

Статистический анализ последовательностей переменных фрагментов антител и их генерация с использованием цепей Маркова

Научный руководитель – Порозов Юрий Борисович

Голосовская Елена Петровна

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: elena.golosovskaia@gmail.com

В настоящее время широко развивается конструирование антител методами компьютерного моделирования, и важнейшей задачей конструирования является точное предсказание аминокислотной последовательности антител с тем, чтобы они обладали высокой аффинностью и специфичностью к антигену. Свойство аффинности - основа для широкого применения антител в биологических исследованиях и медицине, а за аффинность отвечают гипервариабельные участки (англ.: CDR). Стоят вопросы улучшения качества предсказания свойств сгенерированных CDRs, улучшения стабильности полученного антитела, а также оптимизации геометрии петель [1-2]. Компьютерное конструирование антител, аффинных к заданному антигену, является мощным инструментом ускорения и существенного удешевления процесса поиска и разработки лекарства.

Процесс моделирования антител можно разделить на две части: моделирование антиген-связывающих участков (CDRs) и предсказание взаимного расположения переменных участков тяжелой (V_H) и легкой (V_L) цепей [3]. При работе с антителами *in silico* важно учитывать нативность генерируемых фрагментов, поэтому для генерации CDRs был проведен частотный анализ встречаемости аминокислот в каждой позиции CDR для всех их типов по отдельности. Для этой цели написан скрипт на языке Python, данные для анализа взяты из общедоступной базы данных.

По результатам анализа выявлено, что типы переменных фрагментов отличаются как по максимальной длине (CDR2 и тяжелой, и легкой цепи часто короче CDR1 и CDR3), так и по аминокислотному составу; начало переменного участка также не обозначается какой-либо аминокислотой (за исключением HCDR1, начинающийся с глицина более, чем в 90% случаев).

Используя эти данные, была спроектирована цепь Маркова, генерирующая аминокислотную последовательность гипервариабельных участков, и с ее помощью получен ряд CDRs для молекулы иммуноглобулина, существование которых в природе потенциально возможно.

Автор выражает благодарность научному руководителю Порозову Ю.Б. (доцент кафедры ИТГС Университета ИТМО, к.м.н., доцент) и научному консультанту Абрамову В.М. (доцент кафедры прикладной информатики Российского государственного гидрометеорологического университета, к.ф.-м.н., доцент).

Источники и литература

- 1) Молекулярное моделирование теория и практика / Х.-Д. Хельтье [и др.]. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.
- 2) Kathryn E. Tiller, Peter M. Tessier Advances in Antibody Design. Annual Review of Biomedical Engineering 2015, 17:1, 191-216.
- 3) D. Kuroda, H. Shirai, Matthew P. Jacobson, H. Nakamura Computer-aided antibody design // Protein Eng Des Sel. 2012 Oct; 25(10): 507–522.