

Компьютерные методы в фармакологии



В.Б.Сулимов

НИВЦ МГУ

Лекция № 11

Синтетические вакцины

Вакцинация

- **Вакцинация** (от лат. *vaccus* — корова) введение антигенного материала с целью вызвать иммунитет к болезни, который предотвратит заражение или ослабит его отрицательные последствия.
- **Предупреждение и лечение целого ряда инфекционных заболеваний:**
 - Грипп
 - Туберкулез
 - Гепатит, etc.
- Попытки создать вакцину от СПИДа

Вакцинация

- Традиционный способ создания вакцин:
 - Живые вакцины
 - Аттенюированные (ослабленные) вакцины
 - Убитые вакцины
 - «Дженнеровские» (подобный, но не идентичный вирус) вакцины
- Субъединичные вакцины, содержащие фрагменты возбудителя – методы генной инженерии:
 - ДНК-вакцины
 - Рекомбинантные
- **Синтетические вакцины** – получение методами органического синтеза

Преимущества синтетических вакцин

- Не надо культивировать возбудители заболеваний
- Быстрота разработки вакцины
- Нарabотка вакцины – автоматизированными методами органического синтеза
- Процесс рациональной разработки вакцины может быть ускорен с помощью компьютерного дизайна

Основные этапы технологии создания синтетической вакцины

1. секвенирование генома возбудителя
2. рациональный компьютерный дизайн вакцины
3. наработка вакцины

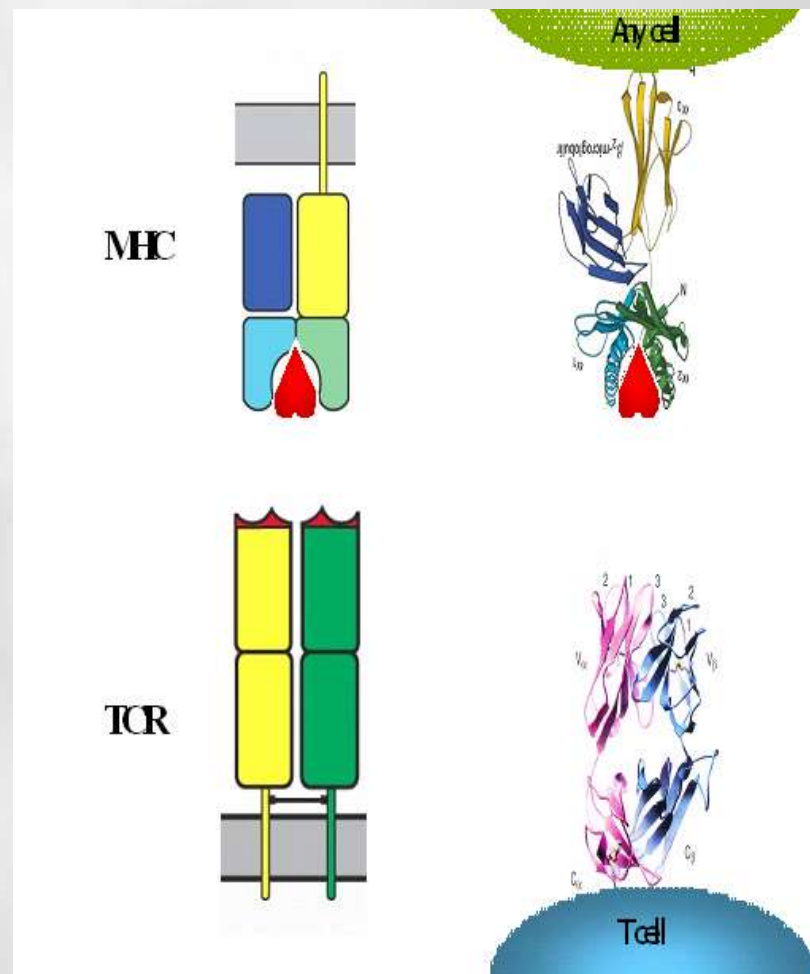
T-клеточный иммунный ответ

Основа иммунного ответа:
способность организма распознавать
чужеродные белки.

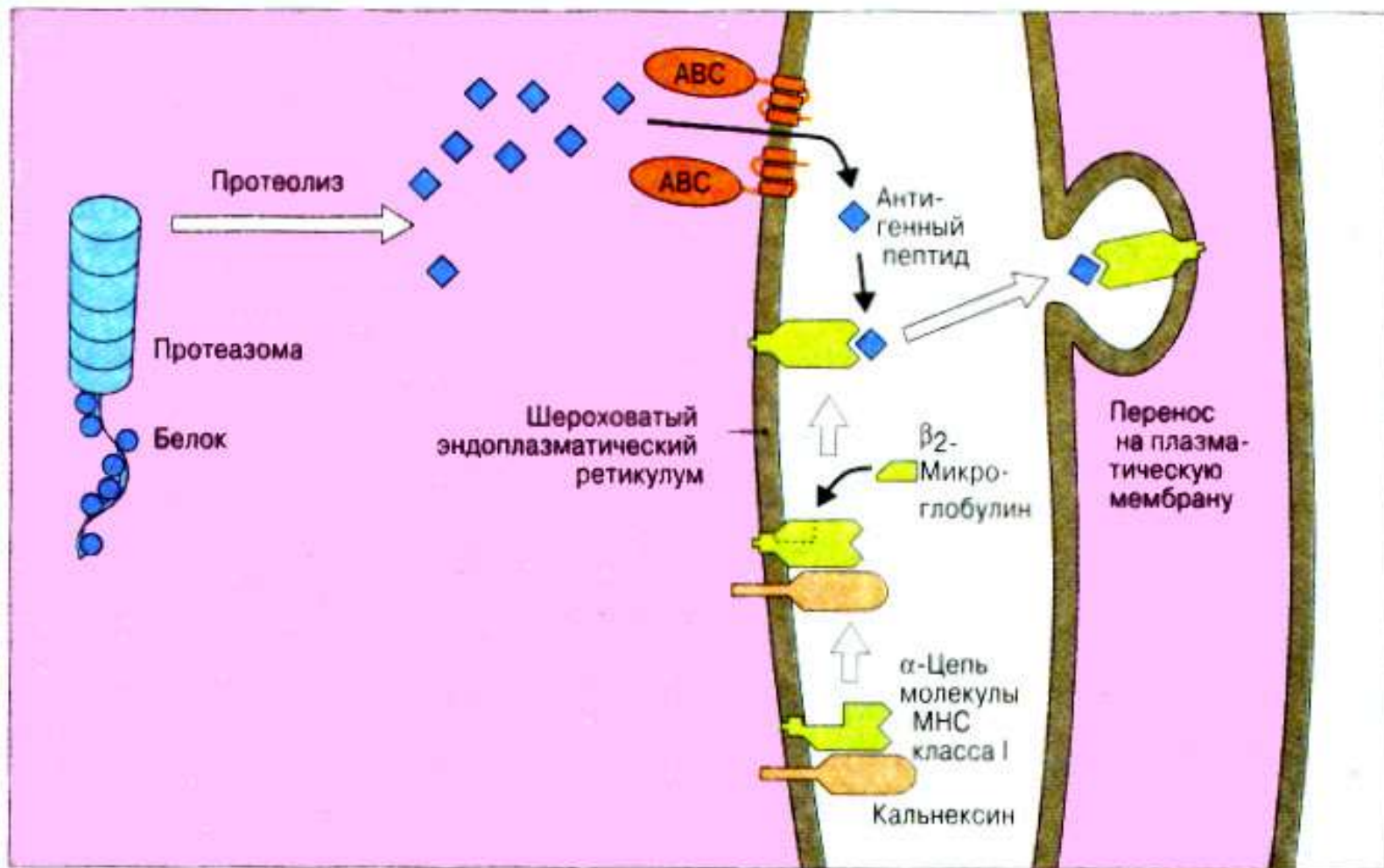
Протеолиз чужеродного белка
в клетках – белок нарезается на
олигопептиды из 8-10 аминокислотных
остатков (эпитопы).

T-лимфоцит узнает чужеродный пептид,
если этот пептид представлен на
поверхности клетки белком
Главного Комплекса Гистосовместимости
(ГКГ).

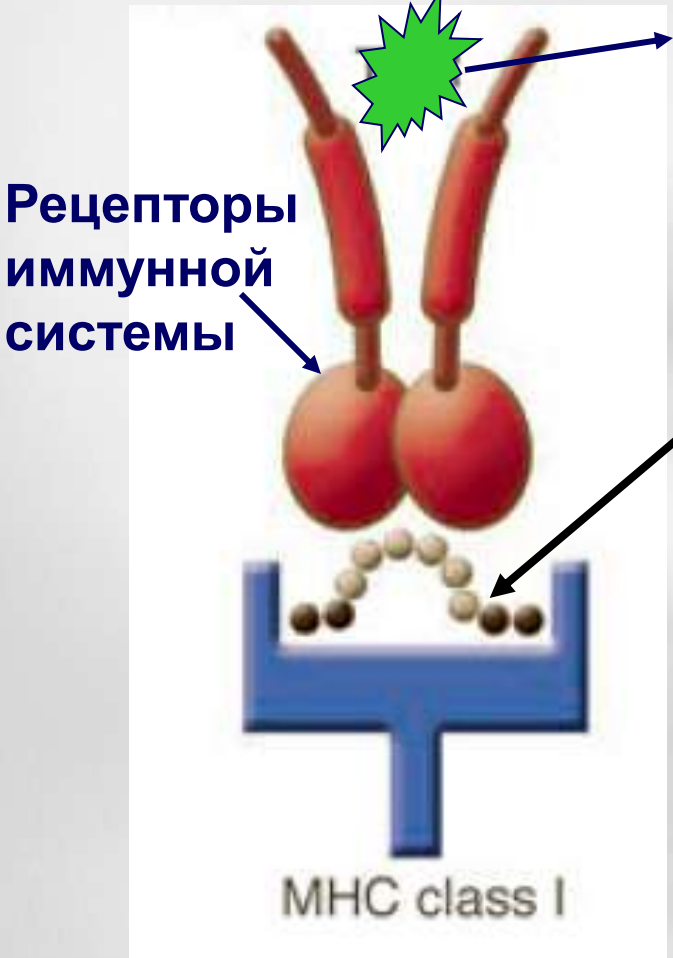
Чтобы вызвать иммунный ответ
организма пептид должен
связываться с белком ГКГ (Major
Histocompatibility Complex - MHC)



Образование комплексов антигенных пептидов эндогенного происхождения с молекулами МНС класса I

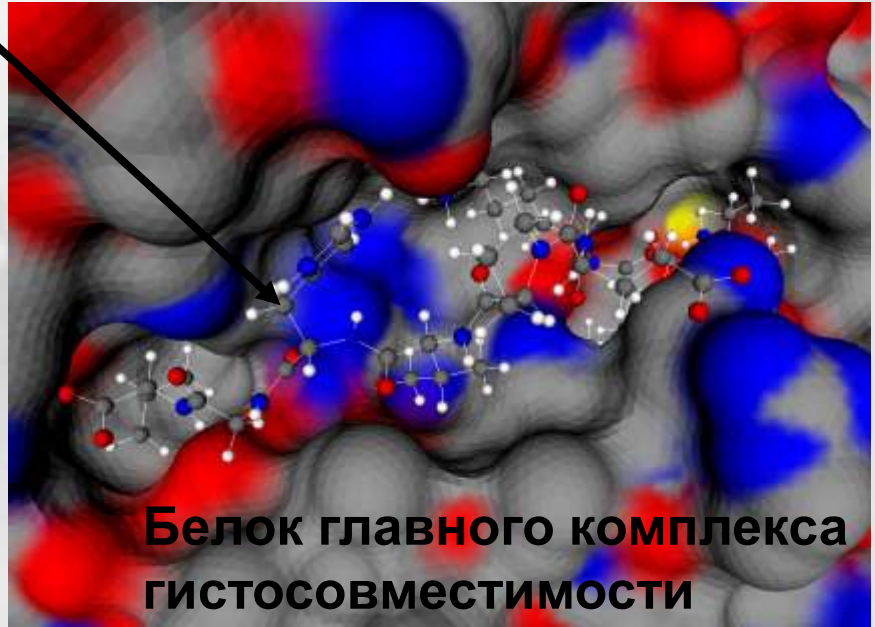


Применение суперкомпьютеров для разработки синтетических вакцин



Иммунная система реагирует на те **фрагменты белка возбудителя**, которые сильно связываются с белками главного комплекса гистосовместимости

Фрагмент белка возбудителя

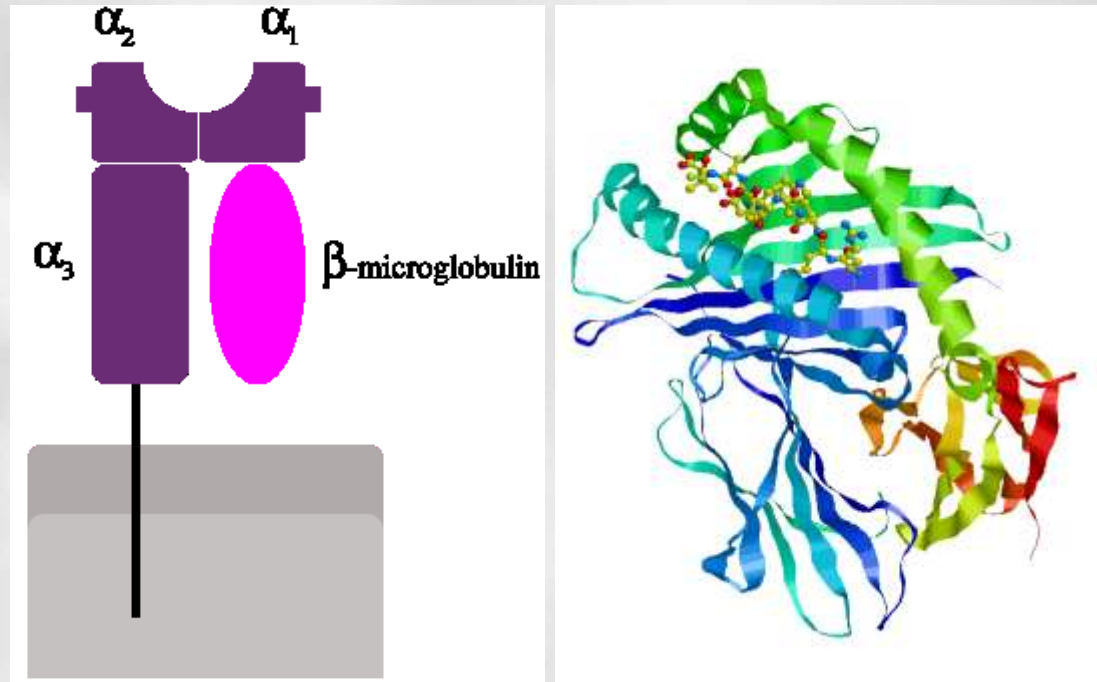


Задача: найти в аминокислотной последовательности белка возбудителя эпитопы (8-10 аминокислот), связывающиеся с белком ГКГ.

Такие эпитопы далее делаются методами органического синтеза

Что нужно для моделирования?

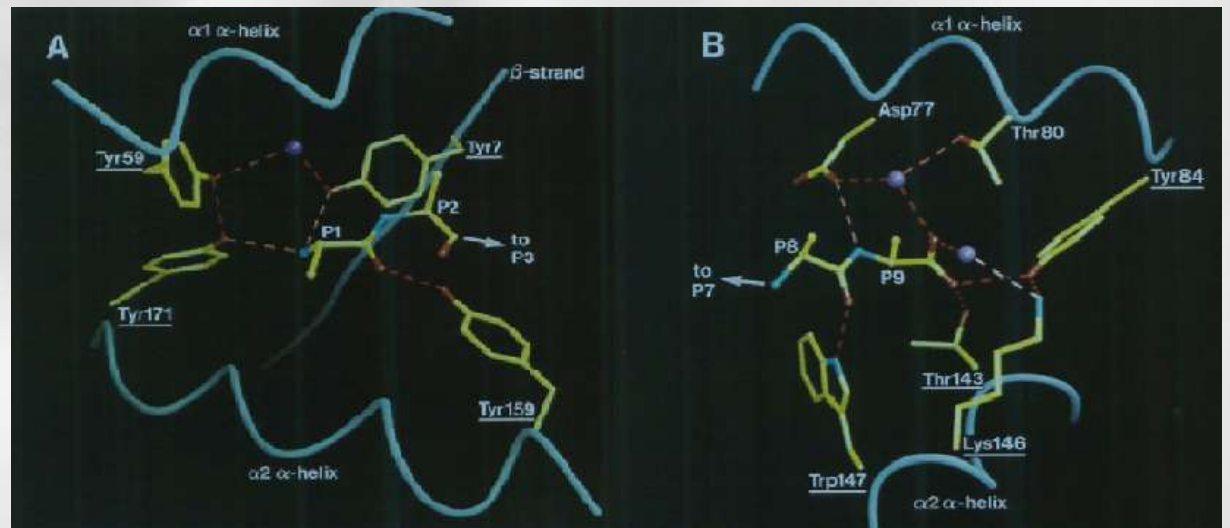
- Структура комплекса ГКГ:
 - Кристаллические структуры в базе данных PDB



- Структуры эпитопов: можно получить оптимизацией геометрии, например, методами квантовой химии (MORAS и т.п.).

Докинг эпитопов осуществляет программа Astra

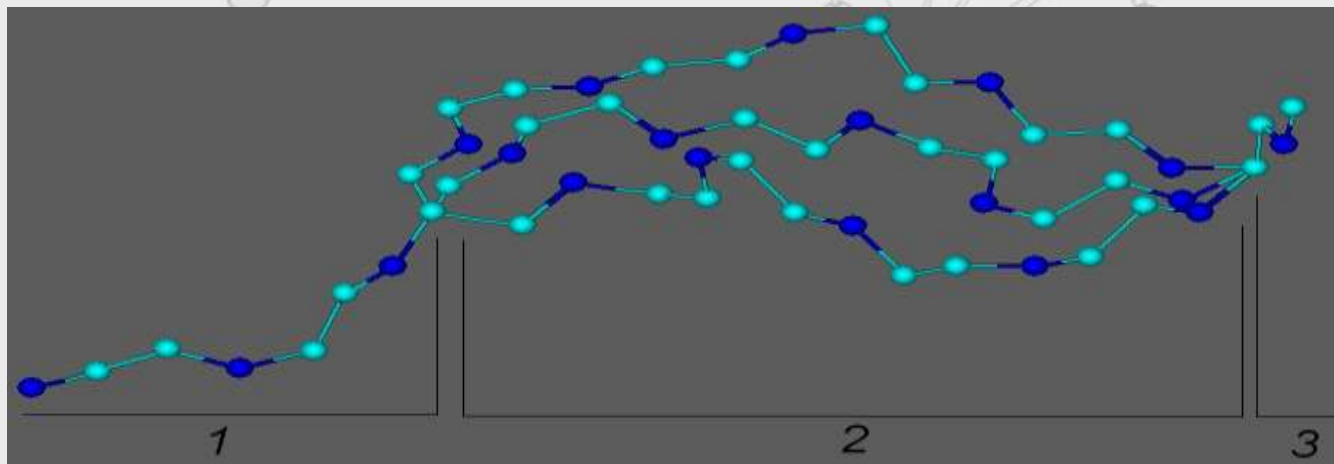
- Генетический алгоритм докинга
- Длины связей и валентные углы остаются неизменными
- Структура белка – жесткая
- Проблема: обычные программы докинга могут позиционировать лиганды, содержащие < 15 внутренних степеней свободы. Эпитопы содержат более 30 степеней свободы.
- Определенные аминокислотные остатки белка ГКГ способны образовывать водородные связи с атомами основной цепи олигопептидов.



Решение проблемы многих степеней свободы

- Решение: закрепленные концы

1. Определение конформации основной цепи
2. Определение конформаций боковых цепей



- Нет степеней свободы на трансляцию и вращение лиганда как целого.
- Длины связей и валентные углы лиганда остаются неизменными.

Спасибо за внимание!