
DNA柔性成就合格“抗体士兵”

作者：writer 来源：科学网

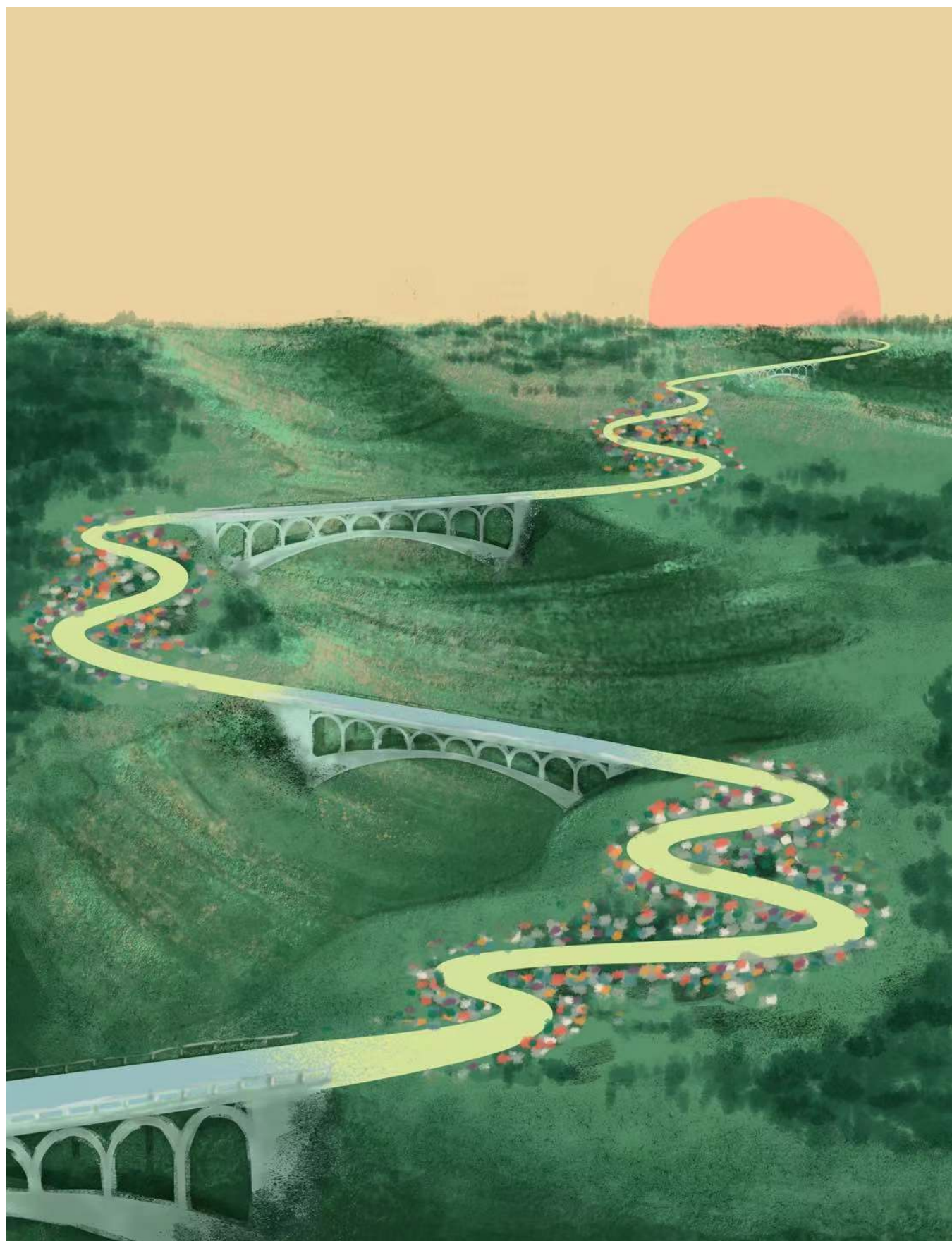
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22939.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

DNA柔性成就合格“抗体士兵”。

人类赖以生存的环境中潜伏着无数病原体，而抗体是人体免疫系统对抗外界病原体入侵的分子士兵。这些分子士兵由B淋巴细胞分泌的免疫球蛋白构成，当病原体入侵我们的免疫系统时，淋巴细胞通过基因突变等方式，利用DNA编码多种多样的抗体分子，以万变应万变，针对性地产生能够结合入侵病原体的抗体分子，这个过程被称为抗体亲和力成熟。

4月24日，国际学术期刊《细胞》在线发表中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)孟飞龙研究组和上海交通大学医学院上海市免疫学研究所叶菱秀研究组的合作研究论文。研究团队发现抗体基因DNA的特殊力学性能，其柔性决定了抗体亲和力成熟过程中的基因突变效率。



DNA链条上，有的地方笔直如桥梁，有的地方蜿蜒如小路。受访者供图

抗体分子在分子水平上看呈字母‘Y’型，像两臂举着武器的人。孟飞龙介绍说，其最顶端的氨基酸是识别病原体的‘武器’，而下方‘身体’部分的氨基酸则负责维持抗体结构的稳定和信息传递。不同的抗体分子拥有大致相同的‘身体’，但它们顶部的‘武器’却千差万别。

1981年，美国免疫学家大卫·巴尔的摩等人发现，在抗体亲和力成熟过程中，基因突变倾向于发生在编码识别病原体的武器区域。在一百纳米的范围内，基因突变为何具有偏好性，却一直是分子免疫学家苦苦追寻的问题。

在人体免疫系统中，B淋巴细胞是制造抗体士兵的工厂。它可以解读抗体基因遗传信息，并将其加工为一个合格的士兵。胞苷脱氨酶AID是B细胞工厂流水线上的魔鬼教练，它可以在抗体基因上制造基因突变，从而打造不同的抗体士兵。在抗体士兵的武器区域产生突变，可以产生拥有不同武器的士兵。但如果在抗体士兵的身体部位产生突变，则可能产生不合格的士兵。

为什么在抗体基因上武器区域更容易发生突变，而身体区域的突变相对较少。

孟飞龙和叶菱秀团队利用分子细胞科学卓越创新中心动物实验技术平台、细胞分析技术平台、分子生物学技术平台科学进行研究。并与上海师范大学、上海交通大学和哈佛大学的研究人员合作，进行数据分析、分子动力学模拟和模型构建。最后，在中国农业大学、瑞典卡罗林斯卡研究所、中国科学院杭州医学所、中国科学院生物物理研究所、复旦大学等机构研究人员的支持下，发现抗体基因上武器区域更加柔软，身体区域相对僵硬。

在柔软的地方，‘魔鬼教练’（工具酶）更容易训练该处的基因，从而产生更多的突变。该论文第一作者、中科院分子细胞科学卓越创新中心博士生王燕燕说，这是‘魔鬼教练’和‘士兵材料’（底物DNA）在漫长的进化过程中双向奔赴的结果。

科学家还发现，相关机制在人类、猴子、小鼠、羊驼、兔子、狗，甚至鸭嘴兽中普遍存在。

在人体细胞内部总长2米的DNA链条上，有的地方笔直如桥梁，有的地方蜿蜒如乡间小路。孟飞龙解释说，‘魔鬼教练’在桥梁上飞驰而过，在乡间小路时则减速慢行。反映在抗体基因水平，胞苷脱氨酶AID更倾向在柔软的DNA区域引入更高的基因突变。

研究者认为，该工作发现在抗体士兵制造过程中，DNA的柔性发挥了重要作用。这也提示DNA柔性等力学性质，可能在其他生命活动，如肿瘤发生发展中发挥重要作用。（来源：中国科学报 张双虎 黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.030>

作者：孟飞龙等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发