

# 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

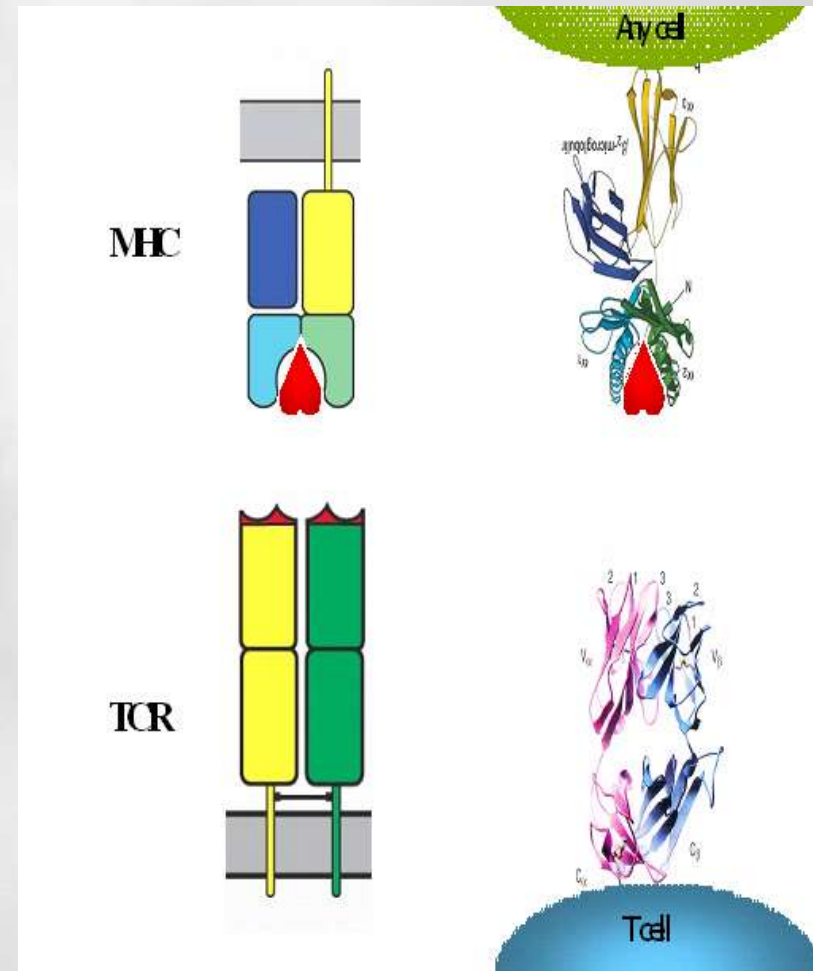
# T-клеточный иммунный ответ

Основа иммунного ответа:  
способность организма распознавать  
чужеродные белки.

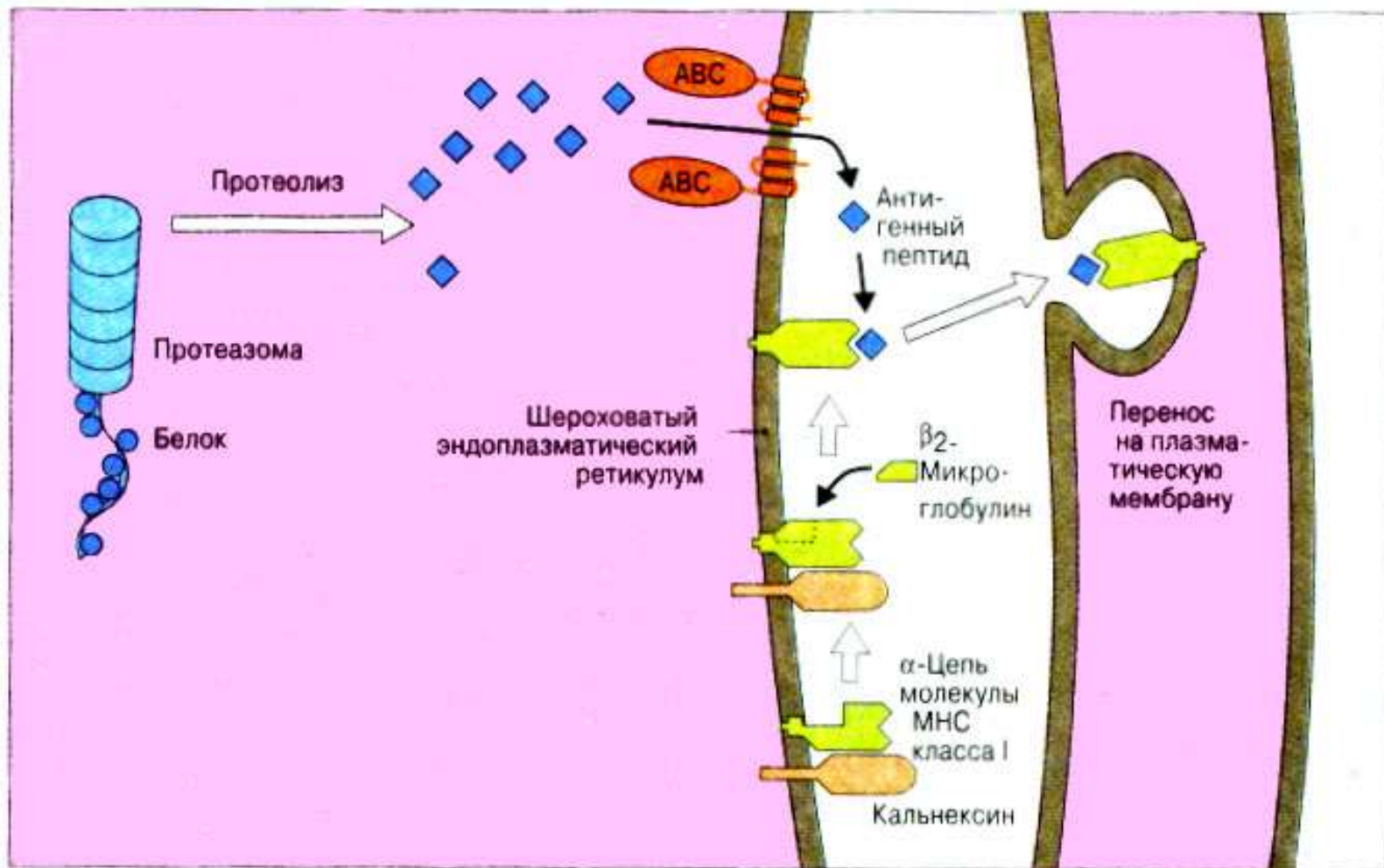
Протеолиз чужеродного белка  
в клетках – белок нарезается на  
олигопептиды из 8-10 аминокислотных  
остатков (эпитопы).

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

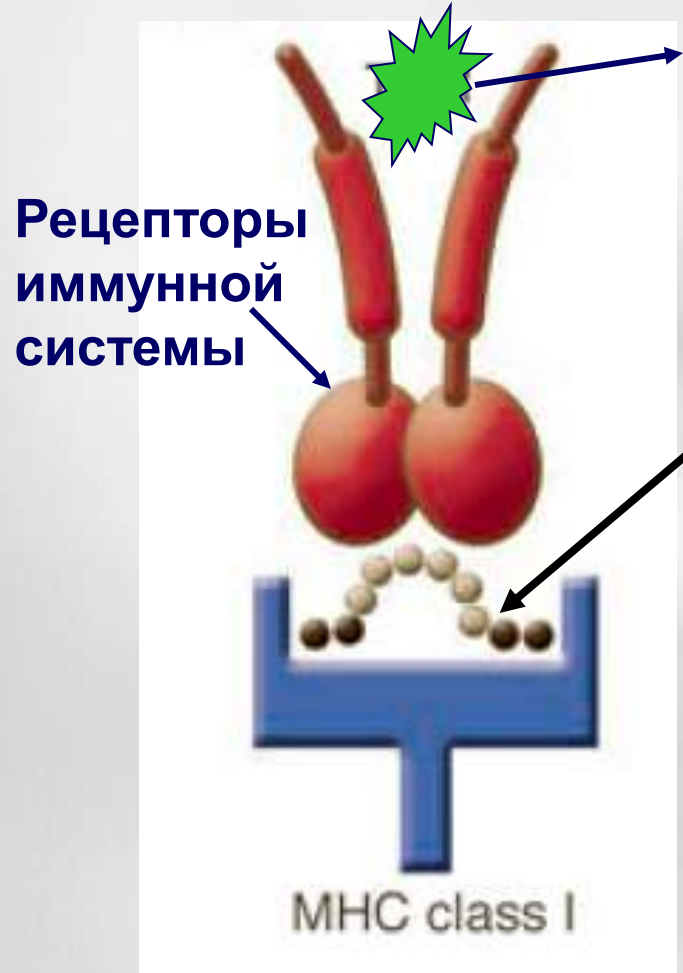
Чтобы вызвать иммунный ответ  
организма пептид должен  
связываться с белком ГКГ (Major  
Histocompatibility Complex - MHC)



## Образование комплексов антигенных пептидов эндогенного происхождения с молекулами МНС класса I

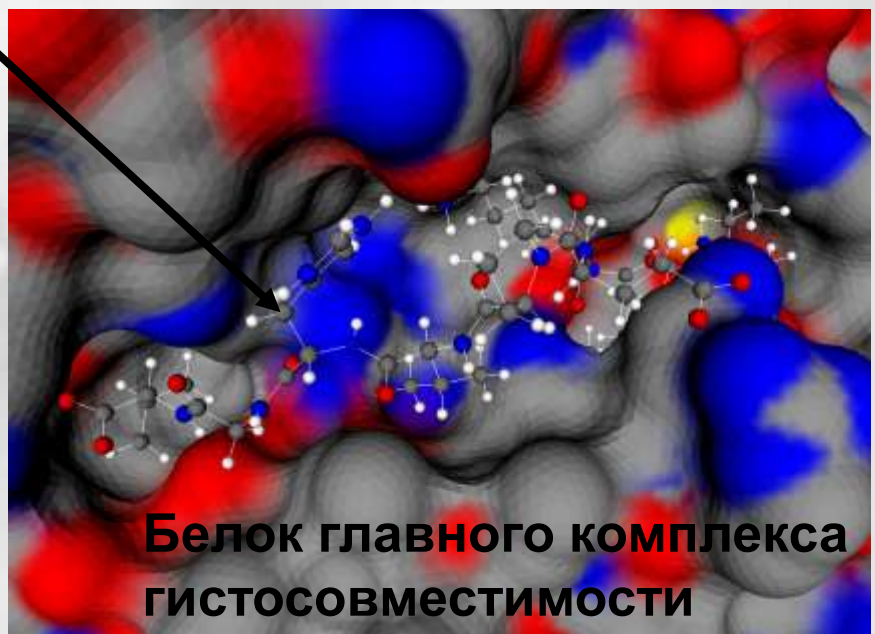


# Применение суперкомпьютеров для разработки синтетических вакцин



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.**

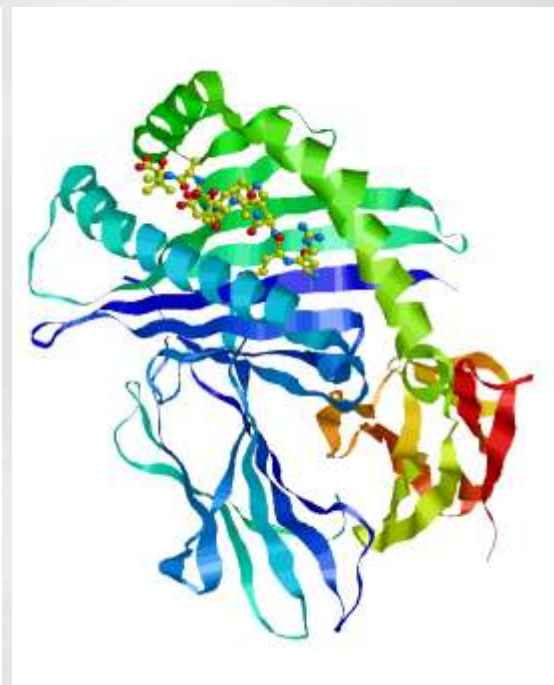
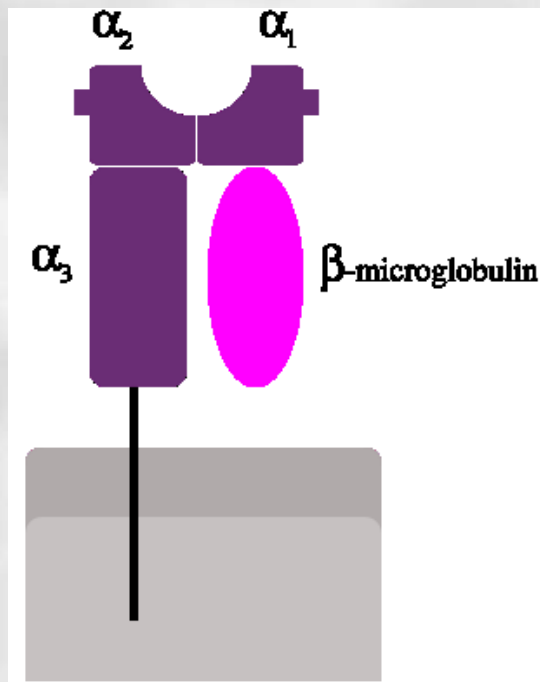
Такие эпитопы далее делаются методами органического синтеза



# Что нужно для моделирования?

- **Структура комплекса ГКГ:**

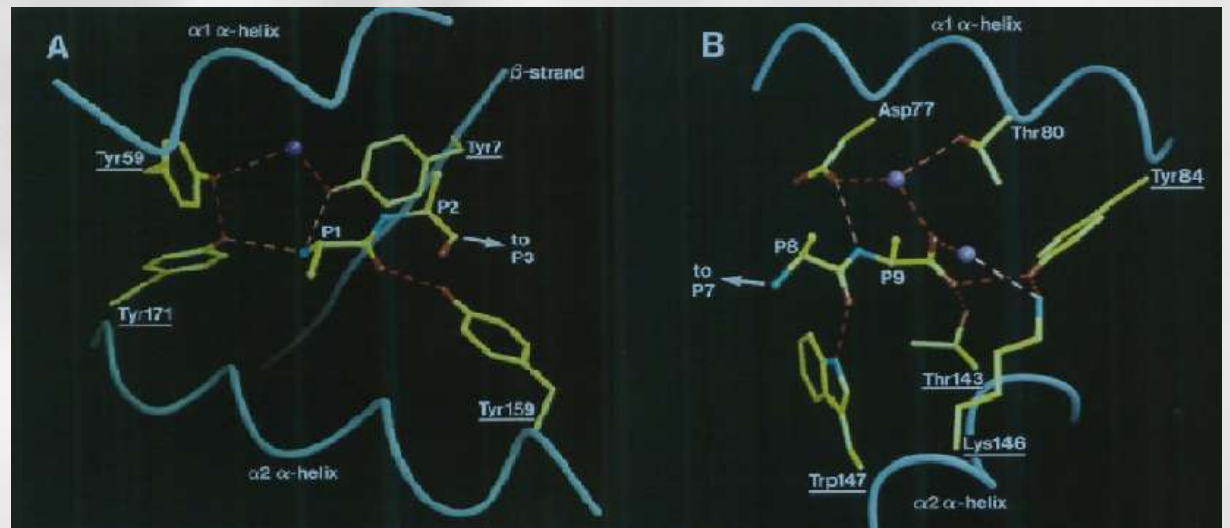
- Кристаллические структуры в базе данных PDB



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

# Докинг эпитопов осуществляет программа Astra

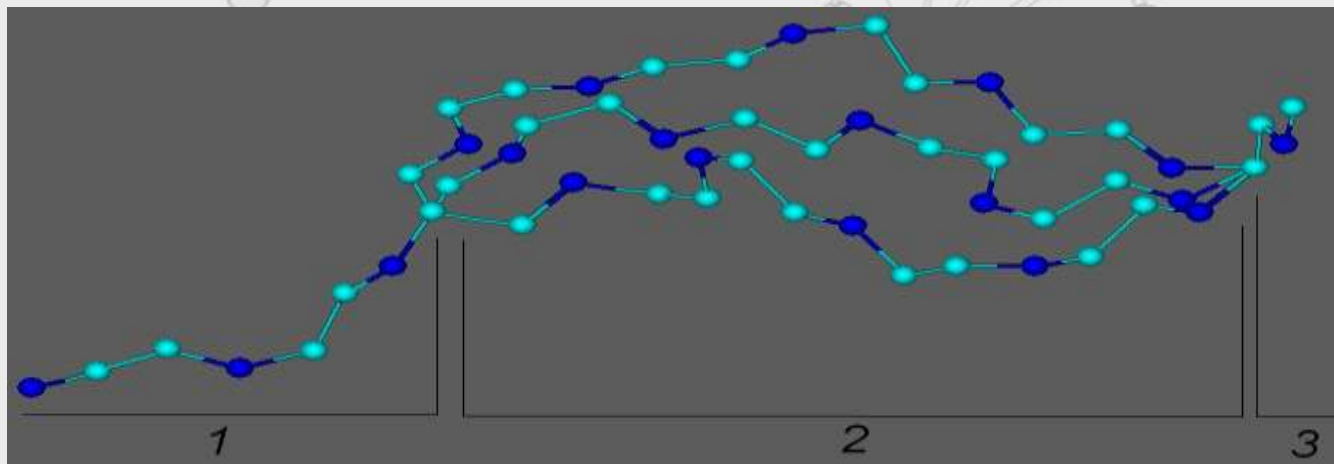
- Генетический алгоритм докинга
- Длины связей и валентные углы остаются неизменными
- Структура белка – жесткая
- Проблема: обычные программы докинга могут позиционировать лиганды, содержащие < 15 внутренних степеней свободы. Эпитопы содержат более 30 степеней свободы.
- Определенные аминокислотные 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!**