

Петров Рэм Викторович

Академик РАН, РАМН и РАСХН, профессор. Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии и премии Правительства РФ, Почетный председатель Всероссийского научного общества иммунологов.

Хайтов Рахим Мусаевич

Академик РАН и РАМН, профессор, директор ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, лауреат Государственной премии и дважды лауреат премии Правительства РФ, президент Российской ассоциации аллергологов и иммунологов.

Научный редактор — д-р биол. наук, проф. **Манько Виктор Михайлович** (ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России).

Иллюстративный материал — **Закурдаева Алла Юрьевна** (ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России).

П 30 Петров Р.В., Хайтов Р.М.

Иммуногены и вакцины нового поколения. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 608 с. : ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

ISBN 978-5-9704-1868-0

Книга посвящена созданию эффективных иммуногенов и конструированию на их основе вакцин нового поколения с повышенными иммунизирующими свойствами против ряда актуальных инфекций (грипп, гепатиты, ВИЧ/СПИД, рак, туберкулез, сальмонеллез и др.), а также аллергий. Характеризуются очищенные фрагменты и эпитопы выделенных антигенов различных вирусов, бактерий и простейших, минимальная структура которых в сочетании с современными адьювантами обеспечивает развитие высокого иммунного ответа. Рассматриваются достижения в области создания ДНК- и других генетических вакцин, обратных вакцин, растительных рекомбинантных вакцин, терапевтических вакцин и вакцин против соматических (неинфекционных) болезней. Особое внимание уделяется конструированию нановакцин и созданию наноантигенов. Характеризуются внедренные в медицинскую практику полимерсубъединичные вакцины против гриппа, проходящие клинические испытания вакцина против ВИЧ/СПИДа и аллерготропины для специфической иммунотерапии аллергий. Анализируются результаты исследований по включению адьювантов с контролируемой структурой в состав создаваемых вакцин с целью повышения эффективности.

Книга предназначена для научных сотрудников, врачей, студентов, аспирантов, ординаторов и преподавателей в области иммунологии и смежных дисциплин — молекулярной биологии, микробиологии, биохимии, биофизики и др.

УДК616-097
ББК52.6+53.53

ISBN 978-5-9704-1868-0

© Петров Р.В., Хайтов Р.М., 2010

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». оформление. 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Введение	Ю
Список сокращений, часто встречающихся в тексте	15
ГЛАВА 1. Естественные защитные силы организма:	
«Врожденный иммунитет».....	18
1.1. Гуморальные факторы.....	19
1.2. Клеточные факторы	27
1.3. Рецепторы системы врожденного иммунитета.....	33
1.3.1. Общая характеристика рецепторов, распознающих молекулярный образ патогена (PRR).....	34
1.3.2. Классификация рецепторов, распознающих молекулярный образ патогена.....	37
1.3.2.1. Классификация по структуре.....	37
1.3.2.2. Классификация по функции	39
1.3.3. Рецепторы семейства Тo11-подобных рецепторов (TLR), распознающие молекулярный образ патогена.....	40
1.3.3.1. LRR-домен ТoП-подобных рецепторов	43
1.3.3.2. TIR-домен ТoП-подобных рецепторов.....	43
1.3.4. Рецепторы семейства NLR, распознающие молекулярный образ патогена, и инфламасома.....	44
1.3.5. Рецепторы семейства RLR, распознающие молекулярный образ патогена.....	46
1.3.6. Рецепторы семейства DAI, распознающие молекулярный образ патогена.....	47
1.3.7. Рецепторы семейства CLR, распознающие молекулярный образ патогена.....	48
1.3.8. Внутри- и межгрупповое взаимодействие рецепторов, распознающих молекулярный образ патогена.....	49
1.3.9. Негативная регуляция активационных рецепторов, распознающих молекулярный образ патогена.....	50
1.3.10. Распознавание патогенных и комменсальных микроорганизмов.....	51
1.3.11. Экспрессия ТoП-подобных рецепторов Т- и В-клетками	52

1.3.12. Активирующее и инструктивное влияние врожденного иммунитета на Т-клетки.....	52
1.3.13. Активирующее влияние клеток адаптивного иммунитета на врожденный иммунный ответ.....	54
ГЛАВА 2. Структура и функции иммунной системы.....	56
2.1. Строение иммунной системы, разновидности лимфоцитов и молекулярные основы распознавания антигенов.....	56
2.2. Иммунная система при ответе на антигены. Молекулярные основы иммунного реагирования.....	63
2.3. Изменения в иммунной системе при иммунном ответе и после его завершения	72
ГЛАВА 3. Гены иммунного ответа.....	77
3.1. Строение главного комплекса гистосовместимости (МНС)	77
3.2. Гены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и их продукты	87
3.3. Основные функции главного комплекса гистосовместимости.....	95
ГЛАВА 4. Возбуждение и торможение иммунной системы	125
4.1. Молекулярные механизмы проведения сигналов внутрь клетки.....	125
4.1.1. Молекулярные механизмы формирования активирующих сигнальных путей фагоцитов, опосредованные через Fc- и Toll-подобные рецепторы.....	126
4.1.2. Формирование активирующих сигнальных путей, опосредованное через антигенраспознающие рецепторы Т-(TCR) и В-(BCR) лимфоцитов	136
4.1.3. Формирование сигнальных путей, опосредованное через активацию рецепторов для цитокинов	139
4.1.4. Сигналпроводящие рецепторы естественных клеток-киллеров	140
4.1.5. Формирование сигнальных путей, подавляющих функциональную активность кле.....	145
4.2. Апоптоз и его место в развитии и функционировании иммунной системы	148
4.2.1. Апоптоз как разновидность гибели клеток	148

4 9 2. Место апоптоза в иммунологических процессах	149
4 9 3. Механизмы и с и г н а л ь н ы е пути, вовлекаемые в развитие апоптоза	151
4 2.3.1. Рецепторный механизм включения апоптоза	152
4 2.3.2. Митохондриальный механизм включения апоптоза.....	154
4 2.3.3. А к т и в а ц и я каспаз и реализация их действия.....	158

ГЛАВА 5. От аттенуированных штаммов к субъединичным препаратам	162
5.1. Живые аттенуированные вакцины	163
5.2. Убитые и разрушенные «химические» вакцины	170
5.3. В а к ц и н ы против дифтерии, столбняка, коклюша (АКДС) . . .	172
5.4. Поствакцинальные р е а к ц и и и осложнения	174
5.5. Субъединичные вакцины.....	176

ГЛАВА 6. Генно-инженерные (рекомбинантные) вакцины (г-вакцины)	180
6.1. Создание и разработка генно-инженерных вакцин.....	180
6.1.1. Генно-инженерные белковые рекомбинантные конструкции	184
6.1.2. Гетерологичные бактерии или вирусы, используемые как носители соответствующих векторов.....	185
6.1.3. Искусственно аттенуированные, высокоиммуногенные штаммы, содержащие протективные антигены, из генома которых удалены гены, определяющие вирулентность и токсичность.....	187
6.1.4. Вакцинные вирусоподобные конструкции, лишенные генома.....	187
6.1.5. Генетические конструкции, включающие иммуоогенную составляющую и компонент, определяющий другие свойства	188
6.2. Сложности получения и ограничения использования генно-инженерных вакцин	189
6.2.1. Факторы, влияющие на стоимость разработки.....	189
6.2.2. Сложности хранения и транспортировки.....	189
6.2.3. Недостаточная активация клеточного иммунного ответа	190

ГЛАВА 7. Синтетические иммуногены и вакцины.....	192
7.1. Первые синтетические антигены.....	192
7.2. Пептидные антигены.....	195
7.3. Полипептиды вирусов.....	201
7.4. Полипептиды бактерий.....	211
7.5. Полипептиды простейших.....	221
7.6. Поливалентные комплексы	222
ГЛАВА 8. Конъюгированные вакцины.....	224
8.1. Конъюгированные антигены и иммуногены	224
8.2. Синтетические иммуномодуляторы для вакцин нового поколения (новые адъюванты).....	226
8.2.1. Синтетические аналоги природных адъювантных структур	226
8.2.2. Синтетические полиэлектролиты	237
8.2.3. Клеточные механизмы иммунопотенцирующего действия синтетических полиионов.....	244
8.2.4. Молекулярные механизмы активации иммунокомпетентной клетки полиионами	297
8.2.5. Влияние на иммунный ответ.....	310
8.3. Конъюгированные антиген-полимерные иммуногены	328
8.3.1. Гаптен-полиэлектролит.....	328
8.3.2. Гаптен-неионогенный полимер	331
8.3.3. Белок-полиэлектролит	339
8.3.4. Пептид-полиэлектролит	345
8.3.5. Полисахарид-полиэлектролит и полисахарид- белок-полиэлектролит	349
8.3.6. Свойства (Т-независимость, формирование иммунологической памяти) конъюгированных антиген- полимерных иммуногенов	352
ГЛАВА 9. Фенотипическая коррекция и врожденный иммунитет: новые концепции в вакцинологии.....	367
9.1. IR-независимость конъюгированных иммуногенов на основе полиионов и концепция фенотипической коррекции	367
9.2. Фенотипическая коррекция генного контроля иммунного ответа на гриппозную вакцину.....	379

9,3 Стимуляция врожденного иммунитета	386
9,4 Новые концепции в вакцинологии, базирующиеся на процессах активации врожденного иммунитета	391
ГЛАВА Ю. Конъюгированные полимер-субъединичные вакцины . .	397
10.1. Экспериментальные вакцины: от конъюгированных антигенов к конъюгированным вакцинам.....	397
10.1.1. Сальмонеллезные вакцины.....	398
10.1.2. Гриппозные вакцины	402
10.1.3. Аллерготропины	416
10.1.4. Вакцины против ВИЧ/СПИДа.....	442
10.1.5. Вакцины против рака.....	489
10.1.5.1. Опухлеассоциированные антигены.....	490
10.1.5.2. Адьюванты	491
10.1.5.3. Противоопухолевые вакцины	496
10.2. Вакцина «Гриппол».....	501
ГЛАВА 11. Нанобиотехнология, нановакцины, наноантитела.....	507
ГЛАВА 12. Новая вакцинология и вакцины будущего	526
12.1. ДНК-вакцины и другие генетические вакцины	527
12.2. «Обратные вакцины» (reverse vaccines).....	531
12.3. Растительные рекомбинантные вакцины (съедобные вакцины)	532
12.4. Терапевтические вакцины	537
12.5. Вакцины против соматических (неинфекционных) болезней	538
12.5.1. Вакцинные ДНК-конструкции, стимулирующие Th1-ответ, в лечении аллергических заболеваний.....	539
12.5.2. Вакцины, подавляющие аутоиммунные реакции.....	540
12.5.3. Вакциноterapia болезни Альцгеймера.....	540
Список литературы.....	543