

Abstrakt

Virus HIV-1 je nebezpečný retrovirus představující jeden z předních světových zdravotnických problémů. Infekce virem HIV-1 je v současné době nevyléčitelná a bez antiretrovirové terapie v rámci let smrtelná. Navzdory veškeré snaze se zatím nepodařilo připravit účinnou vakcínu proti tomuto patogenu. Ve své práci se proto věnuji zcela novému a unikátnímu přístupu ve vývoji vakcíny, který využívá malých vazebných proteinů (mimotopů) pro vyvolání tvorby ochranných široce neutralizujících protilátek proti viru HIV-1. Stěžejní náplní práce byla identifikace a charakterizace malých vazebných proteinů, které věrně napodobují (mimikují) oblasti povrchových glykoproteinů viru HIV-1, jež jsou rozpoznávány široce neutralizujícími protilátkami PGT121 a PGT126. Mimotopy byly selektovány z vysoce komplexní kombinatoriální proteinové knihovny odvozené od nového typu „scaffoldu“ nazvaného Myomedin. Rozsah proteinové knihovny byl prvně zúžen metodou ribozomálního displeje. Pomocí přímé sendvičové ELISA bylo následně provedeno plošné testování vazby jednotlivých variant Myomedinu na cílové protilátky. Celkem bylo otestováno přes 200 variant, ze kterých vzešlo několik nadějných kandidátů. Tyto varianty Myomedinu byly následně purifikovány, biochemicky a biofyzikálně charakterizovány a nejvhodnější z nich využity pro imunizace myši.

Klíčová slova: proteinové inženýrství, HIV-1, široce neutralizující protilátky, mimikující proteiny, malé vazebné proteiny, ELISA