

**Новый консервативный связывающий мотив в антителах, содержащий
остатки Arg H52 и Tyr H33**

Петров Артем Игоревич

Школьник

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: artempetrov1987@mail.ru

Антитела - белки, обладающие уникальным свойством специфического сродства с определенной молекулой антигена, что применяется, в частности, в научных целях при изучении межмолекулярных взаимодействий. Для предсказания специфичности антитела, анализируется его комплекс с антигеном либо в виде кристаллографической структуры, либо в виде компьютерной модели. Однако, существующие методы моделирования, такие как докинг и моделирование по гомологии, часто не могут корректно смоделировать комплекс антитела и антигена из-за небольшого количества доступных рентгенографических гомологичных структур антител.

Нашей задачей было выяснить, существует ли соответствие между аминокислотной последовательностью антител и их специфическими связывающими свойствами, а именно свойства образования ионных пар с заряженными молекулами антигена. Решение задачи обеспечит возможность моделирования комплекса антитело-антиген с более высокой точностью.

Работа выполнена на кафедре химии СУНЦ МГУ при поддержке ФББ МГУ и программы STEM-centre (<http://stemcentre.ru>). База данных SAbDab (<http://opig.stats.ox.ac.uk/webapp>) была использована для получения необходимых рентгенографических структур. Программа PyMOL (<http://pymol.org>) была использована для анализа полученных структур. Программа Clustal Omega (<http://www.clustal.org/omega/>) была использована для выравнивания последовательностей. Программа GROMACS (<http://www.gromacs.org/>) была использована для изучения механизма взаимодействия методом молекулярной динамики.

С помощью анализа первичных последовательностей и рентгенографических структур была найдена консервативная группа аминокислотных остатков, состоящая из Arg H52, Tyr H33, Thr H59 и Glu H61, формирующая пространственный мотив, остатки которого всегда связывают отрицательно заряженные группы антигенов, в первую очередь карбоксильные группы, определенным образом. Был установлен механизм связывания заряженных групп и механизм взаимодействия внутри комплекса. Использование метода молекулярной динамики привело к выводу об устойчивости данного пространственного мотива в течение, как минимум, 100 нс. Данный консервативный мотив представлен в 4% рентгенографических структур антител на данный момент (87 из 2178 структур). В результате нашего исследования была впервые установлена корреляция между первичной последовательностью антител, содержащих данный консервативный мотив, и их связывающими свойствами. Данный метод может быть применен для дальнейшего поиска консервативных мотивов, влияющих на связывание. Наши результаты потенциально приведут к повышению точности моделирования взаимодействия антитела и антигена, что необходимо в различных практических приложениях.

Источники и литература

- 1) Chothia C, Lesk AM, Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins, *J. Mol. Biol.* 196(4):901–917, 1987.
- 2) Brooks CL et al., Exploration of Specificity in Germline Monoclonal Antibody Recognition of a Range of Natural and Synthetic Epitopes, *J. Mol. Biol.* 377:450–468, 2008.

- 3) MacCallum RM, et al., Antibody-antigen Interactions: Contact Analysis and Binding Site Topography, J. Mol. Biol. 262:732–745, 1996.
- 4) Sundberg EJ, Structural Basis of Antibody–Antigen Interactions, Methods in Molecular Biology 524:23-36, 2009.
- 5) Hamers-Casterman C et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature 363:446 – 448, 1993.
- 6) Nikoloudis D et al., A complete, multi-level conformational clustering of antibody complementarity-determining regions, PeerJ PrePrints pp. 1-56, 2014.
- 7) Collis AVJ et al., Analysis of the Antigen Combining Site: Correlations Between Length and Sequence Composition of the Hypervariable Loops and the Nature of the Antigen, J. Mol. Biol. 325:337–354, 2003.
- 8) Sinha N, Mohan S, Lipschultz CA, Smith-Gill SJ, Differences in Electrostatic Properties at Antibody–Antigen Binding Sites: Implications for Specificity and Cross-Reactivity, Biophysical Journal 83: 2946–2968, 2002.

Слова благодарности

Мы благодарим Геннадия Макарова (ФББ МГУ) за помощь в проведении молекулярной динамики. Мы также благодарим Виталия Гузеева (ВМК МГУ) за помощь в работе. Мы благодарим программу СТЕМ-центры (<http://stemcentre.ru>) за финансовую поддержку.