

**ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ VI.59.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ,
ИММУНИТЕТА И ОНКОГЕНЕЗА**

Программа VI.59.1. Молекулярные основы иммунитета, диагностика и коррекция иммунопатологических процессов (координатор докт. биол. наук А. В. Таранин)

Учеными Института молекулярной и клеточной биологии сконструирована комбинаторная библиотека фрагментов ДНК, кодирующих 10Fn3-домен фибронектина человека с разнообразием около 10¹³ вариантов. 10Fn3-Домен обладает сходной с IgV трехмерной структурой. Его разнообразие в созданной библиотеке определяется двумя искусственными гипервариабельными петлями, аналогичными гипервариабельным петлям IgV (рис. 30). Библиотека будет использована как источник белковых агентов, аналогов антител, способ-

ных высокоаффинно связывать представляющие медицинский интерес молекулы человека. Отсутствие дисульфидных связей и сайтов гликозирования позволит проводить синтез селективированных в качестве антител 10Fn3-доменов в бактериальных экспрессирующих системах, а низкая иммуногенность позволит использовать эти белки для *in vivo* терапии и молекулярного зондирования человека.

Учеными Института экологии человека исследованы особенности образования антител к канцерогену окружающей среды бензо-

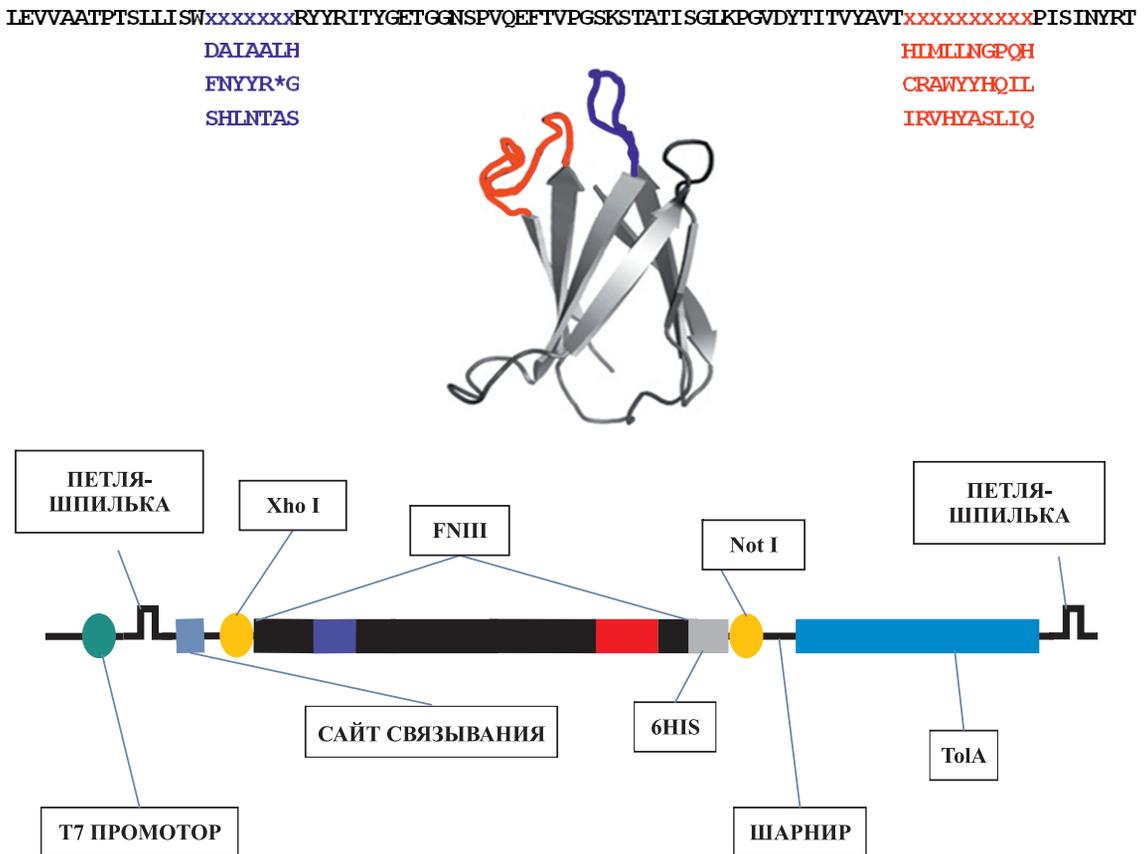


Рис. 30. Синтетическая комбинаторная библиотека фрагментов ДНК, кодирующих 10Fn3-домен. Сверху: первичная последовательность и трехмерная структура каркасного и искусственных вариабельных (выделены цветом) участков 10Fn3-домена. «X» может быть любой аминокислотой. Приведены примеры вариабельных участков трех случайно выбранных вариантов библиотеки. Внизу: библиотека встроена в вектор, который позволяет селективировать мишень-специфичные 10Fn3-белки методом рибосомного дисплея.

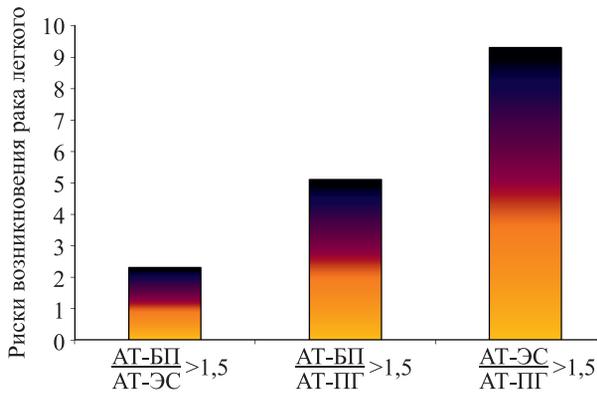


Рис. 31. Риски возникновения рака легкого у мужчин при повышенных соотношениях количества антител к бензо[а]пирену и эстрадиолу ($\frac{AT-BP}{AT-ES} > 1,5$), к бензо[а]пирену и прогестерону ($\frac{AT-BP}{AT-PP} > 1,5$), эстрадиолу и прогестерону ($\frac{AT-ES}{AT-PP} > 1,5$).

[а]пирену и к стероидным гормонам эстрадиолу и прогестерону у 171 здоровых мужчин и 128 больных немелкоклеточным раком легкого. Обнаружено, что у больных раком легкого содержание антител к бензо[а]пирену и эстрадиолу в сыворотке крови больше, а содержание антител к прогестерону меньше, чем у

здоровых людей. Более выраженные различия между больными и здоровыми выявлены по индивидуальным соотношениям количества антител к химическому канцерогену и антител к гормонам, а также по соотношениям количества антител к двум разным гормонам. Если количество антител к бензо[а]пирену превышает количество антител к эстрадиолу или к прогестерону в полтора раза ($\frac{AT-BP}{AT-ES} > 1,5$; $\frac{AT-BP}{AT-PP} > 1,5$), то шансы возникновения рака легкого (онкологический риск) возрастают в 2,5–5,0 раз соответственно. Если количество антител к эстрадиолу превышает количество антител к прогестерону в полтора раза ($\frac{AT-ES}{AT-PP} > 1,5$), риск возникновения рака легкого возрастает в 9,5 раза (рис. 31). Полученные результаты подтверждают ранее высказанное предположение о нарушении иммунохимического гомеостаза при канцерогенезе. Комбинированный метод иммуноанализа антител к химическим канцерогенам окружающей среды и антител к эндогенным низкомолекулярным соединениям представляется перспективным для дальнейшего изучения механизмов канцерогенеза и для определения онкологических рисков у человека.