

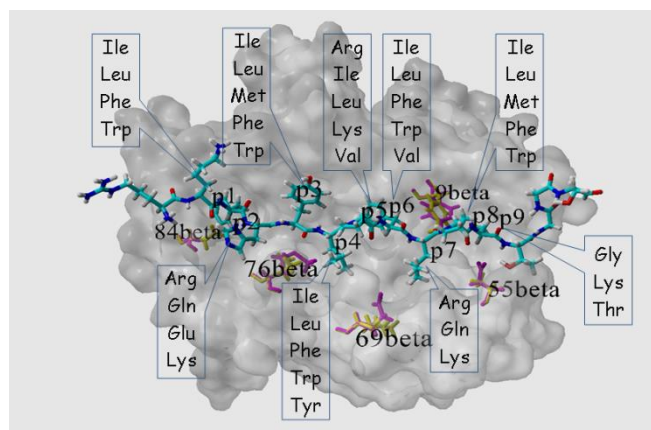
РП11: *In silico* анализ на имуногенни и алергенни протеини

1. Основни дейности и резултати

Задача 11.1: *In silico* предсказване на алергенни протеини. Създадената база данни по проекта SuperCA++ (I етап) е допълнена с новопоявили се в литературата алергени. Към базата данни алергени е създадена огледална база данни неалергени със същия произход. Крайната база данни съдържа 2427 алергена и 2427 неалергена и е свободно достъпна на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/AllergenFP/data.html>. Химичната структура на протеините е описана с аминокиселинни дескриптори (E₁, E₂, E₃, E₄ и E₅), отразяващи основните физикохимични свойства на аминокиселините, изграждащи протеините, като липофилност, обем, разпространеност, участие в протеинови α -спирали и β -структури 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. Векторите са превърнати в бинарни дескрипторни отпечатъци и са сравнени чрез коефициента на Танимото за подобие. Алгоритъмът е автоматизиран и свободно достъпен в интернет на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/AllergenFP>.

В изпълнението на задачата участват Иван Димитров и Ирини Дойчинова. Резултатите са включени в публикация, изпратена за печат [DNDB_11s].

Задача 11.2: *In silico* предсказване на епитопи на Т-лимфоцитите. Създадена е база данни от пептиди, свързващи се към човешки МНС протеин от втори клас от локус HLA-DP, алел HLA-DP1, и е разработен QSAR модел за предсказване на афинитет на пептиди към HLA-DP1. От модела може да бъдат определени аминокиселините за всяка позиция в пептида, които повишават афинитета към протеина HLA-DP1 (Фигура 1).



Фигура 1. Комплекс пептид – HLA-DP1 протеин, моделиран по хомология от комплекса пептид – HLA-DP2 (pdb код: 3LQZ). Протеинът е даден в сиво, пептидът – в синьо. За всяка позиция са показани аминокиселините, които повишават афинитета към HLA-DP1.

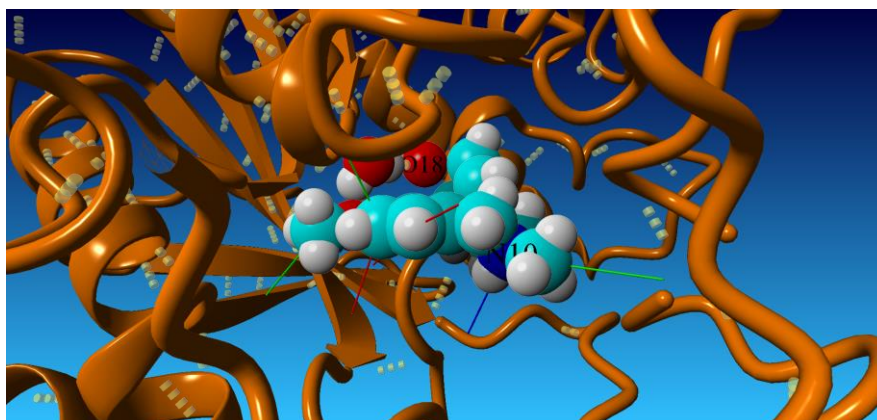
В изпълнението на задачата участват Иван Димитров, докторант Стафан Иванов и Ирини Дойчинова. Резултатите са приети за печат [IDD_11a].

Задача 11.3: Молекулен докинг на пептиди, свързващи се с МНС протеини. Разработената по проекта SuperCA методика за оценка на пептиди, свързващи се с МНС протеини, е приложена към 23 най-разпространени сред човешката популация МНС протеини от II клас. Методиката включва хомоложно моделиране на протеините по кристалографска структура, създаване на комбинаторни пептидни библиотеки, докинг на лигандите и генериране на количествени матрици (КМ) за оценка на пептиди, свързващи се с МНС протеини от II клас.

КМ са имплементирани в специално създадена за целта страница и са свободно достъпни на адрес: <http://epidock.ddg-pharmfac.net/>.

В изпълнението на задачата участват Марияна Атанасова, Иван Димитров, докторант Атанас Патронов и Ирини Дойчинова. Резултатите са публикувани [PDFD_11, PDFD'_11 и PSDFD_11a].

Задача 11.4: Молекулен докинг на холинестеразни инхибитори. Разработената е методика за молекулен докинг на лиганди върху човешка ацетилхолинестераза (AChE) (Фигура 2) и е приложена към 2 серии производни на галантамина, инхибитори на AChE. Получените резултати са използвани за дизайн на нови по-активни лиганди, които предстои да бъдат синтезирани и тествани.



Фигура 2. Комплекс галантамин – ацетилхолинестераза (pdb код: 1QTI). Протеинът е даден в оранжево, галантаминът – в синьо. Показани са взаимодействията между двете молекули: Н-връзки (в жълто), хидрофобно свързване (в зелено), катион – π взаимодействие (в синьо), π – π спрежение (в червено).

В изпълнението на задачата участват Марияна Атанасова, Иван Димитров, докторант Никола Йорданов и Ирини Дойчинова. Резултатите се подготвят за печат [AYDBTD_11p].

2. Публикации по темата на проекта (II етап), където е цитиран проект ДО 02-1/2009

a) излезли от печат:

[DFD_11] Dimitrov, I.; Flower, D.R.; Doytchinova, I. Improving MHC class II Peptide binding prediction by union and intersection of single predictors. World J. of Vaccines, 1 (2011) 15-22.

[PDFD_11] Patronov, A.; Dimitrov, I.; Flower, D. R.; Doytchinova, I. Peptide binding prediction for the human class II MHC allele HLA-DP2: a molecular docking approach. BMC Struct. Biol., 11 (2011) 32. IF(2011) = 2,476

[DPDAF_11] Doytchinova, I.; Petkov, P.; Dimitrov, I.; Atanasova, M.; Flower, D. R. HLA-DP2 binding prediction by molecular dynamics simulations. Protein Sci., 20 (2011) 1918-1928. IF(2011) = 2,798

[PDFD'_11] Patronov, A.; Dimitrov, I.; Flower, D. R.; Doytchinova, I. Peptide binding to HLA-DP2 proteins at pH 5.0 and pH 7.0: a quantitative molecular docking study. BMC Struct. Biol., 12, (2012) 20. IF(2012) = 2,099

[PD_11] Patronov, A.; I.A. Doytchinova. T-cell epitope vaccine design by immunoinformatics. Open Biology, 3 (2013) 120139.

[DFD_11] Dimitrov I.; Flower D. R.; Doytchinova I. AllerTOP – a server for *in silico* prediction of allergens. BMC Bioinformatics, 14(Suppl. 6) (2013) S4. IF(2012) = 3,024

[BNMDD_11] Bangov, I., Naneva, L., Moskovkina, M., Dimitrov, I., Doytchinova, I. Application of Descriptor Fingerprints in QSAR Studies. Annual of Konstantin Preslavsky University of Shumen, 22B1 (2013) 28-36.

[FDD_11] Flower, D.R.; Davies, M.N.; Doytchinova, I.A. Identification of Candidate Vaccine Antigens In Silico. In: Immunomic Discovery of Adjuvants and Candidate Subunit Vaccines (Eds. D. R. Flower, Yvonne Perrie), Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 39-73, 2013.

б) приети за печат:

[PSDFD_11a] Patronov, A.; Salamanova, E.; Dimitrov, I.; Flower, D. R.; Doytchinova, I. Histidine hydrogen bonding in MHC at pH 5 and pH 7 modeled by molecular docking and molecular dynamics simulations. Curr. Comp.-Aid. Drug Des., in press, 2013. IF(2012) = 1,540

[APDFD_11a] Atanasova, M.; Patronov, A.; Dimitrov, I.; Flower, D. R.; Doytchinova, I. EpiDOCK – a molecular docking-based tool for MHC class II binding prediction. Protein Eng. Des. Sel., in press, 2013. IF(2012) = 2,588

[NDBD_11a] Naneva, L., Dimitrov, I., Bangov, I., Doytchinova, I. Allergenicity prediction by partial least squares-based discriminant analysis. Bulg. Chem. Commun., in press, 2013. IF(2012) = 0,320

[IDD_11a] Ivanov, S.; Dimitrov, I.; Doytchinova, I. Quantitative prediction of peptide binding to HLA-DP1 protein. IEEE-ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform., in press, 2013. IF(2012) = 1,616

в) изпратени за публикуване:

[DNDB_11s] Dimitrov, I.; Naneva, L.; Doytchinova, I.; Bangov, I. AllergenFP: Allergenicity prediction by descriptor fingerprints.

г) в процес на подготовка:

[AYDBTD_11p] Atanasova, M.; Yordanov, N.; Dimitrov, I.; Berkov, S.; Tsachev, H.; Doytchinova, I. Molecular docking study on galantamine derivatives as cholinesterase inhibitors.

3. Презентации и доклади

[1] Dimitrov, I. Allertop – a Bioinformatics Tool for Allergenicity Prediction (oral presentation). VIII EWDD Eighth European Workshop in Drug Design, Certosa di Pontignano, Siena (Italy), 22 – 28 May 2011.

[2] Dimitrov, I. Application of machine learning techniques for allergenicity prediction (oral presentation). 2nd Regional Conference “Supercomputing Applications in Science and Industry” Rodopi Hotel, Sunny Beach, Bulgaria, 20-21 September, 2011.

[3] Atanasova, M. Prediction of peptide binding to swine leukocyte antigen (SLA-1) proteins by molecular docking (oral presentation). VIII EWDD Eighth European Workshop in Drug Design, Certosa di Pontignano, Siena (Italy), 22 – 28 May 2011.

[4] Atanasova, M. Structural Immunoinformatics – two case studies (oral presentation). 2nd Regional Conference “Supercomputing Applications in Science and Industry” Rodopi Hotel, Sunny Beach, Bulgaria, 20-21 September, 2011.

[5] Atanasova, M. Modelling of anticholinesterase activity by molecular docking (poster presentation). Innovative Approaches to Computational Drug Discovery, Lausanne, Switzerland, 1 – 4 October, 2013.

[6] Doytchinova, I. In silico prediction of immunogenic and allergenic proteins (oral presentation). Supercomputer Applications SuperCA++ 2012, Hotel St. Ivan Rilski, Bansko, 22 – 24 April 2012.

[7] Doytchinova, I. Drug design – the art of drug creation (oral presentation). 9th EPSA Autumn Assembly, Hotel Princess Dedeman, Sofia, 29 October – 3 November 2012.

[8] Doytchinova, I. In silico prediction of immunogenic and allergenic proteins (oral presentation). Supercomputer Applications SuperCA++ 2012, Hotel Kalina Pallace, Tryavna, 31 March – 2 April 2013.

4. Други

1. Групата на проф. Дойчинова от Фармацевтичен факултет, МУ – София, участва с лекции и упражнения в ежегодния междууниверситетски курс на тема „Суперкомпютърни приложения в природните науки“, предназначен за млади учени, докторанти и студенти, работещи или учещи в областта на природните науки.

2. Изграден е сървър EpiDOCK за *in silico* оценка на афинитета на пептиди, свързващи се с МНС протеини от втори клас. Сървърът е свободно достъпен в Интернет на адрес: <http://epidock.ddg-pharmfac.net/>.

3. Изграден е сървър AllergenFP за *in silico* предказване на алергенност. Сървърът е свободно достъпен в Интернет на адрес: <http://www.ddg-pharmfac.net/AllergenFP>.

4. Ежемесечно се обновява страница на групата по лекарствен дизайн към Фармацевтичен факултет, МУ-София, създадена по проекта SuperCA. Адресът на страницата е: <http://www.ddg-pharmfac.net>.

5. Поддържат се всички сървъри, достъпни чрез страницата ddg: AllergenFP, AllerTOP, EpiDOCK, EpiTOP, EpiJen, MHCpred и VaxiJen.

6. През 2012 г. двама докторанти защитиха дисертации по теми от проекта SuperCA++: Панайот Гърнев и Атанас Патронов. Трети докторант, Стефан Иванов, продължи докторантурата си в Университета в Манчестър, Великобритания. Към момента, четвърти докторант, Никола Йорданов, подготвя дисертация по тема от проекта.

7. Групата работи в колаборация с групата на проф. Иван Бангов от Шуменския университет. Резултатите са публикувани в 1 излязла от печат публикация, 1 приета и 1 изпратена за публикуване.

8. Марияна Атанасова посети работен семинар по лекарствен дизайн в гр. Лозана, Швейцария, от 29.09. до 4.10.2013 г., където представи резултати от работата си по *Задача 11.4: Молекулен докинг на холинестеразни инхибитори*.