Innovative bioinformatic approaches for developing peptide-based vaccines against hypervariable viruses

主旨：用生信的手段研发真对高突变性病毒的疫苗

什么困难？

病毒的高突变性，低效低精度的传统实验方法。

如何去解决？

基于nucleotide and protein sequence database的一些列作与表位(epitope)定位的方法。

Key words: vaccinomics, peptide vanccine, epitope mapping, virus.

之前提到的：

表位(epitope)是特异性免疫(细胞免疫、体液免疫的)的关键，如果能很好的去预测相应表位的基因组突变或基因重组的情况，或是对可能出现的表位变化做出预测、筛选，得到一系列候选（即可能出现的病毒的新表位），将会从准确性、时效性上大大帮助疫苗研发的进行。

生物信息学的方法：

motif-based systems

support vector machines

hidden Markov models

neural networks

quantitative structure–activity relationship analyses

structure-based approaches

主要目的：geared toward predicting major histocompatibility complex (MHC)-peptide binding.

生物信息学上如何应用？

T-cell and B-cell epitope determination programs

HLA-binding prediction algorithms

transporter of antigen processing (TAP) affinity prediction algorithms

proteasomal cleavage prediction algorithms.

**T-CELL EPITOPE MAPPING AND PREDICTION**

T细胞所参与的体液免疫(cell-mediated immune)是针对高突变性病毒的最重要一环，相比于抗体的细胞免疫，体液免疫更难被激发使用（尤其是类似于HIV、HCV）

研究表明：用特定的表位直接去刺激助T细胞、毒性T细胞更容易产生反应。

T-cell epitope mapping and prediction -> EpiMatrix 软件

主要功能：

The EpiMatrix platform is also closely tied with additional computational tools such as

ClustiMer (scans EpiMatrix results for T-cell epitope ‘clusters’)

BlastiMer (automated BLAST search tool)

OptiMatrix (involved in deimmunizing sequences)

Conservatrix (involved in finding conserved epitopes)

Vaccine CAD (an in silico vaccine design algorithm).

新的想法：

Algonomics (Gent, Belgium)

针对不同人种（亚、非、欧）细胞表面HLA的差异进行特异性分析的系统

Limitation：

对于长链的核苷酸容易漏诊，忽略部分重要的 表位。

**B-CELL EPITOPE MAPPING AND PREDICTION**

B细胞所参与的细胞免疫与直接生成抗体有关，目前市面上对于B细胞的预测没有T细胞的多，他们往往是两个不同的表位，对于B细胞表位定位与预测，表位的空间结构 (蛋白质三维结构尤为重要)，这些表位别分为两大类：

Continuous (linear) epitopes -> 一段连续的线性肽链结构

Discontinous (conformational) epitopes. -> 不连续的由多各不连续的肽链构成

推荐相关软件：

3DEX (3D-Epitope-Explorer), CEP (conformational epitope predictor) and DiscoTope

总的来说B细胞表位定位预测远不够成熟。

**BIOINFORMATICS APPROACHES TO PREDICT ANTIGEN–ANTIBODY INTERACTIONS**

蛋白质互作是关键，这部分的技术是研究表位的灵魂。

研究的主要方法（原理）

genomic context

evolutionary relationships

three-dimensional structure of proteins

presence of specific protein domains

the primary structure of proteins

**其他**

supertype epitopes 超抗原表位？

HLAⅠ、HLAⅡ多结合位点，流感病毒？