



УДК 577.2.083.3

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИММУНОЛОГИЯ. ОТ ГЕНОВ  
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ – К ИСКУССТВЕННЫМ АНТИТЕЛАМ,  
ОТ АНТИТЕЛ – К БИОМЕДИЦИНЕ**

© 2000 г. С. М. Деев

*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;**Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва*

Молекулярная иммунология не упоминается в статье Ф. Крика. Она сформировалась за последние два–три десятилетия и обогатила биологическую науку целым рядом фундаментальных открытий, о чем свидетельствует присуждение за иммунологические исследования четырех Нобелевских премий (в 1972, 1984, 1987 и 1996 гг.). Принципиальное отличие молекулярной иммунологии от “классической”, которая была наукой описательной, заключается в ее структурно-функциональном подходе к объекту исследования, в изучении взаимосвязи строения молекул и их иммунологических функций и, наконец, как следствие этого, в направленном изменении молекулярной структуры компонентов иммунной системы с целью точного и эффективного воздействия на организм в целом.

Революционный прогресс в методах генетической инженерии позволил ставить и успешно решать задачи по созданию не существующих в природе иммуноглобулинов, цитокинов, рецепторных белков путем добавления в молекулу или удаления из нее отдельных доменов либо путем введения точечных мутаций, заменяя отдельные аминокислоты в макромолекуле. Столь же интенсивно развивалось изучение генов иммунной системы. Генетические манипуляции с фрагментами ДНК позволяют выяснить их значение, а “нокаут” целого гена – установить роль кодируемого им белка в функционировании иммунной системы организма. Результаты этих исследований ведут к пониманию тонкой структуры иммунологических биополимеров и обогащают фундаментальную биологию принципиальными открытиями (функционирование генома, межклеточные взаимодействия и т.д.). В то же время, и это еще одна характерная черта современной молекулярной иммунологии, началось и очень быстро нарастает практическое использование ее достижений в медицине, биотехнологии, экологии и сельском хозяйстве.

В короткой заметке невозможно остановиться на всех направлениях современной молекулярно-

генетической иммунологии. В качестве примера идейных и методологических подходов скажем лишь об инженерии антител – исторически первого и сейчас наиболее развитого направления в этой области.

Инженерия антител имеет своей целью создание на основе генов не существующих в природе белков иммунной системы с запрограммированными свойствами для фундаментальных исследований и практического использования. Идеологические основы этого направления сформировались после открытия Мильштейном и Кёллером принципов получения моноклональных антител (Нобелевская премия 1984 г.).

В течение короткого времени был получен целый ряд мышинных моноклональных антител с отличными характеристиками (аффинность, специфичность) к различным антигенам, в том числе и поверхностным маркерам опухолевых клеток. У части исследователей возник соблазн применить их в человеческом организме, что и было сделано. Однако вскоре выяснилось, что, как и следовало ожидать, чужеродные (мышинные) антитела вызывают у человека иммунный ответ. Это приводит к их быстрому катаболизму и опасно для организма пациента. Стало ясно, что необходимо либо заменять участки молекулы, отвечающие за распознавание опухолевой клетки, на соответствующие фрагменты человеческого происхождения (гуманизированные антитела), либо удалять домены, не вовлеченные в связывание антигена (мини-антитела).

Эти два направления и доминируют в настоящее время в инженерии антител. Получен ряд химерных мышья/человек и полностью “очеловеченных” антител. Показано, что возможно не только “очеловечивать” антитела, но и менять их изотип (например, от IgG к IgE), прививая таким образом рекомбинантному иммуноглобулину принципиально новые свойства по взаимодействию с системой комплемента. Однако практическое использование этих исследований в биомедицине сдерживалось отсутствием безопасных и технологичных

биопродуцентов полноразмерных рекомбинантных антител. Развитие в последнее время технологий трансгенных животных и растений позволяет с уверенностью предположить, что в ближайшие годы будут активно конструироваться и применяться в клинической практике не только генно-инженерные антитела, цитокины и другие эффекторные молекулы, но и рекомбинантные производные, составленные из фрагментов различных классов соединений. Таким образом, будет достигаться тонкое и точное воздействие на организм.

Область мини-антител развивалась более интенсивно, в первую очередь из-за доступности их в бактериальных продуцентах. Мини-антитела представляют собой только вариабельные домены антитела, соединенные пептидным мостиком. Они достаточно эффективно распознают антиген, не требуют для своего функционирования гликозилирования, легко достигают клеток-мишеней, быстро выводятся из организма. Однако, поскольку они лишены константных доменов антитела, опосредующих эффекторные цитотоксические функции, их необходимо снабжать другими агентами для воздействия на патологические ткани. Для этого используются белковые токсины, химические препараты, радионуклиды. Большой прогресс в получении мини-антител связан с развитием фагового и рибосомного дисплея – методологий, позволяющих отбирать молекулы с требуемыми свойствами из чрезвычайно обширных фаговых библиотек. Эти же технологии позволяют проводить направленный поиск абзимов – антител, обладающих ферментативными свойствами. Методами белковой инженерии на основе мини-антител можно успешно конструировать бифункциональные производные: биспецифические антитела (в частности, для перенацеливания киллерных клеток на опухоли), антитела с раз-

личными ферментами (новые возможности создания реагентов для иммунохимии), антитела и эффекторные молекулы неиммуноглобулиновой природы (иммунотерапия).

Одним из недостатков мини-антител является их моновалентность, в результате которой они значительно проигрывают в avidности двухвалентным природным антителам. Начавшийся в последние годы поиск путей получения двух- и мультивалентных производных биотехнологичных мини-антител позволит значительно расширить возможности их применения в самых различных областях, например в технологии микрочипов. Но наиболее важной, по-видимому, будет оставаться разработка биомедицинских приложений рекомбинантных антител, в частности для ранней неинвазивной диагностики, а также точной и эффективной терапии раковых опухолей.

Возвращаясь к статье Ф. Крика, следует отметить, что он в 1970 г., так же как и В.А. Энгельгардт в своей статье в 1971 г. (В.А. Энгельгардт. К статье Ф. Крика “Молекулярная биология в 2000 году” // Природа. 1971. № 7. С. 46–48), отводил важную роль физико-химическим исследованиям биополимеров. 30 лет спустя, в 2000 г., это в полной мере актуально и для объектов, с которыми оперирует молекулярная иммунология. В частности, в области инженерии антител в известной степени доминировал поиск “волшебной пули” – новой молекулы, способной найти и поразить клетку-мишень. Между тем не менее, а возможно, и более важная задача – улучшение аффинности и специфичности нацеливающей рекомбинантной молекулы, оптимизация ее размера, заряда, фолдинга и стабильности на основе их детального и целенаправленного исследования с помощью физико-химических методов.