

Разработка алгоритма для предсказания специфичности Т-клеточных рецепторов, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием

Научный руководитель – Звягин Иван Владимирович

Карнаухов Вадим Константинович

Студент (специалист)

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

E-mail: vladim-karnaukhov@mail.ru

Недавние исследования репертуаров Т-клеточных рецепторов периферической крови и синовиальной жидкости больных анкилозирующим спондилитом (АС) позволили идентифицировать группу клонотипов цитотоксических Т клеток со сходным мотивом β -цепи Т-клеточного рецептора (TCR), ассоциированных с присутствием в генотипе аллеля *HLA-B*27* и, предположительно, связанных с развитием АС. Для одного из клонотипов группы удалось восстановить последовательность парной α -цепи и, таким образом, реконструировать полную структуру TCR.

Целью данной работы является разработка биоинформатического подхода для определения группы пептидов (из числа собственных пептидов организма человека), которые потенциально могут узнаваться данным TCR в контексте молекулы *HLA-B*27*.

Основываясь на патогенезе АС, с использованием опубликованных программных пакетов и данных РНК-секвенирования образцов различных тканей человека (~4200 образцов из открытых баз данных) был получен список пептидов, которые:

- 1) относятся к высокопредставленным транскриптам в тканях, вовлеченных в патогенез АС, по сравнению с тканями, которые не затрагиваются при АС;
- 2) на основе *in silico* предсказания имеют высокую вероятность презентации на молекуле *HLA-B*2705* (аллель ассоциирован с риском АС) и низкую на молекуле *HLA-B*2709* (протективная аллель, определяющая 1 аминокислотную замену в пептид-связывающем участке).

Для ранжирования полученного списка пептидов с целью отбора наиболее вероятно связывающихся TCR в контексте *HLA-B*27*, разработан подход, заключающийся в моделировании комплекса TCR и пептида в контексте МНС (TCR-p-MHC) и дальнейшей оценке параметров связывания каждого пептида.

Для моделирования TCR-p-MHC был предложен алгоритм, включающий:

- 1) получение начальной модели TCR на основе моделирования по гомологии;
- 2) уточнение взаимной ориентации α - и β -субъединиц TCR с помощью молекулярного докинга;
- 3) моделирование гипервариабельных петель CDR3 TCR;
- 4) генерация ансамбля моделей TCR с различными ориентациями субъединиц и конформациями CDR3;
- 5) генерация ансамбля моделей комплекса пептид-МНС с различными конформациями пептида;
- 6) ансамблевый докинг TCR против комплекса пептид-МНС.

При оценке связывания TCR для каждого пептида из тестируемой выборки проводится молекулярная динамика комплекса TCR-p-MHC (получаемого мутированием пептида в структуре, полученной в результате ансамблевого докинга) и вычисляется средняя по траектории энергия взаимодействия пептида с TCR. По полученному значению далее осуществляется ранжирование пептидов.

На модельной системе было показано, что предложенный способ ранжирования действительно позволяет выделить пептиды, связывающиеся с данным TCR в контексте MHC.

В результате реализации алгоритма формируется список антигенных пептидов, потенциально распознаваемых Т-клетками с данным TCR при AC, для экспериментальной проверки *in vitro*.

Автор благодарит научных руководителей к.б.н. Звягина И.В. и к.ф.-м.н. Чугунова А.О.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда № 17-75-10220.