稱之爲抗原（Antigen）。

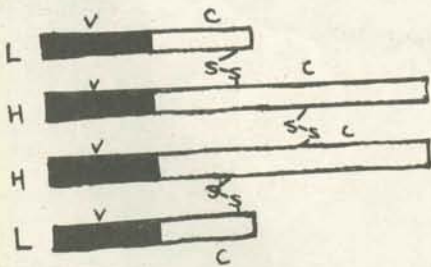
所有的抗原必是個大分子（macromolecule）或是由大分子所構成的，如細菌。所以蛋白質是很好的抗原，另外如多醣類（polysaccharide），核酸（Nucleic acid）亦可做爲抗原。小分子（micromolecule）不能引發抗體的形成，但如果有大分子的幫助，它也會具有抗原性（Antigenicity）的。我們稱這爲輔抗原（Hapten）。這奇妙的免疫防衛系統，就基於生物體能夠辨認出那些是異於體內成份構造的大分子，那些是自體的，對於外侵者，就產生抗體以對抗它。如果能夠知道這辨認系統的詳細情形，或許就能夠瞭解到抗體合成的機序了。並非大分子的全部表面均具有抗原性的，它是存在於表面的某些個特別位置，有其特定的化學構造，而且是異於體內成份構造的。稱之爲抗原決定體（Antigenic determinant）。



抗體抗原間的關係是互補的（Complementary）。Paul Ehrlich稱之爲鑰和鎖的關係（Key and lock relation），所以假如抗原的構造不同，那麼

對它所形成的抗體亦不同，那麼對A抗原所形成的抗體，就不會對B抗原作用，這就是說抗體抗原間的關係具有其專一性 ( Specificity )。可以解釋到何以得過麻疹 ( measles ) 後只能對麻疹具有免疫，而對其他疾病，像天花，鼠疫等不具有免疫力。但假如抗原的構造非常相似，那麼對其中之某一抗原所形成之抗體，也可對其他抗原作用，相似程序愈接近，那麼作用就愈深，這稱之為橫過反應 ( Cross reaction )。那麼抗原是如何引起抗體的合成，又怎樣具有其專一性呢？

我們知道 抗體 是一種蛋白質。蛋白質的構造是為我們所熟悉的，它是由氨基酸 ( Amino acid ) 排列形成多肽 ( polypeptide )，這樣尚是直線的形狀是為蛋白質的第一度構造 ( primary structure )。此線狀結構再由氫鍵及s-s鍵作用彎曲摺疊成第二度構造 ( secondary structure )。一條或多條的多肽再集合纏繞成幾乎是球狀的第三度構造 ( tertiary structure )，最後再由一個或多個球狀構造集成所謂第四度構造 ( quaternary structure )。抗體依其性質可分 rG、rM、rA、rD、rE 等，就 r-G 來說，均是由四條多肽所構成的，二條含氨基酸較多，分子量較大，叫重鏈 ( heavy chain )，另二條分子量較小叫輕鏈 ( light chain )，各鏈間是由 S-S 鍵所連接的。根據研究的結果，抗體的專一性，亦即和抗原結合的地方是整個蛋白的N端 ( N-terminal )，約佔 $\frac{1}{3}$ 的部份，由輕鏈和重鏈共同作用，所以每個抗體有二個和抗原反應的結合位。我們可將抗體分成二部份，固定部份 ( Constant part )，所有 rG 均有相當構造，及變異部份 ( Variable Part )，每個抗體均不同。



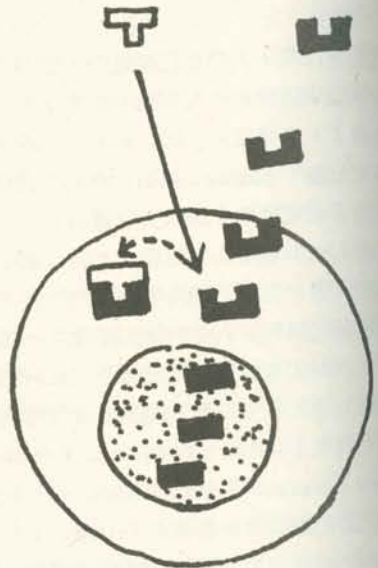
L:light chain

V:variable part

H:heavy chain

C:constant part

這樣我們可以有二個假設。假如抗體的氨基酸排列次序均相同，它們的相異性只在於所形成的立體構造的不同。Pauling 等人就此提出的 Instructive theory。根據他們的觀點，抗原模式 ( Antigen template ) 直接決定出抗體的構造，當抗原進入細胞內，刺激細胞內的基因 ( gene ) 製造抗體，抗體未行摺疊 ( folding ) 前的構造均相同，做出後，再依每種抗原的模式行摺疊 ( folding ) 才引起抗體的多樣性及其專一性。我們可以想像到這樣製造抗體的基因有一種，抗原必須進到細胞內蛋白質的合成位置 ( biosynthetic site )，指引 ( instruct ) 抗體的合成，決定出它的構造。



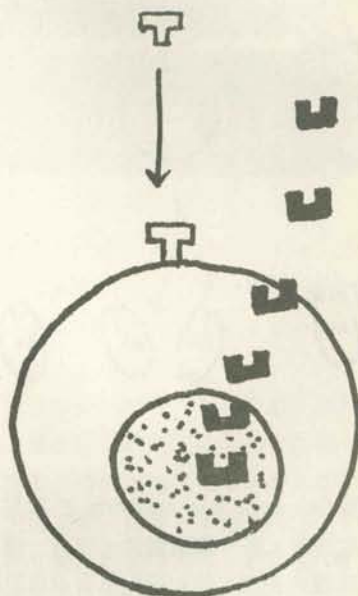
不過到現在，許多實驗觀察，這理論已難以成立。假如用某些方法使蛋白質變性 ( denatured )，亦即使它失去第二度，第三度構造，然後在無抗原存在下，再讓它行摺疊 ( folding )，它們和原抗原還是具有結合能力的，它的專一性還存在。這證明出抗體的做成並不須以抗原為模式，蛋白質能自行摺疊 ( folding )，其所做成的立體構造的不同，是基於其內在氨基酸的不同的緣故。而且，假如依此理論，抗原必須存在於抗體形成細胞內才能行之。但應用含放射性同位素 ( Radioisotope ) 的抗原注射入動物體內，然後用自動放射線照像術 ( Autoradiograph ) 檢查結果，這些抗體形成細胞內並無抗原存在，抗原皆存在於與抗體形成無關的吞噬細胞 ( macrophage ) 內。並且現在抗體構造

的決定出，也發現每種抗體的氨基酸排列次序均有所不同。

在最早期，Paul Ehrlich就首先提出他的Ehrlich's selectic theory。他說，細胞表面被蓋著許多種抗體樣的接受體 (Antibody-like receptor)，當抗原進入後，就選擇的和一個適合的接受體結合，於是就刺激細胞產生大量的此種抗體和抗原作用。



選擇的 (selectively) 使其特定的基因合成特定的抗體。這就是 instructive theory。

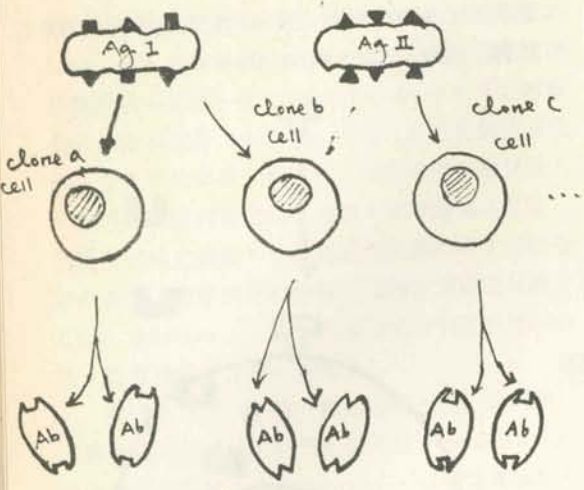


既然有許多抗體，而每種抗體氨基酸次序都不一樣。那麼是否每個抗體產生細胞均有能力產生這許多抗體呢？許多實驗的結果，如用免疫螢光法 (immunofluorescence)，或分離出單一細胞觀察，等等，顯示出一個細胞只有一類的抗體產生。另外，我們觀察到一種腫瘤叫多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)。這是一種抗體產生細胞的畸形增殖所致。這種病人我們可以在他們的血中找到許多抗體蛋白，這些抗體蛋白均是純一性的 (Homogenous)。我們推想到，體內有許多種抗體產生細胞，而每一種細胞只產生一類的抗體，而此疾病是由於其中某一種細胞不正常增殖所致。我們可得到結論，One Cell one immunoglobulin。

後來Karl Landsteiner利用許多合成的有機物，加以適當的修飾 (modifying) 當作抗原。發現抗體可在衆多抗原中，辨認出其構造形狀的不同，而和特定的抗原結合。動物體內所能夠產生的抗體是相當多種的而且幾乎是無限的 (limitless)，Ehrlich 的理論碰到了困難，是否可能那麼多的接受體 (Receptor) 存於細胞表面呢？

我們考慮到另外一種可能，每種抗體的氨基酸排列次序不同，抗體怎樣被引出呢？當抗原進入體內，可能以某種機序作用在基因，促發細胞合成特定的m-RNA，再合成抗體蛋白。這樣在體內，可能就含有許多合成抗體的基因，抗原的信號(signal)

1950年，Sir Macfarlane Burnet 提出clonal selective theory。體內抗體系統 (antibody forming system) 由許多類群 (population) 的細胞所構成，每一類群細胞只能產生一種特定的抗體，抗原選擇其特定的類群細胞產生抗體，而且促使這類細胞分裂，於是大量的抗體製造出去和抗原作用。打個比方說，就像成衣店賣成衣一樣，店裏有各種號數的衣服，顧客來了，選擇合身的號數買了它，當那一號數的衣銷路最多，製造更多此數的衣服。這是到目前為止，比較爲人所接受的說法。



抗體蛋白  
遞下來：  
假如  
下來，其  
的呢？  
，細胞  
新組合  
有了不  
的基因  
漸被淘  
刺激下  
來後，  
c  
受的理  
1.

根據 One cell one antibody 的觀點，我們並不能肯定的說，在一個細胞內，含有一種或者是全部製造抗體的基因。假如細胞包含全部製造抗體的基因，那麼它就有潛能製造所有的抗體，那麼為何只有一種抗體被製造出呢？這些抗體產生細胞來自同一芽細胞 (germ cell)，這樣的推想可能是合理的。當細胞分化的過程中，許多基因的潛能被壓抑下去，只有一種基因的功能被表現出。就如同肝細胞製造白蛋白 (albumin)，肌細胞只製造肌蛋白 (myosin) 而已。雖然每種細胞被限制只產生一種抗體，但所有抗體產生細胞所含有的基因均是相同的。因為抗體的產生和細菌的適應 (adaptive enzyme) 製造很類似，所以有人就企圖以 Operon 去解釋它。體內本來就有少量的抗體存在，這些抗體當做 repressor，抗原就和這些抗體結合，於是 derepressing，其特定的基因活動起來，特定的抗體產生。然而據現在所知，抗原的種類約有 100 萬之多，亦即體內所能做成的抗體有 100 萬種，假如細胞包含有這許多基因，就佔胞內全部基因量的 15%，幾乎是不可能的多。而且我們知道，就 rG 抗體來說分成二個部份，constant region 每種抗體均相同，Variable region 才是不同的所在。Dreger 和 Bennett 於是認為，細胞內包含一個控制 Constant part 的基因稱為 C-gene 以及為數眾多的控制 Variable part 的基因稱為 V-gene，當細胞成熟了要產生抗體了，許多 V-gene 中的一個，就積合 (integrate) 到 C-gene，成整個基因，產生整個

2.  
3.  
4.  
一才  
? 括  
不過  
一天  
生命