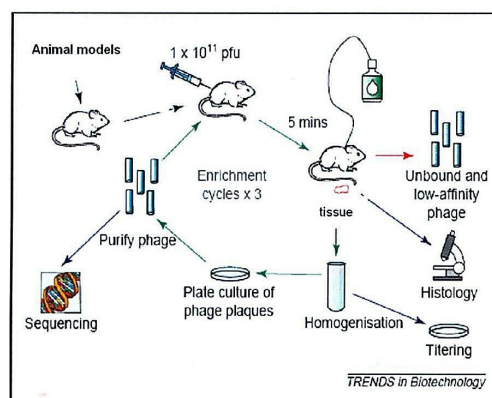


噬菌体展示技术

马丽云 14301050278

技术原理:

噬菌体展示技术是将外源蛋白或多肽的 DNA 序列通过基因工程技术插入到噬菌体外壳蛋白结构基因的适当位置,使外源基因随外壳蛋白的表达而表达,同时,外源蛋白随噬菌体的重新组装而展示到噬菌体表面的生物技术。



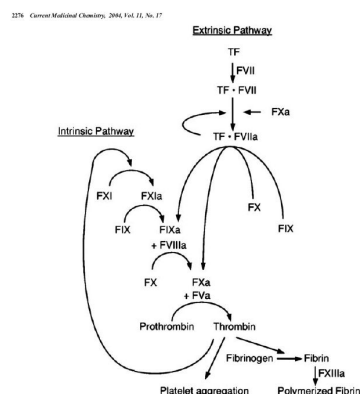
应用:

1. 在新型疫苗研制方面的应用

传统疫苗主要为减毒活疫苗或死疫苗,这种方法只能获得部分保护力,而且操作繁琐,又有一定危险性,用人工设计和合成疫苗将是一种必然的趋势。噬菌体表面展示技术为基因工程疫苗的筛选和设计提供了有效手段。李晓慧等采用噬菌体展示技术,构建人血管内皮生长因子(VEGF)重组 T7 噬菌体疫苗,证明该疫苗可干扰机体对自身 VEGF 的免疫耐受,可产生较高水平的特异性抗 VEGF 抗体,并具有抑制小鼠 Lewis 肿瘤生长的效应。

2. 在酶抑制剂筛选中的应用

具有生物活性的小肽中有酶抑制剂,它们有重要的基础研究及应用价值。利用噬菌体肽库寻找抑制酶活性的肽段的方法非常有效,用这一技术已经成功地筛选得到多种高活性的酶抑制剂。



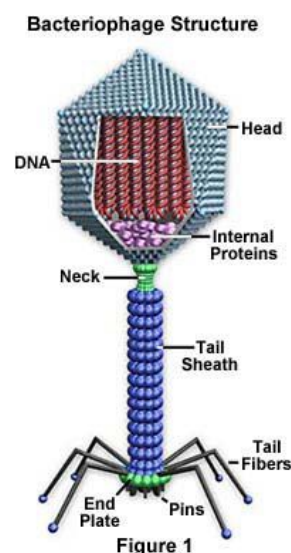
3. 在医学诊断和治疗方面的应用

噬菌体抗体库制备的抗体一般是基因工程抗体中的小抗体,主要含有抗原结合部位。由于它们普遍具有分子小、穿透力好、本底低等特点,因此最适用于放射显像诊断。若将其连接上其他的效应分子(如毒素、放射性同位素、化学药物等),可用于肿瘤的免疫放射治疗及其定位诊断。Macho 1dKP 等用噬菌体展

示技术表达的一种肿瘤坏死因子拮抗剂，将此拮抗剂用于治疗难治性贫血患者，不论单独使用还是与其他药物合用，症状都得到明显改善。噬菌体肽库表达的抗体有目的的经过修饰后可以具有好的作用，用于提高治疗的效果，放射性元素标记的抗体还可使肿瘤成像或用于靶向治疗。

4. 在多肽药物开发中的应用

由于噬菌体展示肽/蛋白质的结构与功能常常与天然肽/蛋白质具有同样或极为相似的结构与功能，利用此特点，在天然蛋白质或特定功能的框架分子噬菌体展示文库中，以一定功能的靶分子筛选，可以简便快速地获得与靶分子具有强亲和力和特异性的小肽或新型蛋白，这些肽段可以作为候选药物进行开发。这对于设计和筛选具有较小副作用的候选药物，有不可估量的价值。目前该技术已广泛用于艾滋病、心血管病、组织器官移植、神经性疾病等领域药物的研究和开发，并已筛选出大量的受体拮抗物。



5. 在肿瘤研究中的应用

肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞会表达一些正常组织所没有的特异性抗原，分析这些抗原的结构和功能，对肿瘤的早期诊断和靶向治疗都有重要意义。利用噬菌体展示文库可以筛选得到这些特异性抗原的模拟表位，从而为肿瘤的进一步研究奠定基础。

6. 在蛋白质相互作用研究中的应用

噬菌体展示的多肽文库是由特定长度的随机短肽序列组成，理论上文库中包含了某一固定长度的所有氨基酸。用靶蛋白(如受体、抗体等)对该随机文库进行亲和淘筛，就可以获得与之结合的短肽序列。对所得序列测定分析，并合成相应的短肽，从而可以来研究两个蛋白质之间的相互作用。近年研究者利用这种方法，已经成功鉴定出多个重要大分子，如生长激素受体、胰岛素受体、胰岛素样生长因子受体和 TNF- α 受体的激动剂和拮抗剂。

技术优缺点:

优点: 1. 将蛋白质与其遗传信息之间提供了直接的物理关系, 可以有效地对所需要功能的克隆进行反复筛选, 并对其进行扩增。2. 能够高通量的淘选。3. 易于纯化。

局限性: 1. 在噬菌体展示过程中必须经过细菌转化, 噬菌体包装, 大大限制了所建库的容量和分子多样性。2. 不是所有序列都能在噬菌体中获得很好的表达, 因为有些蛋白质功能的实现需要折叠转运等, 导致在体内筛选时需外加选择压力。

