

Abstrakt

Tři dekády trvající pandemie viru HIV stála život již desítky milionu lidí, další desítky milionů se s touto nevyhlášenou chorobou potýkají do dnešního dne. Současné neúspěchy ve vývoji ochranné vakcíny jsou způsobeny zejména extrémní mutační schopností viru, jeho velmi efektivním molekulárním štítem odrážejícím útoky imunitního systému a jeho nesmírnou variabilitou. Významným přelomem posledních let byl popis řady tzv. široce neutralizujících protilátek proti HIV-1, které nesou velmi účinnou a širokou neutralizační odezvu. Dosud se však nepodařilo nalézt cestu k navození vysoké produkce podobně účinných neutralizačních protilátek, které by ochránili imunizované jedince před infekcí a případným rozvojem syndromu AIDS. Tato práce popisuje výsledky výzkumu, který vedl k *in vivo* i *in vitro* prokázání funkčnosti konceptu tzv. proteinové mimetiky, tedy schopnosti kopírovat epitop virových povrchových proteinů, a tak vybudit účinnou imunitní odpověď ve formě produkce cílených široce neutralizujících protilátek. Účinek v tomto přístupu přináší rekombinantní vazebné proteiny na bázi proteinového scaffoldu Myomedin. Tato práce popisuje výběr a charakterizaci vazebných proteinů mimikujících epitopy nejúčinnější široce neutralizující protilátky 10E8. Ukazuje, že vazebné afinity vybraných Myomedinových variant jsou v řádech desítek nM (MLA158 $K_d = 10,8$ nM), že vazebná afinita k isotypové kontrolní protilátce je řádově nižší a že existuje výrazný rozdíl mezi vazbou vybraných variant a nemutovanou formou mateřského proteinu myomesin-1. Práce se zabývá selekcí a expresí těchto proteinů, purifikací a základními biofyzikálními charakterizacemi. Myší séra po vakcinaci zde vybranými a charakterizovanými proteinovými variantami prokázala schopnost neutralizace většiny pseudovirů HIV-1 z reprezentativního panelu. *In silico* výpočetní část se snaží objasnit strukturu vazebných proteinů, charakter jejich vazeb na 10E8 protilátku a poskytuje popis konkrétních interakcí, které mohou v biologických systémech přinášet kýženou imunitní odpověď. Tyto výsledky mají potenciál přinést další vylepšení mimikujících vazebných proteinů, a tak přiblížit vývoj vakcíny proti HIV-1 o krok blíže realitě.