

РП8: *In silico* анализ на имуногенни и алергенни протеини

1. Основни дейности и резултати

Задача 8.1: *In silico* предсказване на алергенни протеини. Създадена е база данни от алергенни и неалергенни протеини с хранителен произход. Химичната структура на протеините е описана с аминокиселинни дескриптори (z_1 , z_2 и z_3), отразяващи основните физикохимични свойства на аминокиселините, изграждащи протеините, като липофилност, обем и електронни свойства. Тъй като протеините са с различна дължина, те са подложени на АСС-трансформация (auto- and cross-covariance), при което се получават вектори с еднаква дължина. Сравняването на алергени с неалергени е проведено чрез дискриминантен анализ по няколко метода: метод на частичните най-малки квадрати (PLS), метод на най-близките съседи (kNN), машини с поддържащи вектори (SVM) и логистична регресия (LR). Получените модели са валидирани чрез външна тестова група и са сравнени с 5 други външни сървъра. kNN моделът дава най-висока точност на предсказването (83,6%) и има най-добро представяне в сравнение с външните сървъри. Предстои изграждането на сървър за *in silico* предсказване на алергени, включващ нашия kNN модел. В изпълнението на задачата участват Иван Димитров и Ирини Дойчинова.

Задача 8.2: *In silico* предсказване на епитопи на Т-лимфоцитите. Създадена е база данни от пептиди, свързващи се към човешки МНС протеини от втори клас от локус HLA-DR, хаплотип DRB1 и е разработен протеохеметричен модел за предсказване на афинитет на пептиди към HLA-DRB1. Протеохеметриката е QSAR метод, при който се анализират едновременно химичните структури на взаимодействащите лиганди и протеини. Получени са няколко модела, които са валидирани чрез външна тестова група. Моделът с най-добра предсказваща способност е включен в специално разработена за целта Интернет страница за *in silico* оценка на пептиди, свързващи се с HLA-DRB1 протеини. Адресът на страницата е <http://www.pharmfac.net/EpiTOP/index.php>. Предвижда се в страницата да се включат всички модели, които ще бъдат създадени от групата в следващите етапи на проекта. Протеохеметричният модел е сравнен с досега съществуващите в литературата методи за предсказване на афинитет към HLA-DRB1 протеини и показва по-добра предсказваща способност от тях. В процес на разработване е модел за оценка на пептиди, свързващи се с HLA-DRB3 протеин. В изпълнението на задачата участват Иван Димитров, Панайот Гърнев и Ирини Дойчинова.

Задача 8.3: Молекулен докинг на пептиди, свързващи се с протеините HLA-DRB1. Разработва се методика за оценка на пептидите, свързващи се с протеините HLA-DRB1. Като входящи координати в програмата GOLD се използва кристалографската структура на комплекса пептид-HLA-DRB1*0101 протеин. Мутира се аминокиселината от пептида (Tyr308), която се свързва в първи джоб от свързващото място на протеина и се замества последователно с останалите 19 природно-срещащи се аминокиселини. Оценяват се енергиите на образуваните комплекси и се сравняват с експериментални данни. Методът се калибрира по отношение на радиус на свързване, флексибилност на аминокиселините от пептида и протеина, оценъчни функции, метод на ранкиране и други показатели. Условиата, при които методът дава най-добро съвпадение с експерименталните данни, ще бъдат използвани по-нататък при тестване на останалите джобове от свързващото място – джобове 4, 6 и 9. В изпълнението на задачата участват Марияна Атанасова и Ирини Дойчинова.

2. Публикации по темата на проекта, където е цитиран проект ДО 02-115/08

а) излезли от печат:

[DGFD_09] Dimitrov, I.; Garnev, P.; Flower, D.R.; Doytchinova, I. Peptide binding to the HLA-DRB1 supertype: A proteochemometrics analysis. Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 236-243.

б) приети за печат:

б) изпратени за публикуване:

[DGFD_09s] Dimitrov, I.; Garnev, P.; Flower, D.R.; Doytchinova, I. MHC class II binding prediction – a little help from a friend. *J. Biomed. Biotech*

[GDFD_09s] Garnev, P.; Dimitrov, I.; Flower, D.R.; Doytchinova, I. EpiTOP – a proteochemometric tool for MHC class II binding prediction. *Bioinformatics*

2) в процес на подготовка:

[DGFD_09p] Dimitrov, I.; Garnev, P.; Flower, D.R.; Doytchinova, I. Fusion and voting methods for MHC class II binding prediction.

3. Презентации и доклади

Dimitrov, I., P. Garnev, D. R. Flower, **I. Doytchinova**: T-cell epitope prediction: A proteochemometric approach (oral presentation). *1st National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering*, Sofia, 3-4 December 2009.

Dimitrov, I., P. Garnev, D. R. Flower, I. Doytchinova: Comparative study on servers for T-cell epitope prediction (poster presentation). *1st National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering*, Sofia, 3-4 December 2009.

Garnev, P., I. Dimitrov, D. R. Flower, I. Doytchinova: EpiTOP – a proteochemometric tool for T-cell epitope prediction (poster presentation). *1st National Conference with International Participation on Biomedical and Bioprocess Engineering*, Sofia, 3-4 December 2009.

4. Други

1. Със средствата по проекта е оборудвана компютърна зала във Фармацевтичния факултет, МУ - София, която се ползва от студенти за упражнения по физикохимия, фармакокинетика и лекарствен дизайн.

2. Обновен е курсът по лекарствен дизайн за студенти и докторанти. Обучението се провежда по програмата Molecular Conceptor (Synergix Ltd.).

3. През м. юли 2009 г. Иван Димитров и Панайот Гърнев посетиха курс по рецептор-базиран лекарствен дизайн в Оксфордския Университет.

4. Закупен е софтуер за молекулен докинг (GOLD, CCDC), който се използва при изпълнение на задачите от проекта.