

تولید انژی پادی های نو ترکیب در حیوانات و گیاهان

گرد آوری و تالیف

دکتر فاطمه رهبری زاده

عضوهیات علمی گروه بیوتکنولوژی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

احمد اسماعیلی

گروه زراعت دانشگاه لرستان

شهاب فلاحی

گروه ویروس شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی

انتشارات خسروی

۱۳۸۹

سرشناسه	: رهبری زاده، فاطمه، ۱۳۴۹ -
عنوان و نام پدید آور	: تولید آنتی بادی های نو ترکیب در حیوانات و گیاهان / گردآوری و تألیف فاطمه رهبری زاده، احمد اسماعیلی، شهاب فلاحي.
مشخصات نشر	: تهران، خسروی: ۱۳۸۹.
مشخصات ظاهری	: ۷۸ ص:، مصور، جدول.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۵۵۲۳-۸۵-۰
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: واژه نامه
موضوع	: نو ترکیبی پادتن ها
موضوع	: گیاهان -- زیست شناسی مولکولی
موضوع	: تکنولوژی زیستی / باخته های حیوانی
شناسه افزوده	: اسماعیلی، احمد
شناسه افزوده	: فلاحي، شهاب، ۱۳۶۳ -
رده بندی کنگره	: ۱۳۸۹ م ۹ ر ۱۸۶ / ۸۷ QR
رده بندی دیویی	: ۶۱۶ / ۰۷۹۸
شماره کتابتاسی ملی	: ۲۰۶۲۹۹۷



عنوان:	تولید آنتی بادی های نو ترکیب در حیوانات و گیاهان
گردآوری و تألیف:	دکتر فاطمه رهبری زاده - احمد اسماعیلی
ناشر:	انتشارات خسروی
قطع:	وزیری
نوبت چاپ:	اول ۱۳۸۹
تیراژ:	جلد ۱۰۰۰
شابک:	۹۷۸-۶۰۰-۵۵۲۳-۸۵-۰
قیمت:	۲۰۰۰ تومان

کلیه مراحل گردآوری و تألیف این اثر در کمیته تحقیقات دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت گرفته است.

فهرست

۶	مقدمه
۹	اهداف و مقاصد استفاده از ترانس ژنها در بیوتکنولوژی
۱۱	حیوانات ترانس ژنیک در بیوتکنولوژی
۱۷	بیشرفتهای درمانی با استفاده از پروتئینهای تولید شده در منابع حیوانی
۲۰	هدف گیری ژنی در سلولهای بنیادی جنینی
۲۱	انتقال هسته سلولهای سوماتیک
۲۲	هدف گیری ژنی در سلولهای سوماتیک
۲۴	هدف گیری ژنی در حیوانات اهلی
۲۴	فاکتورهای مؤثر بر کارایی انتقال هسته
۲۷	کاربرد تکنولوژی انتقال هسته
۲۸	کاربردهای بالقوه Gene targeting در حیوانات بزرگ
۳۰	DNA Micro injection
۳۱	انتقال ژنی با استفاده از رترو ویروس بعنوان ناقل ژن
۳۲	Trans Species nuclear transfer
۳۷	تهیه آنتیبادیهای نو ترکیب در شیر
۳۷	۱- سیستم بیان غدد پستانی
۳۸	۲- ژنهای انتقالی خاص شیر
۳۹	۳- انتخاب گونه
۴۱	۴- تولید حیوانات ترانس ژنیک با استفاده از سلولهای رده ژرم لاین
۴۲	۵- بیان آنتیبادیهای نو ترکیب در شیر
۴۶	شرکتهای
۴۹	بحث
۵۱	تولید آنتیبادیهای نو ترکیب در گیاهان
۵۲	مقدمه
۵۳	بررسی منابع
۵۸	سیستمهای تراریخت نمودن گیاهان و استراتژیهای بیان
۶۰	بیان در اندامکهای سلولهای گیاهی

۶۲	آنتی بادی های دارویی مهم که تاکنون در گیاهان بیان شده‌اند
۶۳	بررسی بیان پروتئین در گیاهان:
۶۳	مزایای کشاورزی ملکولی در تولید پروتئین نو ترکیب
۶۸	چالشهای زیست داروها
۶۹	تولید کمی و کیفی
۷۱	تخلیص
۷۳	گلیکوزیلاسیون
۷۴	موضوعات مربوط به زمان بندی و تنظیم
۷۵	تولید VHH در گیاهان
۷۷	تکنیکهای لازم در تولید محصول:

مقدمه

بدن انسان برای استفاده در انتقال عضو، دانشمندان را در دانشگاه‌ها و صنعت برانگیخته تا روشهایی برای کلون کردن خوک با اعضای مشابه انسان طراحی کنند و منبعی برای تأمین اعضای مورد نیاز انسان فراهم سازند.

مستفاده به نوع سیستم مورد استفاده، نگرانی‌هایی نیز وجود دارد. زمان بلوغ و بهره‌وری حیوانات مورد استفاده در این سیستمها و نیاز به مقادیر زیاد پروتئین‌های نوترکیب بویژه آنتی بادیهای نوترکیب در درمان، باعث علاقه‌مندی به ایجاد تکنولوژی پروتئین‌های نوترکیب در گیاهان و حیوانات شده است. اولین روش تجاری که موفقیت زیادی در تولید پروتئین دارد و پیش‌بینی می‌شود که در آینده از آن استفاده زیادی شود تولید پروتئین با استفاده از Bioreactors طبیعی است.

تولید داروهای نوترکیب برای تولید مقادیر زیاد پروتئین منجر به ایجاد صنعت جدیدی گردید. تولید داروهای نوکلولی با استفاده از گیاهان و حیوانات ترانس ژنیک به طور آشکار در دهه های اخیر افزایش یافته است و چندین پروتئین و آنتی بادی منوکلونال در این سیستم تولید شده و به طور کلینیکی استفاده می‌شود.

یکی از هیجانات ایجاد شده توسط انقلاب بیوتکنولوژی گسترش روشهایی است که می‌توان میزان بالایی پروتئینهای خالص را تولید نمود. دستاوردهای اخیر گواه این مطلب است که پروتئین‌های تولید شده به وسیله شیر حیوان ترانس ژنیک، یکی از مناسب‌ترین روشهای تولید می‌باشد.

زمانی که ادوارد جنر آبله گاوی را برای ایجاد ایمنی در برابر آبله انسانی بکار برد، نقش سیستم ایمنی بر علیه بیماریها کاملاً اثبات شده است. ایجاد تکنولوژی هیبریدوما، مرحله‌ای بود که در درمان بیماریها با استفاده از عوامل سیستم ایمنی با واسطه کاربرد آنتی‌بادیهای کلونال که بنام گلوله‌های جادویی معروفند به وجود آورد. اگر چه وقتی آنتی‌بادیهای کلونال در محیط‌های *in vitro* مؤثر شناخته شدند، خاصیت بیگانه بودن آنها موجب ایجاد بادی بر علیه آنتی‌بادی منوکلونال موش در بدن انسان شد که این امر موجب جلوگیری از پیرد مستمر آن گردید. تنها بعد از توسعه روشها و تکنیک‌های مختلف، ما قادر به تولید بادیهای منوکلونال مناسب برای انسان شده‌ایم که مزایا و فواید این آنتی‌بادیها در کار پزشکی کاملاً مشخص شده است.

بادیهای منوکلونال رده جدیدی از مواد بیولوژیکی هستند که امروزه برای درمان و تشخیص در استفاده قرار می‌گیرند. آنتی بادیهای منوکلونال و نوترکیب همانطور که گفته شد تحت عنوان گلوله‌های جادویی نیز شناخته می‌شوند و آنتی‌بادی‌های دارای اختصاصیت زیاد هستند با کلونهای یک سلول هیبرید که در آزمایشگاه از ترکیب سلول میلومایی و سلول B تولید شده است ساخته می‌شوند. آنتی بادیهای منوکلونال می‌توانند هم در آزمایشگاه و هم در بدن وجود زنده ساخته شوند. حیوانات قادر به تولید آنتی بادیهای منوکلونال هستند ولی این امر از باط اخلاقی محدودیتهایی دارد و آنتی بادیهای تولید شده نیز ایمنوژن هستند. اخیراً "نولوژیهای DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک و نمایش فاژی و حیوانات ترانس ژنیک برای پید آنتی بادیهای انسانی شده و یا آنتی بادیهای منوکلونال و نوترکیب خالص انسانی طراحی شده اند که فواید زیادی دارند. آنتی بادیهای منوکلونال به تنهایی و یا بطور کونژوگ با داروها،

توکسینها و اتمهای رادیواکتیو برای درمان سرطان ، بیماریهای عفونی ، رد پیوند ، بیماریهای خود ایمنی و نارسایی های کاردیوواسکولار استفاده می شوند . سرعت رسیدن به آنتی بادیهای منوکلونال برای شرایط و موارد مختلف اخیراً تسریع شده است. به عنوان مثال abciximab برای جلوگیری از ایسکمی قلبی شدید به دنبال آنژیوپلاستی کرونری، Rituximab برای درمان لنفوم B غیرهوچکینی، Trastuzumab برای درمان سرطان سینه متاستاز دهنده ، Infiximab برای درمان بیماری کراون و آرتریت روماتوئید کاربرد دارد. به علت اینکه آنتی بادیهای مناسب اغلب برای درمان بیماری هایی ایجاد شده اند که عده کثیری از بیماران به آن مبتلا هستند (سرطان و آرتریت) و همچنین به خاطر اینکه دوز این آنتی بادیها نسبتاً بالا است. این امر کاملاً ضروری بود تا تکنولوژیهای جدید تولید پروتئین کارایی بالایی داشته باشند. محیط های کشت سلولهای پستانداران یکی از روشهای انتخابی برای تولید اکثر آنتی بادیهای منوکلونال در حال تولید است. علیرغم پیشرفت و توسعه در تکنولوژی ساخت محیط های کشت و افزایش میزان تخمیر، مخارج تولید آنتی بادیهای خالص حدود دو هزار دلار برای هر گرم است که این رقم برای مقادیر کم تولید ، افزایش می یابد. راههای دیگری نیز در حال شکل گیری هستند که اساس آنها کاهش سرمایه گذاری اولیه و افزایش محصول تولید شده به واسطه تولید آنتی بادیهای منوکلونال در مقادیر زیاد است. این تکنیکها شامل استفاده از سلولهای حشرات و میکروبها، سلولهای گیاهی و سیستمهای تولید با واسطه حیوانات ترانس ژنیک می باشند .

کلمه حیوانات ترانس ژنیک بر می گردد به حیواناتی که عمدتاً در ژنوم آنها تغییراتی ایجاد شده است. قبل از توسعه ژنتیک مولکولی تنها راه مطالعه توألی ها و کارکرد ژنهای پستانداران