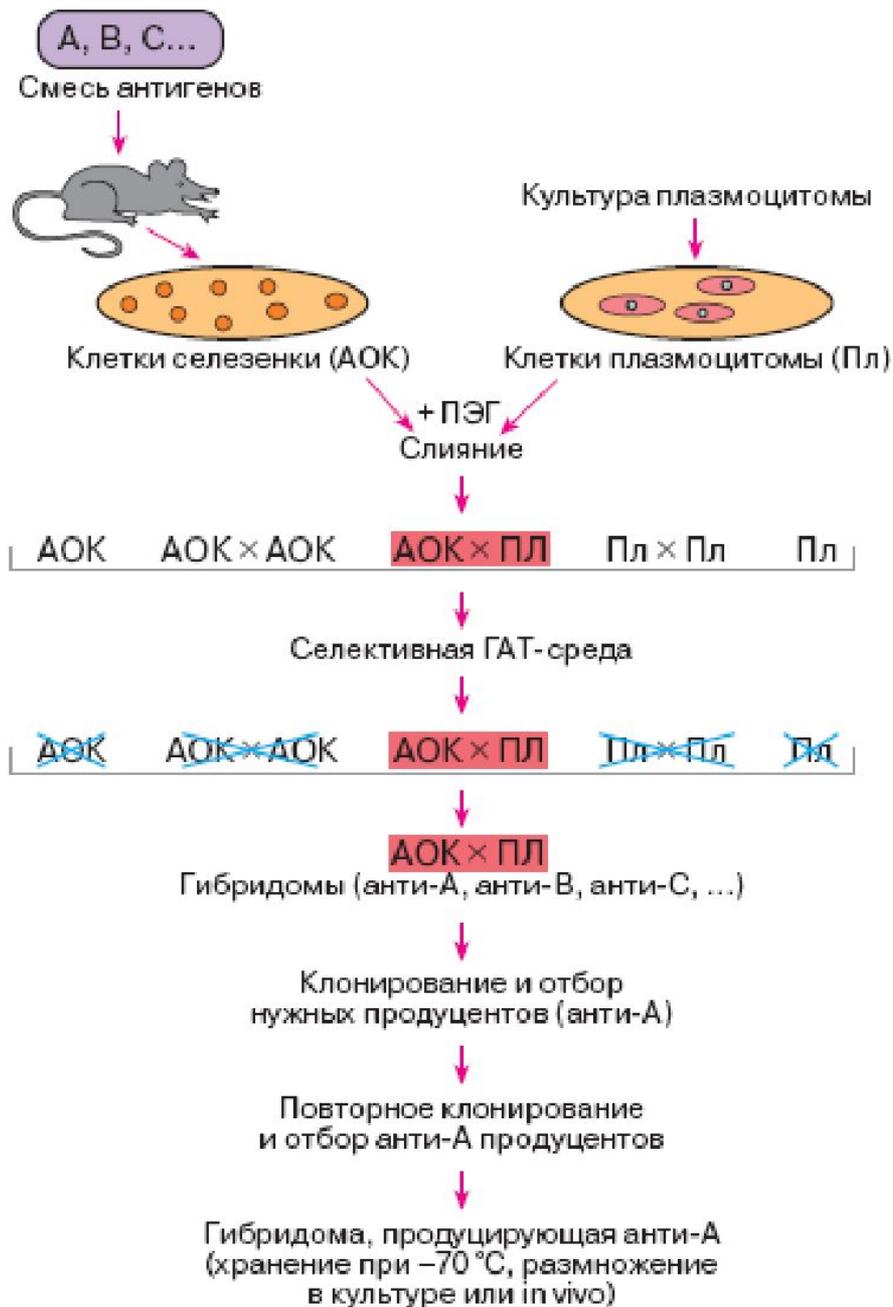


БИОТЕХНОЛОГИЯ

Моноклональные антитела

Вакцины



Получение гибридом

Кёллер Г., Мильштейн Ц.

Рис. 1. Схема получения гибридом (объяснение в тексте): А, В, С – многокомпонентная смесь антигенов, использованная для иммунизации; АОК – антителообразующие клетки селезенки; Пл – клетки плазмоцитомы, не растущие в селективной ГАТ-среде; ПЭГ – полиэтиленгликоль; ГАТ – среда, содержащая гипоксантин, аминоптерин, тимидин; анти-А, анти-В, анти-С – моноклональные антитела соответственно к А-, В-, С-антигенам

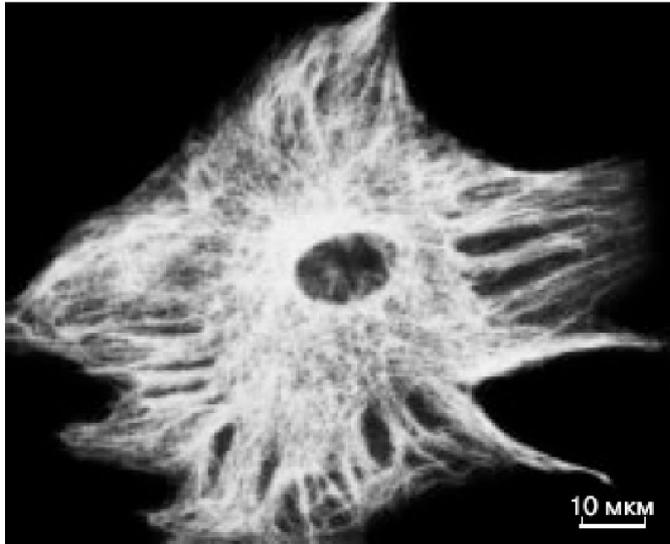


Рис. 2. Иммунофлуоресцентное окрашивание клетки соединительной ткани (фибробласта) моноклональным антителом к тубулину – белку микротрубочек, образующих скелет клетки

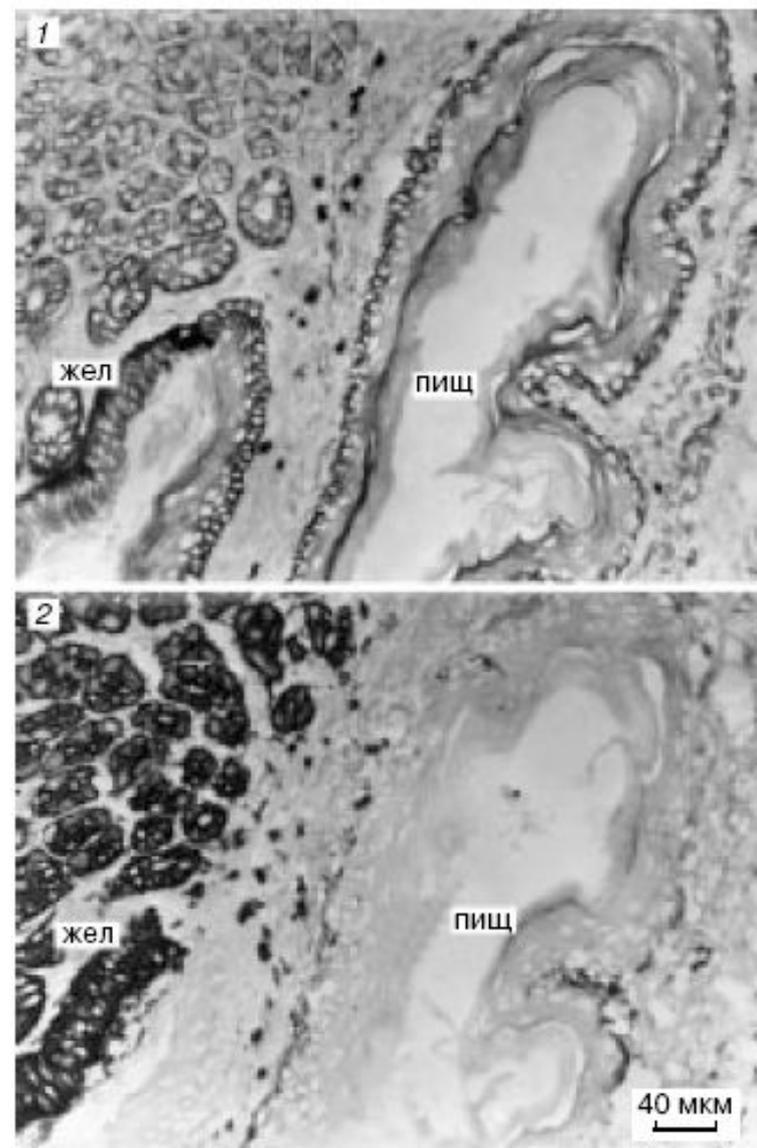


Рис. 3. Последовательные срезы через желудок (жел) и пищевод (пищ) мыши, окрашенные двумя моноклональными антителами: 1 – первое моноклональное антитело реагирует с эпителием пищевода и слабее с эпителием желудка; 2 – второе моноклональное антитело реагирует только с эпителием желудка

ПРИМЕНЕНИЕ

Обычные поликлональные антитела давно и широко применяются для определения биологически активных веществ – белков крови и других биологических жидкостей, гормонов, ростовых факторов, клеточных рецепторов, медиаторов воспаления и иммунитета, бактериальных и вирусных антигенов, различных ядов и т.п. Моноклональные антитела из-за высочайшей специфичности, стандартности и технологичности получения успешно вытесняют и заменяют иммунные сыворотки.

Далее гибридомы создают уникальные возможности в аналитических целях: их можно применять как “иммунологический микроскоп” с чрезвычайно высоким разрешением. Так, например, если нужно сравнить две клеточные линии, отличающиеся одним или немногими антигенами, и надо выявить такие антигены, то метод гибридом предоставляет для этого исключительные возможности. Проиммунизовав мышей одной из линий и получив сотни гибридом, продуцирующих антитела к антигенам этой линии, можно найти одну или две с антителами только к данной линии. Размножив такую гибридому в пробирке или вырастив ее на мышах, можно получить огромное количество антител

к уникальному антигену (или детерминантной группе), затерянному среди других компонентов клетки подобно иголке в стоге сена. Это будет продукт одного клона. В крови иммунизированного животного среди множества других антител он никак не проявится из-за чисто количественных отношений. Благодаря же гибридомам его можно не только обнаружить, но и вывести в линию и получить любое количество соответствующих антител. С помощью гибридом можно обнаружить антигены, характерные для опухолей определенных тканей, получить к ним антитела и использовать их для диагностики и типирования опухолей. Такие моноклональные антитела нашли широкое применение в онкологической клинике. Наконец, во всем мире ведутся активные исследования по использованию моноклональных антител в качестве специфических переносчиков токсических веществ в опухолевые клетки. Пока же с помощью моноклональных антител в опухоль и ее метастазы доставляются радиоактивные вещества, позволяющие обнаружить небольшие узелки опухоли по локализации в них радиоактивности.

Современные вакцины

1. Цельновирионные и живые вакцины (вакцины первого поколения)

Разработка гриппозных вакцин была начата в начале 40-х годов под эгидой и при поддержке военного ведомства США, так как массовая заболеваемость во время эпидемий гриппа расценивалась как угроза боеспособности войск. Самые первые вакцины содержали в своем составе цельные вирусные частицы (живые аттенуированные и убитые инактивированные).

Вакцины получали путем инактивации вируса (выращенного на куриных эмбрионах) формалином.

Эффективность таких вакцин была достаточно высокая.

2. Расщепленные (сплит) вакцины (второе поколение)

Применение диэтиловых эфиров в качестве растворителей позволило раздробить липидную мембрану вируса на части, что явилось основой для появления сплит-вакцин (split - англ. расщеплять) в 60-х годах.

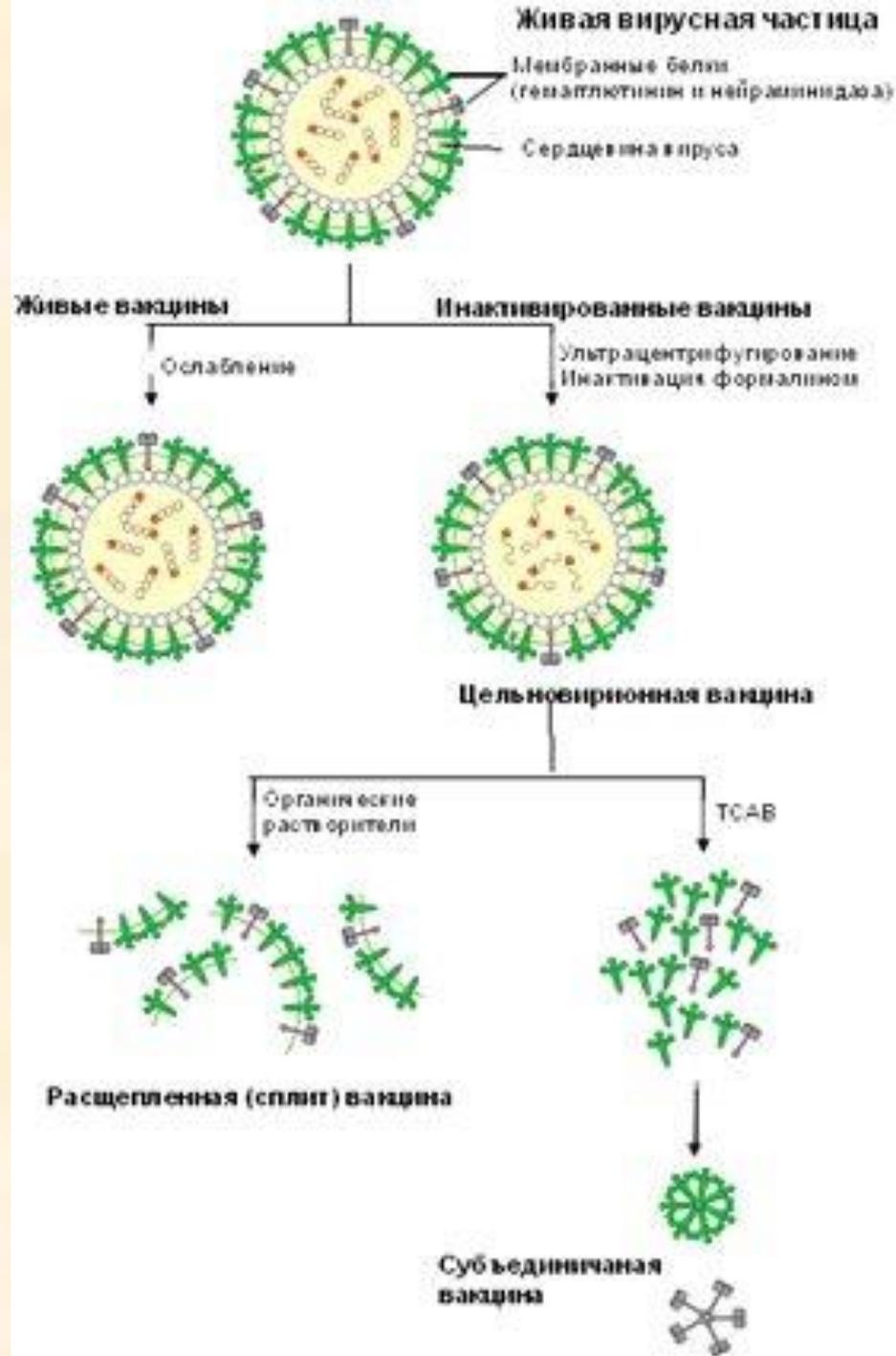
Сплит-вакцины содержат частицы разрушенного вируса - поверхностные и внутренние белки.

Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. Сплит-вакцины характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций, предположительно в связи с разрушением пространственной структуры вируса.

3. Субъединичные вакцины (третье поколение)

В 70-х годах было доказано, что наиболее значимыми для обеспечения защиты против гриппа антителами являются *специфические антитела против поверхностных антигенов вирусов* (гемагглютенина и нейраминидазы), а не на внутренние белки вируса (нуклеопротеид). Таким образом, от вакцины, содержащей только поверхностные антигены и лишенной компонентов вируса, ожидали при равной эффективности уменьшение реактогенности. Первая субъединичная вакцина появилась в 1980 году. Она содержит только два поверхностных гликопротеина - гемагглютинин и нейраминидазу и максимально очищена от белка. При доказанной одинаковой иммуногенности с цельновирионными и сплит-вакцинами субъединичные вакцины обладают меньшей реактогенностью, о чем свидетельствуют результаты проведенного анализа.

Благодаря своей высокой эффективности и низкой реактогенности, данная вакцина может применяться у детей начиная с 6-месячного возраста.



Типы противогриппозных вакцин

Птичий грипп, свиной грипп и Эволюция



Вирус птичьего гриппа H5N1, электронная микрофотография

- **H5 и N1 – обозначения белков капсида (белковой оболочки) вируса, на которые в нашем организме вырабатываются антитела. H – это гемагглютинин (белок, склеивающий эритроциты крови), N – нейраминидаза (фермент, отвечающий за проникновение вируса в клетки и выход из нее). Некоторые штаммы вируса гриппа, например H3N2, распространены среди людей очень широко и сегодня не представляют особой опасности, хотя в прошлом, когда в человеческой популяции еще не выработалась иммунологическая устойчивость к ним, также вызывали пандемии, уносившие немало жизней. К сожалению, пока человеческая иммунная система не способна быстро распознать вирус H5N1 и справиться с ним, из-за чего человеческий организм беззащитен перед заболеванием. На сегодняшний день у вируса птичьего гриппа нет генов, позволяющих ему стать высоковирулентным, то есть получить высокую инфицирующую способность. Но эволюция способна это изменить.**

