김 우 호
· 강원대학교 수의학부대학 명예교수
· uhk28@hanmail.net

항체와 효소의 특성을 겸비한 효소항체

(Catalytic antibodies: Combine properties of antibodies and enzymes)

1. 항체(Antibodies; Ab)의 새로운 면모(面貌)

항체(일명: immunoglobulin; Ig)는 생체내에서 광범위한 침입 병원체를 인식하게끔 design된 면역세포들에 의해서 산생되는 분비단백질로서, 세균, virus 및 기타 병원체가 생체의 혈류에 들어온 후에 Ab는 병원체의 단백질이나 지방분자와 같은, 외래침입자의 특이적인 항원(antigen; Ag)을 표적으로 삼는다. 이들 Ab는 뒤이어 면역계(immune system)에 침입자의 존재와, 감염부위에 'effector' 세포들을 유인하게끔 signal을 보내는 것으로 믿어왔다. 즉, 지난 100여년 동안 면역학자들은 Ab의 역할이 다만 병원체를 인식하고 면역응답(immune response)을 작동시키도록 면역계에 신호를 보내는 것이라는 인식을 확고히 가지고 있었다. 이와 같은 인습적인 통념은, 병원체들을 죽이는 더러운 역할을 면역계의 다른 성분들에게 떠넘겼던 것이다.

Ab는 세균(bacteria)을 파괴할 수 있는 것으로, 지금까지는 잘 알려져있지 못하였으나, 면역학적방어에 있어 Ab는 활성적인 gas인 ozone (O_3)을 생산한다는 것을 Scripps연구소 (TSRI)의 Lerner연구팀이 보고하였다(1,2). 사실 전에는, O_3은 전연 생물학적 관여물질로 고려되지 않았

다. 그러나 O_3은 세균을 사멸하는 동안이나 염증과정에서 Ab에 의해서 산생된다는 것이 밝혀진 것이다. 그 기전은 병원체가 과산화수소(H_2O_2)의 피해를 입기쉽게 함으로써 Ab의 방어역할을 촉진시켜 직접적으로 그들의 사멸작업에 참여하게 한다는 것이다. Ab가 독성화합물을 산생하는 능력은 다수의 염증성질병에서도 밝혀지고 있으며, 사실 이 연구는 세균 및 virus의 감염에서부터 암(癌)에 이르기까지 여러 병태(病態)에 대한 새로운 Ab매개치료를 위한 흥미로운 가능성을 제시한 것이다. 이와 같이 Ab는 세균을 직접 죽일 수 있다는 것을 Lerner 등이 시현한 것이다(2). 즉, 외래 Ag을 인식한 다음 감염부위에 면역계의 다른 성분을 활성화하기 보다 Ab 그들 자체가 상당수의 세균을 직접 죽이도록 면역응답을 더욱 강화한다는 것을 시사한 것이다.

Ab는 화학적 산화제인 H_2O_2를 산생함으로써, 세균세포벽에 구멍을 내어 터지도록하여 죽게 만든다. Lerner 등의 보고에서는, E. coli 에 특이적인 Ab가 산생하는 H_2O_2를 통해서 이들 세균의 사멸효과를 확인하였다(1,5).

O_3은 100만개의 공기분자 당 1개보다 평균적으로 적은 구성분으로 공기중에 흔적gas상태로 존재하는, O_2의 특이한 활성형태인 것이다. 그러나 그들의 존재여부는 공중보건상 위협이 된다는 것을 주의할 필요가 있다.

O_3 gas는 소위 ozone층에 집중되어 있으면서 태양광 방사의 손상으로부터 지구상의 생명체를 보호하는 지구성층권(표층상의 약 25km)에서 자외선(UV)을 흡수하는 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. "우리들의 모든 분석data는 O_3의 화학적 sign을 지니는 이들 산화제를 지적하고 있다. 이것은 생물학에 있어서의 새로운 분자이며(3), 따라서 정보발신과 염증에 대한 새 분화가 있게 될것이다"라고 위의 한 연구자는 언급하고 있다. Lerner 등의 연구group의 보고에 의하면, 모든 Ab들은 H_2O_2를 산생하는 능력을 지니고 있으나(4), 그들을 기질로 사용하기 위해서 다른 고도의 반응적 O_2종인 'singlet oxygen' ($^1O_2$: 一重項酸素)으로 알려진 분자를 우선 이용할 필요가 있다는 것이다. $^1O_2$은 O_2가 전자적으로 여기(勵起)된 형태로서, O_2가 정상적인 대사과정을 행하는 동안, 또는 O_2가 증감제(增感劑; sensitizer)의 존재하에서 가시광선 또는 자외선의 영향을 받을 때 자연적으로 형성된다. 호중구(neutrophils)와 같은 선천적인 탐식세포(phagocytes) 또한 $^1O_2$을 산생하며(6), 면역응답 동안 Ab는 감염부위에 호중구와 다른 면역세포들을 보충함으로써 탐식세포는 Ab의 기질(substrate)을 위한 가장 있음직한 원천이 되는 것이다. 한번 그곳에 있게되면 호중구는 탐식작용을 행하고, $^1O_2$과 다른 산화분자와 합동하여 세균이나 다른 병원체를 파괴한다(4,7). Ab들은 부산물로 O_3을 산생하면서 H_2O_2를 산생하기 위해 물(H_2O)과 결합함으로써 $^1O_2$을 감소시킨다. Ab는 물의 산화경로에 의해서 O_3의 발생을 촉매하는 것이다(8).

흥미롭게도 모든 Ab는 이와 같은 작동능력을 지니며, $^1O_2$의 제거가 Ab의 원래의 역할이라고, TSRI의 연구팀은 추론하고 있다. 고대(古代)형태의 Ab분자의 역할은 $^1O_2$가 어떤 세포이든 파괴할

수 있으므로, $^1O_2$의 파괴를 촉매하는 것이 였을 것이다. 수억년전 척추동물에서의 현대적 Ab매개 액성면역응답의 진화에 앞서 고대의 Ab는 고도로 활성적인 잠재력으로 위험한 $^1O_2$의 방출을 제어할 책무를 질머졌을 것이다. 그 후에 Ab가 면역계의 획득무기의 일부분으로 진화하였을 때 그들은 일부 치명적능력을 제공하고져 원래의 기능을 간직하고 있었을 것으로 추정된다. 사실 보편적인 살균 및 살virus제인 O_3은 생체내에서 생성되는 생리학적 gas인 것이다(9).

O_3과 H_2O_2는 세균 및 virus에 대한 강력한 불활화제인 peroxone으로 결합한다. O_3은 광범위한 기전을 통해서 미생물들을 중화시킨다. 대부분의 연구는 세균세포막에 있는 세균지질 및 단백질, 그리고 virus의 envelope지질, 인지질, cholesterol 및 당단백의 O_3에 의한 산화작용을 밝히고 있다. 생존능력과 건강을 유지하기 위해 생물은 미생물침입자들에 대한 항상적(恒常的)으로 지속되는 방어능을 생산할 필요가 있는 것이다. O_3이 세포수준에서 생성되므로, 이 기본적인 기능을 수행하는 능력을 지니는 것으로 보인다. 약간 경이로운 일이지만, 바로 이 분자가 병원성 공격자들에 의해서 이용되는 것이다.

2. 촉매항체(Catalytic antibody; CAb, Abzyme)의 연구배경

면역계의 기본적인 특징은 막대한 수의 상이한 Ab를 산생하는 능력이다 (한 mouse에서 약 10억개 정도). Ab는 고전적으로 Ag과 결합하는 특성으로 밝혀졌다. Ab는 면역계의 lymph구들에 의해서 산생되는 커다란 균질2량체성 단백질이다. 각 Ab(Ig)분자는 2개의 동일한 결합부위(antigenic determinant)를 지니고 있다. Ab는 고도의 친화력(affinity)과 극도의 선택성(selectivity)으로 그들의 대응Ag을 인식(recognition)한다.

면역계의 막대한 결합repertory는 맞춤형의 생물학적 촉매제의 생성으로 개발되기에 이르렀다. 다수의 전략이, 절묘한 특이성으로 광범위한 반응을 수행할 수 있는 CAb의 개발을 촉진하였다. 사실, 효소(enzyme)가 현재수준의 효능에 도달하기까지 수백만년의 진화를 거쳐 생물계의 효소반응을 이루게된 것에 반하여, 효소능력을 지니게된 Ab들은 자연효소를 능가할 수 있는 효능으로 거의 무한적인 다양한 생성물을 하룻밤사이에 산생할 수 있게된 것이다.

이들 새로운 촉매제의 생성과 특성화는 생물학적 인식과 촉매작용의 성상에 새로운 식견을 제공하였을 뿐만아니라 또한 화학, 생물학 및 의약학(수의학 포함)에 있어서의 응용을 위한 참신한 촉매제로 인도되고 있다.

CAb(일명 abzyme= antibody+enzyme, 또는 catMab= catalytic monoclonal antibody라고도 함)는 현재 가장 성공적인 효소모방물이다. CAb(abzyme)는 관련반응의 전이상태유사체(transition state analog; TSA)에 대응한 면역계가 만들어낸 단백질이다. 한 반응을 촉매하기

위해서는 한 효소는 반드시 기질(substrate)보다 더 좋게 안정시켜야하는 선택된 방도로 전이상태(transition state; TS)를 인식해야 한다.

1940년 Linus Pauling(1954년 Nobel화학상 수상)은, 효소의 촉매작용은 TS의 선택적인식에 의거한다는 idea를 거론하였다. 같은 해에 그는 Ab의 구조에 관한 첫 논문을 발간하였고, 면역복합체의 인식의 기전에 관해서 처음으로 토의하였다. Pauling의 기본적원리의 발표에 뒤이어, 1969년 Jencks는 TSA에 대응해서 생겨난 Ab는 촉매반응을 일으킬 것이라고 주장하였다(10). 1979년에는 Kohler와 Milstein(1984년 Nobel생리의학상 수상)이 monoclonal Ab(MAb)의 동질성 조제물을 산생하는 monoclone성 hybridoma세포의 작성방법을 보고하였다(11). 이 발견 또한 Ab의 촉매작용의 길을 열게한 한가지이다.

1986년, Scripps연구소(TSRI)의 현 소장인 Lerner의 연구group과 U.C. Berkeley의 Schultz(현재는 Scripps연구소 재직) 연구팀이 각각 처음으로 CAb작성에 관한 보고를 하였다(12,13). 그들은, 두가지 종류의 단백질의 특성을 결합시켜보려는 idea를 갖고 있었다. Ab와 화학반응을 촉매하는 표적구조 간의 결합energy를 사용할 수 있는 방도를, 그들은 탐색하고 있었던 것이다. 두 연구group은, 효소는 Ab와 마찬가지로 그들이 결합하는 분자에서의 구조적변화를 일깨운다는 이점을 취한 것이다. 그러나 효소와 Ab의 반응간의 기본적 차이점은, Ab에 반하여 효소는 고energy로 활성화된 분자배열(molecular conformation)을 더욱 안정화시킨다는 사실에 있었다. 그리하여, 만약 어떤 고energy의 TS를 특이적으로 인식하고 결합하는 Ab가 생겨난다면, 이 Ab는 그 결합energy를 사용함으로써 적절한 반응을 촉매할 수 있을 것이라는 가설을 새우게 된 것이다.

면역학적방법을 사용하여, Lerner 및 Schultz 연구group들은 인산염(phosphate) 및 탄소-인산염화합물인 phosphonate군을 함유하는 분자에 대한 Ab를 만들어내었다. 그것들은 ester의 가수분해에서와 같이 그들의 입체구조에 있어 활성화된 TS에 유사하였다. 새로운 Ab들은 TS에 대응하여 명확하게 유도된 것으로, 그것을 안정화시켰으며 반응을 촉진하였다. 예컨대, Lerner group은 담체분자(carrier molecule)에 결합하게끔 design된 유사체(analog)를 mouse에 주사함으로써 중간체(intermediate)에 대응하는 Ab를 만들어내었으며, 그것은 또한 ester의 가수분해를 촉매하였다. 이 CAb에 의해서 이루어진 반응은 Ab가 없을 때보다 107~108의 비율로 신속하였다는 것이다. Schultz group도 독립적으로, 인공적 porphyrin유사체에 대응하는 Ab를 산생시켰으며, 그것은 정상적으로 이 반응을 촉매하는 효소인 ferrochelarase의 그것들에 매우 유사한 특성을 지니는 Ab였다. CAb는 또한 Diels-Alder반응 및 Claisen전위를 촉진하였다. 이들의 환폐쇄(環閉鎖)반응에서 TS의 배열이 알려져 있으므로 이 TSA에 대응하는 Ab도 생성시킬 수 있었다.

화학연구자들은, 특히 고도의 선택적 촉매제들의 새로운 분자기능을 창출하기 위해 재조합 및 체세포변이의 과정을 통하여 거대한 화학적 다양성을 발현할 수 있는 면역계의 복잡한 장치(machinery)를 이용할 수 있다는 개념으로 CAb를 작성하기 시작하였다. 초기의 실험예에서는, 바람직한 일정반응을 위한 진도(進度)제한적인 TS에 대한 최대의 결합반응성이 있는 Ab를 선정하는 TSA를 사용하는 것이었다(12,13). 그후 곧이어, 생물학적 촉매작용에 관한 많은 기본개념이 갖가지 반응을 위한 CAb를 산생시키기 위해 clone의 확장 및 체세포변이의 과정으로 인도될 수 있게끔 하는 분자의 design에 사용되는 다른 전략이 새워졌다(14,15). 뒤이어, 매우 유효하며 고도로 선택적인 촉매제가 많은 실험예에서 반응율촉진성 경쟁효소들로 산생되었다(16,17,18). 특히 유기화학뿐만 아니라 의학 및 생명공학분야와 더불어 분자생물학적연구를 위해서 CAb는, 그들이 화학적반응의 방향과 반응성을 정확히 제어함과 그 효능에 있어 중요한 역할을 행하는 것에서 커다란 의의를 찾을 수 있었다.

Nobel상 수상자인 Manfred Eigen은, Dr. Lerner와 Schultz를 위한 Paul Ehrlich재단의 수상(2003년 3월)축하연설에서, "면역-화학부문에서 가장 중요한 발전에 속하는 CAb는 이들 두 학자가 이룬 업적으로, 촉매작용의 성상에 대한 기본적인 통찰력을 제공하였으며, 화학적 반응성을 제어하는 새로운 강력한 접근방법을 우리들에게 제공하였고, 면역계의 의태(mimicry)와 같은 분자적 다양성의 개발에 집중하는 전적인 새로운 분야를 촉매하였다"고 갈파하였다.

CAb는 Ab와 효소의 특성뿐만 아니라 화학 및 생물과학을 재결합시켰다. 최근의 연구는, 모든 자연항체(natural antibody)가 단명의 중간물질과 같은 O3의 결합물질의 산화적 분해를 시작할 수 있음을 밝혀내었다(14). 새천년의 시작시기에 이르러 CAb의 연구는 그 유년기를 마감하고, ester, carbonate 및 활성화된 amide에서부터 입체선택성 carbon-carbon결합형성, prodrug(생체내에서 효소 · 화학물질로 인해 약으로 바뀌는 비활성물질)활성화 및 생체내 해독(detoxification)에 이르기까지의 광범위한 촉매반응을 야기하는 100개이상의 Ab가 알려지게 되었다.

CAb(abzyme)는 새로운 분자group을 형성한다. 그들은 효소의 촉매특성과 더불어 Ab의 막대한 다양성을 겸비하고 있다. 사실 두 type의 단백질은 완전히 다른 기능을 갖고 있다. 즉, 효소는 그 자신을 소진하는 일없이 화학반응과정을 촉진시키지만, Ab는 생물에게 외래적인 분자를 밝혀내어 결합하는 능력을 통하여 그들 자신을 식별한다. 이들 두 분자class는 한가지 공통점을 지니고 있다. 즉, 그들은 효과적이기게끔 되기위해서는 그들의 표적에 결합해야 한다. 효소는 오목히 파인 결합부위인 pocket을 가지고 있으며, 그곳에서 반응 partner는 반응진행동안 닻을 내리고 있다. Ab 역시 면역반응을 위해 그들을 표시하고져 생체에 외래적인 이물(異物)분자와 결합할 특정부위를 지닌다. 면역계가 다수의 침입자들을 패퇴시키기 위해 10억이나 되는 상이한 Ab의 대편

성부대를 급파하는 동안 생체에서의 상이한 생화학적반응의 수는 오히려 적당한 것이다. 즉, 일정한 반응들을 촉매하기 위해서는 다만 수천의 효소가 존재할 뿐이다. 이것은, 생물학적으로 중요하지 않은 반응에 대해서는 효소가 없고, 다분히 유익한 반응에만 효소가 있다는 것을 뜻하는 것일 것이다. CAb는 이 상태를 근본적으로 변화시킬 것이다. 따라서 장차 우리들은 CAb의 기법을 이용하여 수많은 각종 질병을 처치하기 위한 병장비를 갖추게 될 것이다.

3. 효소항체(Catalytic antibody; CAb; Abzyme)

세균 또는 virus와 같은 병원체와 종양세포를 파괴하고, 혈류중의 유해약제를 해독하는 효소가 만들어졌으면 하고 누구나 꿈꿔본 적이 있을 것이다. 이와 같은 맛춤효소가 CAb의 산생에 있어서의 근래의 연구진전으로, 마침내 실제화되게 되었다(19,20,21,22). CAb는 원하는 반응의 TS 또는 그 중간체에 유사하게끔 design된 hapten분자로 면역조작됨으로써 산생된다(23). 한마디로, CAb란 효소활성을 갖는 V영역을 지니는 Ab이다. '인공적효소' 혹은 'design된 효소'가 원하는 어떤 효소활성이나 특이성을 진닐 수 있도록 인위적으로 개발된 것이다. 이와 같은 CAb를 개발하는 접근방법에는, 안정된 TSA에 대응하여 만들어지게 하는 Ab와, 분자생물학적 또는 특정부위 돌연변이화(site-directed mutagenesis)를 이용하는 방법이 있다.

Ab와 효소는 고도의 특이성 및 친화력으로 소형인 천연 및 합성 ligand(配位子: 基質처럼 단백질과 可逆的으로 결합하는 물질)에 결합하는 단백질이다. 효소는 촉매반응을 위해 매우 효율적인 구조에 이르게끔 진화되는 동안 그들의 기능을 완성시켰지만, Ab결합부위는 몇주내에 결합에 유효한 구조를 이루는 쪽으로 진화하였다고 볼 수 있다. 촉매활성을 지니는 Ab의 생성은 촉매기능의 진화와 대사에서 역할하는 면역계의 기능을 이해하는데 있어 새로운 식견을 제공하고 있다.

Ab는 면역계의 인식무기로, 동물이 세균이나 virus에 감염되었을 때 생성된다. 그 동물은 침입자의 분자형태에 정확히 상보적인 결합부위를 지니는 Ab를 산생한다. 각 Ab분자는 흡사 자물쇠에 열쇠가 들어맞드시 그들의 특정표적에 결합한다(lock and key theory). 구조적으로 Ab(Ig; G-type)는 'Y' 자형 분자이다 그들은 disulfide bond로 결합된 heterodimer(異性2量体)로 조성되어 있다(Fig. 1). 각 heterodimer는 L(light) chain이라고 하는 짧은 peptide와 H(heavy) chain이라고 하는 더 긴 peptide chain으로 구성되어 있으며, H chain과 L chain 또한 disulfide bond에 의해서 서로 결합되어 있다. Ab의 한쪽 끝은 constant domain(恒常分域; 그림의 Fc, CH 1~3)이라고 하는 보존영역을 지니며, 두 H chain의 양쪽 정점을 형성한다. CH domain은 Ag이 Ab에 결합함에도 불구하고 거의 모든 IgG에서 유사한 amino산조성을 지닌다. 그러나 Ab분자의 반대쪽 끝 Fv는 그 구조나 amino산 배열에 있어 가변성인 것이다. 가변성

domain은 특이적 Ag결합을 행한다. H chain 및 L chain 가변영역(VL 및 VH)의 두 접점은 Ag의 형상에 걸맞는 하나의 깊은 pocket(Ag결합부위)을 형성한다. 각 Ig분자는 'Y' 자모양 형상이기 때문에 2개의 동일한 Ag결합부위를 지닌다. 가변영역내에 있는 'hot spots'를 상보성결정영역(complementarity determining regions; CDRs)이라고 하며, 이들 CDRs내의 amino산은, 외래이물입자의 결합을 중개하게끔 하는 비공유결합의 상호작용을 통하여 특이적으로 접촉한다. 대부분의 경우, Ab는 Ag과 견고하게 결합하지만, 그 화학적성상은 특별히 변하지않는다.

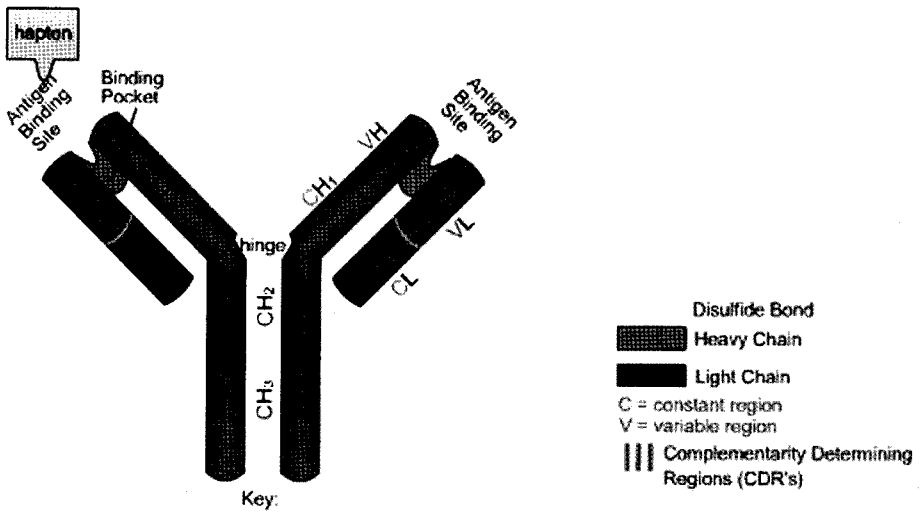


Fig. 1. Antibody structure and antigen binding.
"concepts in Biochemistry-Cutting Edge"에서 인용).

CAb는 한 표적분자를 파괴시켜 영구적으로 불활화시키고, 계속해서 생체에서 순환하는 동안 지속적인 촉매작용으로 다른 동일표적을 파멸시키는 MAb의 한 type이라고 볼 수 있다. 표준 MAb는 표적에 한번 결합하여 일시적으로 그 표적을 불활화하는 동안, 단일 CAb는 생체내에서 그 수명을 다할 때까지 10만개가 넘는 특이적 질병증진단백질을 파괴할 수 있다. 임상적으로 실용화되는 날이 오면, CAb는 Ab치료법의 편리성과 경제성을 극적으로 증대시킬 잠재력을 지니고 있는 것이다.

CAb는 virus의 protein coat는 물론 세균의 외막단백의 파괴, 독성화합물의 비독성화, 부작용이 적은 약물제조와 같은 중요한 화학적작업을 위한 진정한 사용도구가 되는데 가까워졌다고 할 수 있다. 연구자들은 이미 자외선조사로 손상된 DNA의 수복(repair), 2가지 특이적 amino산 간

의 peptide결합체의 파괴(latent ability to block unwanted protein-protein interactions), 그리고 직선분자의 한 끝을 잘라 환상(circular)구조로 변형시키는 CAb를 만들어내었다. CAb(abzyme)의 개념은, 항상 2개의 Ag결합 pocket이 존재하는 Ab에서 한 pocket은 특정Ag과 결합하게 하고, 다른 한 pocket은 촉매기능을 가지도록 design한 후 prodrug(세포독성약제의 비독성 전구체)를 생체내에 투여하면 특정조직이나 세포주위에서만 prodrug가 drug로 변해서 약효를 발휘하게 할 수 있다. 이와 같이 생명과학과 의학계는 화학적반응 및 약제요법에 있어서 촉매제로서 CAb를 사용함으로써 극적으로 변모하고 있다.

TSA(轉移狀態類似体)에 대응하여 유도된 CAb(abzyme) : TS이론(transition state theory)에 의하면, 효소는 기질과 생성물 간의 화학적중간체 혹은 TS를 안정화시킴으로써 반응을 촉매한다(24). 효소촉매반응의 가장 중요한 기전은, 효소는 그 기질(substrate)이나 생성물(product)보다 반응의 TS에 대해서 훨씬 큰 친화력을 가진다는 점이다. TS에 대한 개념은, 효소는 활성부위로 기질을 뒤틀리게 만들어 TS의 구조를 가지도록 만드는 것이다. 이 말은, 기질의 활성부위는 기질과는 잘 맞지않고 그 TS에 보다 잘 맞는다는 것으로 이해될 수 있다.

따라서 효소가 TS와 보다 잘 결합함으로써 TS를 안정화시켜 촉매속도를 촉진시키는 것이다. 친화력의 증가란 보다 많은 결합을 의미하며, 기질보다 TS에서 생기는 추가적인 결합이 속도를 증진시킨다는 것이다. 좋은 기질이란 효소와 잘 결합하는 것이 아니며, 잘 전환되지 않는 나쁜 기질은 좋은 기질보다 효소와 더 잘 결합하는 것을 자주 볼 수 있다.

TSA는 효소의 강력한 inhibitor이다. 효소가 TS와 더 잘 결합한다면, TSA는 효소의 효과적인 inhibitor로 작용할 수 있다. 이러한 가설은, TSA인 많은 종류의 inhibitor들로 증명되었으며, 현재 특정한 효소에 대한 inhibitor를 고안하는데 이용되고 있다.

또한 CAb도 이러한 이론에 근거하여 개발된 것이다. CAb란 인위적인 효소로 개발된 Ab이다. TSA에 대한 이론을 도입하변 어떤 기질에 대한 TSA를 만들고, 이에 대한 Ab를 제조하면 Ab는 기질을 생성물로 전환시킬 수 있다(25,26). 실제로 이렇게 제조된 Ab들은 효소와 같은 활성을 가진다는 것이 확인되고 있다. 어떤 화합물에 대해서도 Ab를 만들어 낼 수 있기 때문에 산업적으로 인위적인 효소를 개발하는 연구가 진행되고 있는 것이다.

Ab와 효소는 각각 기질과 Ag에 특이적으로 결합한다는 점에서 유사하나, Ab는 다양하게 제조될 수 있지만 효소활성이 없다. 반면 효소는 화학반응을 촉매하나 원하는 효소를 얻기가 쉽지않다. CAb는 특정한 효소의 기능을 가진 Ab로서, 반응의 TSA를 활용하여 제조할 수 있다. 효소는 그 TS를 통하여 반응을 촉진하게끔 화학적추진력(energy활성화)을 제공한다. 효소촉매의 실질적 결과는 반응율의 추진인 것이다. 사실, 모든 화학반응은 반응의 중간단계로 TS라는 것을 거쳐서 반응이 이루어진다(Fig. 2).

면역조작에 이용되는 소형분자를 hapten(단독으로 동물을 면역시켜도 Ab를 산생하지 못하나,

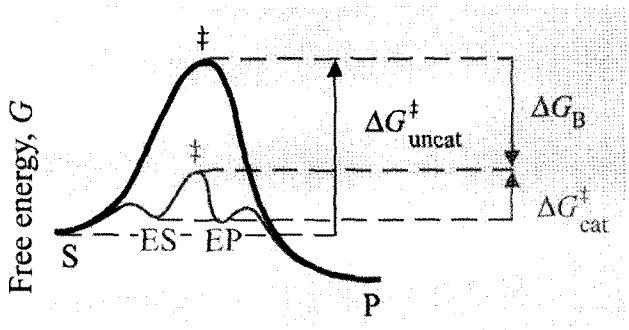


Fig. 2. Transition state and catalysis. Catalysis is achieved by lowering the free energy of activation for a process.
S : substrate, P : product, ES : enzyme + substrate,
EP : enzyme + product, uncat : uncatalyzed, cat: catalyzed.

일정조건에 따라 단백질과 혼합하여 주사하면 단백질에 대한 Ab와는 별도로 그 물질에 대한 Ab를 산생하게 되는 물질)이라고 한다.

일반적으로 다만 거대분자가 면역조작을 통해서 Ab를 효과적으로 야기시키므로, 소형분자인 hapten은 실제적 면역조작에 앞서 'carrier protein' 이라고 하는 거대 단백분자에 부착시켜야 한다. 이와 같은 hapten-carrier protein conjugate로 면역조작 후에 산생된 Ab들은 그 hapten에 상보적이며, 그것에 특이적으로 결합한다.

TS에 상보적인 결합pocket을 지니는 Ab를 만드는 것은 진짜 TS 및 대부분의 반응중간체는 분리되거나 면역조작을 위한 hapten으로 사용될 수 없으므로, 대신 TSA가 사용된다. TSA분자를 사용해서 만들어진 Ab는 TSA에 상보적이므로 그 반응은 촉매촉진으로 유도된다. CAb는 면역조작과정동안에 그들을 산생시키는데 사용되는 hapten에 매우 확고히 결합한다. 그 hapten은 결합만 이루고 CAb와는 반응하지 않는다.

이론적으로, 만약 Ab가 TS의 분자에 결합한다면 기질을 강제로 TS의 geometry로 되게하여 일치하는 화학반응을 촉매하는 것을 기대할 수 있다. 그러나 Ab가 어떻게 그와 같이 빨리 자나가는 불안정한 화학물질에 대응해서 생겨나게 할 수 있을 것인가? 그 답은, TSA라고 하는 빼닮은 물질의 합성에 있다.

이들 분자는 TS 그자체보다도 더 안정적이면서도 그 입체적인 구조를 모방하는 것이다. 만약, hapten처럼 작동하는 TSA가 동물의 혈류속에 주입된다면 Ab산생이 야기될것이다. 그 Ab를 동물의 혈청으로부터 분리시킨후 선정된 촉매반응을 결정짓기 위해 실험적 검정방법으로 선별하면 된다. 효소와 달리 Ab에 의한 촉매작용의 중요한 특색은 원하는 반응선택성이 적절히 design된 hapten의 사용에 의해서 Ab내에 program될 수 있다는 점이다. CAb는 거의 고도의 기질선택성을 나타낸다.

Anti-idiotype 접근방법에 의한 CAb: 1974년 Jerne는 면역계를 상호작용하는 idiotype의 network로 간주하는 가설을 발전시켰다. Idiotype network의 주요 가설은 한 Ag결정기에 대응해서 생겨난 각 Ig (Ab1)에 대해서, Ab1의 idiotype결정기에 대응하여 유도된 상보적Ab (Ab2)가 존재한다는 것이다(Fig. 3). Idiotype결정기가 Ab1의 결합부위와 포개어질 때 상당수의 Ab2는 Ag결정기를 모방하며, 원래의 Ag의 'internal image'로 design 된다는 것이다(28,29).

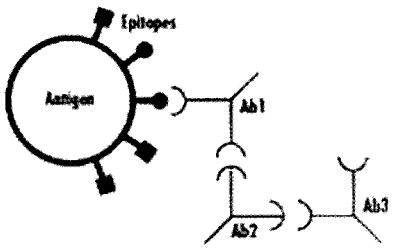


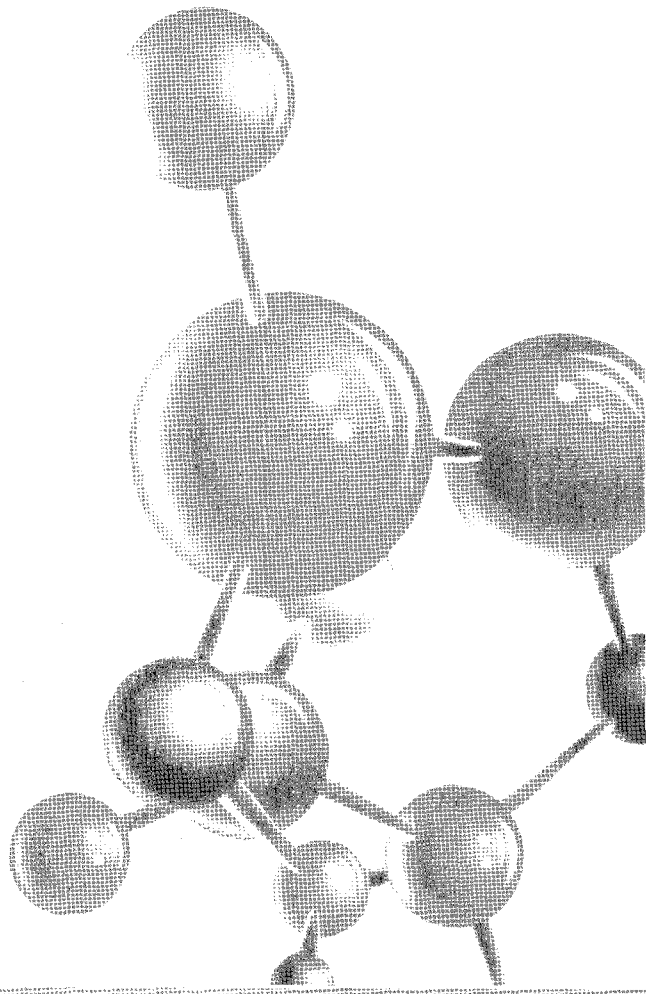
Fig. 3. Idiotype-antiidiotype network.

CAb(abzyme)을 산생하기 위해 효소의 첫 활성부위를 인식하는 첫 Ab (Ab1)가 만들어지면, Ab1의 결합부위는 효소의 그것들에 대한 상보적 구조의 특색을 지니게 된다. 두 번째set의 Ab (Ab2)는 Ab1의 결합부위에 대응하여 산생된다.

이들 2세대 또는 anti-idiotype Ab중에 상당수는원래의 효소활성부위의 구조적 internal image를 표현하며, 여러 case에서 촉매활성을 나타내고 있다 (30,31). 이 접근방법을 이용하여 esterase 및 amidase 활성을 갖는 CAb들이 특성화되었다.

이들 abzyme은 model이 되는 효소와 비교할 때 느긋한 특이성으로 흔히 효과적인 촉매활성을 나타낸다고 한다. 자연적으로 산생되는 abzyme: 촉매활성을 갖는 Ab가 각각 다른 질병의 환자

혈청으로부터 분리되었다. 첫 자연abzyme은 사람의 혈청에서 Ab를 순화시킴으로써 얻어졌다. VIP (vasoactive intestinal peptide)에 대해서 protease활성을 갖는 Ab가 처음으로 천식(asthma)환자의 혈청에서 분리되었다. 놀랍게도 같은 촉매활성을 나타내는 Ab는 VIP를 mouse에 면역시킴으로써 얻어졌다.

이들 MAb는 그 촉매화성이 Ab분자의 분리된 chain에 의해서 생겨난 것이다. DNA를 가수분해하는 autoantibody가 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus; SLE) 또는 rheumatism성 관절염환자의 혈청에서 anti-topoisomerase 1 Ab가 고수준으로 존재하는 것과 상관관계가 있을 것으로 보고 있다. 이것들 외에도 자연abzyme을 확인한 보고예가 몇가지 있다.

- 다음호에 이어-