

**Оптимизация вычислительного подхода к предсказанию аффинности
главного комплекса гистосовместимости к пептиду с помощью молекулярного
моделирования**

Научный руководитель – Злобин Александр Сергеевич

Фокина Анастасия Станиславовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: leishmania2donovani@gmail.com

Прогнозирование пептидных последовательностей антигена, которые способны вызвать иммунный ответ, является важной задачей в разработке вакцин. Связывание главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) с экспонируемыми им на поверхность клетки пептидами является первым этапом в запуске системы иммунного ответа. Таким образом, разработка способов оценки аффинности любого пептида к ГКГ является важной прикладной задачей. Использование методов молекулярного моделирования способно ее решить в сроки, на порядки меньшие тех, что требуются для подобного анализа в эксперименте.

Цель данной работы заключалась в разработке универсального и быстрого способа оценки способности пептида связываться с комплексом гистосовместимости с использованием методов молекулярного моделирования. Скорость этой оценки имеет принципиальное значение, потому что зачастую в процессе скрининга баз с тысячами различных пептидов необходимо оценить аффинность каждого из них к рассматриваемому комплексу. Соответственно, одной из задач было определение максимально возможной скорости, при которой предсказательная способность метода оценки сохраняется достаточно высокой.

Одним из наиболее быстрых методов молекулярного моделирования, позволяющих качественно оценить энергию связывания лиганда с комплексом, является метод ведомой молекулярной динамики (Steered Molecular Dynamics). Для использования его необходимо указать ряд параметров, каждый из которых влияет на соотношение скорости получения оценки аффинности с ее ошибкой. На тестовой системе было проведено моделирование с варьированием параметров скорости отрыва пептида от ГКГ и силы, с которой этот отрыв происходит. Отслеживалась относительная ошибка в определении оценки энергии связывания по 20 независимым репликам. В результате был подобран набор оптимальных параметров для задачи ранжирования пептидов по их аффинности к ГКГ. Интересным результатом явилось наблюдение, что увеличение времени моделирования на порядки не приводит к уменьшению относительной ошибки измерения и, тем самым, не является целесообразным.

В дальнейшем полученное сочетание параметров будет применено к набору систем с известными константами связывания для того, чтобы определить способности этого метода их правильном ранжировании по аффинности связывания к ГКГ. Также будет проведено сравнение эффективности метода с другими быстрыми подходами, такими как моделирование молекулярного докинга. Предварительные результаты показывают высокую корреляцию расчетных значений с экспериментальными (коэффициент Пирсона > 0.9) при небольших временных затратах.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова [1]

1. Supercomputer Lomonosov-2: Large Scale, Deep Monitoring and Fine Analytics for the User Community // Supercomputing Frontiers and Innovations. 2019. Vol. 6, № 2.