

КРИСТАЛЛОГРАФИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 575.112

ПОИСК НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ Т- И В-КЛЕТОЧНЫХ ЭПИТОПОВ В СПАЙКОВОМ БЕЛКЕ SARS-CoV-2

© 2023 г. И. А. Колесников¹, В. И. Тимофеев^{1,2}, М. В. Николенко¹, А. В. Ермаков¹,
А. С. Ивановский^{2,*}, Ю. А. Дьякова¹, Ю. В. Писаревский^{2,1}, М. В. Ковальчук^{1,2}

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

²Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника РАН”, Москва, Россия

*E-mail: a. Iwanowski@gmail.com

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 15.06.2023 г.

Принята к публикации 09.08.2023 г.

Современная эпидемиологическая обстановка, в том числе новый вирус SARS-CoV-2 и его высокая мутагенность, требуют принципиально новых сроков создания вакцин, что может быть достигнуто только за счет применения современных вычислительных технологий и моделирования. С использованием методов иммуноинформатики найдены эпитопы в спайковом белке вируса SARS-CoV-2, для найденных эпитопов предсказаны их аллергенность и иммуногенность, показано, что на основе данных эпитопов возможно сконструировать вакцину против SARS-CoV-2.

DOI: 10.31857/S0023476123600106, EDN: YEZWPO

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что SARS-CoV-2 [1] — это вирус, вызывающий чрезвычайно опасное заболевание COVID-19 [2], которое может протекать как в легкой форме [3], так и бессимптомно, а также в крайне тяжелой форме, приводящей к смерти [4]. Существуют подходы к лечению этого заболевания, в том числе ряд вакцин различного типа действия. Однако высокая мутагенность вируса приводит к тому, что старые вакцины становятся менее эффективными или вообще перестают действовать. Таким образом, существует необходимость быстро реагировать на появление новых штаммов SARS-CoV-2.

Накопление большого объема генетической информации в единой базе и развитие биоинформатических инструментов позволяют рассчитывать целевую модель вакцины с учетом прогноза иммунного ответа хозяина и генетической информации патогена. Создание вакцины на основе технологии рекомбинантной ДНК позволяет сократить срок создания вакцины.

НИЦ “Курчатовский институт” создает национальную базу генетической информации, которая включает в себя средства депонирования, поиска по метаданным и гомологического поиска генетической информации, а также средства для управления биоинформатическими платформами Galaxy и NextFlow. Это позволяет работать с существующими и создавать собственные биоин-

форматические инструменты. В [5, 6] предложен иммуноинформатический подход, который позволяет конструировать основанные на эпитопах белковые вакцины.

В настоящей работе применили модификацию этого подхода для SARS-CoV-2. Одним из последних вариантов коронавируса, вызывающего COVID-19, является так называемый “Омикрон” [7, 8]. Выявлены пять его подвариантов [9]. Известно, что некоторые подварианты “Омикрона” могут заражать ранее вакцинированных людей [10]. Таким образом, создание эффективной вакцины против данного варианта коронавируса является актуальной задачей.

Выбранный для исследования так называемый спайк-протеин варианта “Омикрон” (PDB ID: 7WK3) служит мишенью для поиска вакцин [11]. Трехмерная структура белка приведена на рис. 1, его топология относительно мембраны представлена на рис. 2. На основе смоделированной трехмерной структуры и первичной последовательности исследуемого белка был проведен поиск В- и Т-клеточных эпитопов. Первичная последовательность взята из Национальной базы генетической информации (<https://nbg.ru/>).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Т-клеточные эпитопы найдены с помощью программы NetCTL [12]. Сервер позволяет пред-

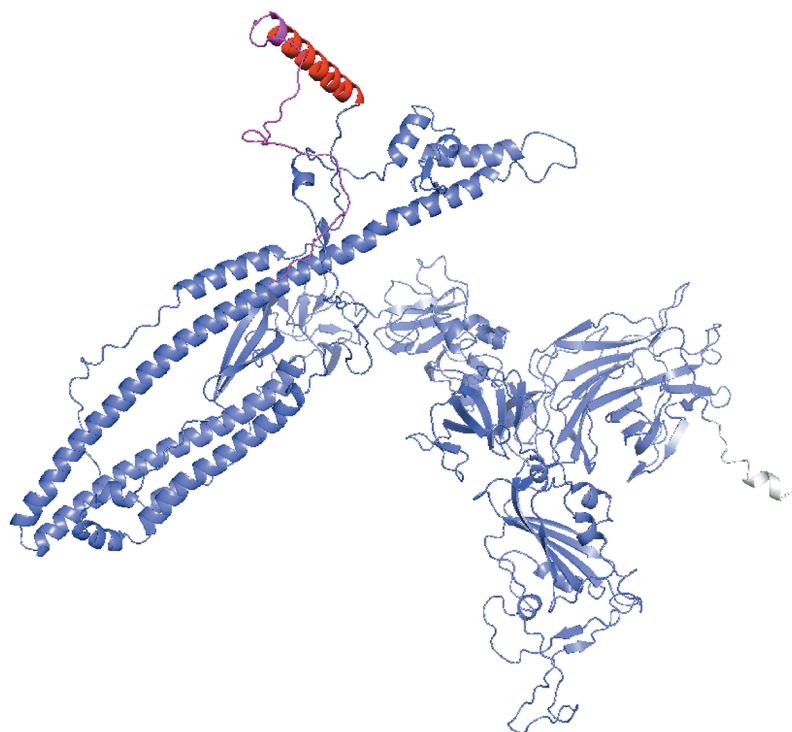


Рис. 1. Трехмерная структура белка мишени.

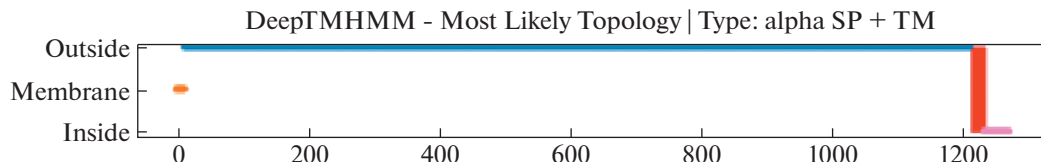


Рис. 2. Топологии белка относительно мембраны. Синим цветом выделен участок снаружи мембраны, красным – трансмембранный участок, розовым – участок внутри мембраны.

сказывать эпитопы CTL, ограниченные 12 супер-типами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I. Связывание пептидов с МНС класса I и протеасомное расщепление были предсказаны с помощью искусственных нейронных сетей [12–14].

С использованием NetCTL получен прогноз Т-клеточных эпитопов (выделены оранжевым цветом на рис. 3). Настройки, с которыми проводился прогноз, следующие:

- weight of tap – 0.05;
- weight of МНС – 1;
- weight of Cleavage – 0.15;
- порог идентификации эпитопов – 0.75.

В-клеточные эпитопы предсказаны с помощью инструмента прогнозирования ElliPro

(<http://tools.iedb.org/ellipro/>) сервера IEDB [15, 16]. При работе с этим методом используются доступность растворителя и гибкость для прогнозирования эпитопов. Инструмент прогнозирования ElliPro выбирает антигенные остатки из известной трехмерной структуры белка. Нижняя оценка и максимальное расстояние были откалиброваны с использованием значений по умолчанию с minimum score – 0.5 Å и maximum distance – 6 Å соответственно. 3D-модель белка S1 использовали для предсказания как конформационных (прерывистых), так и линейных В-клеточных эпитопов.

Для анализа аллергенности найденных эпитопов использовали программу AllerTOP [17], для анализа токсичности – ToxinPred [18]. Для оценки перспективности данного белка как антигена была применена программа VaxiJen [19].

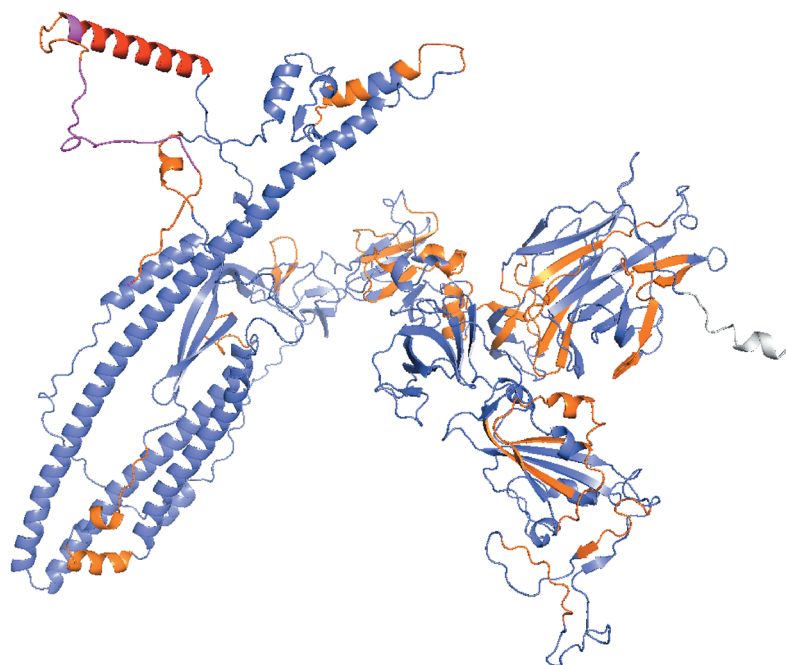


Рис. 3. Т-клеточные эпитопы (показаны оранжевым цветом).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спайковый белок вируса SARS-CoV-2 (СБ CoV) является главной антигенной детерминантой ви-

руса и поэтому был выбран в качестве объекта исследования [11]. Данный белок подвержен мутациям в новых вариантах вируса SARS-CoV-2, что приводит к тому, что разработанные ранее вакци-

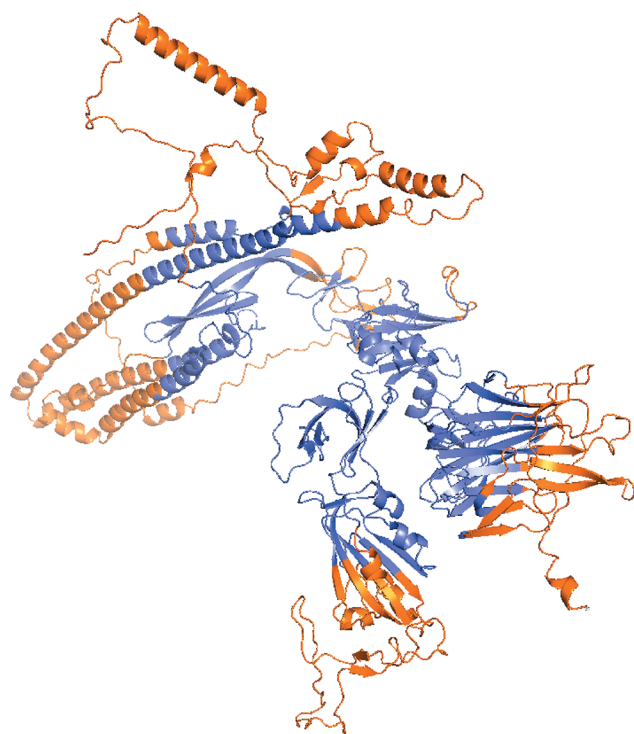


Рис. 4. Линейные В-эпитопы (показаны оранжевым цветом).

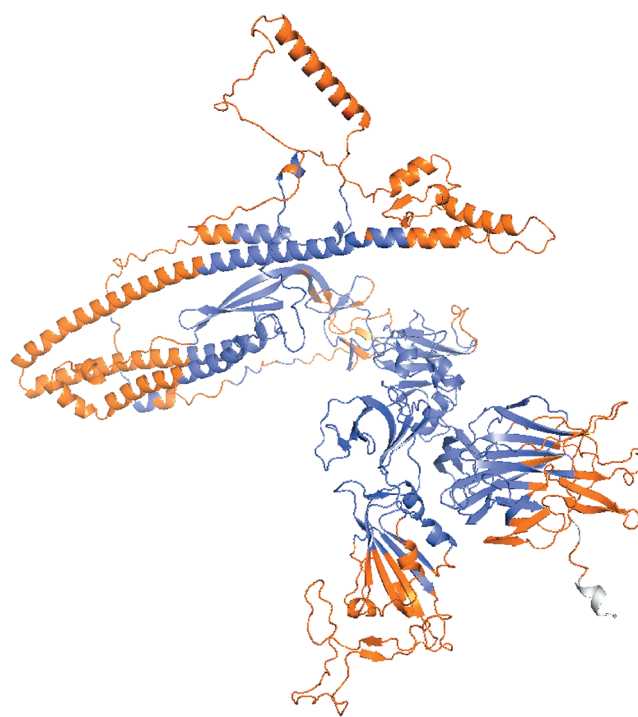


Рис. 5. Прерывистые В-эпитопы (показаны оранжевым цветом).

Таблица 1. Предсказанные Т-клеточные эпитопы

ID	Первичная последовательность	Аффинность	Оценочная функция
865	LTDEMIAQY	0.7953	3.6616
258	WTAGAAAYY	0.6735	3.1128
604	TSNQVAVLY	0.6559	3.0758
361	CVADYSVLY	0.5348	2.5759
746	STECNLLL	0.5136	2.3492
733	KTSVDCTMY	0.4908	2.3795
652	GAEHVNNSY	0.4042	1.996
160	YSSANNCTF	0.3975	1.9531
196	NIDGYFKIY	0.3921	1.9606
152	WMESEFRVY	0.3902	1.9232
162	SANNCTFEY	0.3737	1.8739
687	VASQSIIAY	0.3529	1.7978
30	NSFTRGVYY	0.3389	1.6915
392	FTNVYADSF	0.2704	1.3208
136	CNDPFLGVY	0.2613	1.3355
285	ITDAVDCAL	0.235	1.168
1237	MTSCCCLK	0.226	1.0963
261	GAAAYYVGY	0.2253	1.2194
357	RISNCVADY	0.2106	1.2032
465	ERDISTEIY	0.2097	1.1687
1039	RVDFCGKGY	0.2036	1.1403
1096	VSNGTHWV	0.2012	0.9574
50	STQDLFLPF	0.1974	1.0468
343	NATRFASVY	0.1955	1.1138
370	NSASFSTFK	0.1671	0.8165
880	GTITSGWTF	0.1656	0.9433
612	YQDVNCTEV	0.1531	0.7502
296	LSETKCTLK	0.1515	0.7879
815	RSFIEDLLF	0.1421	0.8441
748	ECSNLLLQY	0.1413	0.8171
192	FVFKNIDGY	0.1358	0.7837
1264	VLKGVKLHY	0.1262	0.8253
1095	FVSNGTHWF	0.1232	0.7622
628	QLTPTWRVY	0.1189	0.7887
372	ASFSTFKCY	0.118	0.8085
445	VGGNYNYLY	0.1164	0.7698
83	VLPFNDGVY	0.113	0.7675

Таблица 2. Предсказанные линейные В-клеточные эпитопы

Эпитоп	Chain	Начало	Конец	Первичная последовательность	Количество а.о.	Score
1	A	1204	1273	GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCSCL KGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT	70	0.9
2	A	435	511	AWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQ AGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV	77	0.827
3	A	946	1017	GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDL KVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAE	72	0.821
4	A	730	775	SMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRAL TGIAVEQD	46	0.8
5	A	1	23	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQ	23	0.731
6	A	1123	1184	SGNCDVWIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTS PDVDLGDISGINASVVNIQKEID	62	0.73
7	A	243	262	ALHRSYLTPGDSSSGWTAGA	20	0.725
8	A	809	905	PSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARD LICAQKFNGLTVLPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWT FGAGAALQIPFAMQMAYR	97	0.706
9	A	67	80	AIHVSGTNGTKRFD	14	0.646
10	A	699	711	LGAENSVAYSNNNS	13	0.644
11	A	134	166	QFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNC	33	0.636
12	A	336	356	CPFGEVFNATRFASVYAWNRK	21	0.632
13	A	397	425	ADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKL	29	0.623
14	A	676	686	TQTNSPRRARS	11	0.618
15	A	1097	1102	SNGTHW	6	0.606
16	A	168	188	FEYVSQPFLMDLEGKQGNFKN	21	0.602
17	A	1073	1087	KNFTTAPAICHDGKA	15	0.58
18	A	121	127	NNATNVV	7	0.551
19	A	209	215	PINLVRD	7	0.538
20	A	97	102	KSNIIR	6	0.53

Примечание. а. о. — аминокислотные остатки.

ны оказываются неэффективными [20]. Для поиска антигенных детерминант спайкового белка варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 использовали подход, основанный на алгоритмах глубокого машинного обучения [12, 16–18]. Учитывая, что СБ CoV является трансмембранным белком,

была определена его топология относительно цитоплазматической мембраны.

Для этого использовали основанный на алгоритмах глубокого машинного обучения веб-сервис DeepTMHMM [21] proteins using deep neural networks. Показано, что аминокислотные остатки

Таблица 3. Предсказанные конформационные В-клеточные эпитопы

Эпитоп	Аминокислотный остаток	Количество а.о.	Score
1	A:S1239, A:C1240, A:C1241, A:S1242, A:C1243, A:L1244, A:K1245	7	0.993
2	A:T1231, A:M1233, A:L1234, A:C1235, A:C1236, A:M1237, A:T1238	7	0.988
3	A:L1218, A:G1219, A:F1220, A:I1221, A:A1222, A:G1223, A:L1224, A:I1225, A:A1226, A:I1227, A:V1228, A:M1229, A:V1230, A:I1232	14	0.955
4	A:I818, A:G1246, A:C1247, A:C1248, A:S1249, A:C1250, A:G1251, A:S1252, A:C1253, A:C1254, A:F1256, A:D1257, A:E1258, A:D1259, A:D1260, A:S1261, A:E1262, A:P1263, A:V1264, A:L1265, A:K1266, A:G1267, A:V1268	23	0.906
5	A:S1161, A:P1162, A:D1163	3	0.904
6	A:W1212, A:P1213, A:W1214, A:Y1215, A:I1216	5	0.896
7	A:K1269, A:L1270, A:H1271, A:Y1272	4	0.892
8	A:S884, A:G885, A:W886, A:T887	4	0.885
9	A:R457, A:K458, A:S459, A:N460, A:L461, A:K462, A:P463, A:F464, A:E465, A:R466, A:D467, A:I468, A:S469, A:T470, A:E471	15	0.819
10	A:S730, A:M731, A:K733, A:S735, A:V736, A:D737, A:C738, A:T739, A:M740, A:Y741, A:I742, A:C743, A:G744, A:D745, A:S746, A:T747, A:E748, A:C749, A:S750, A:N751, A:L752, A:L753, A:L754, A:Q755, A:Y756, A:G757, A:S758, A:F759, A:C760, A:T761, A:Q762, A:L763, A:N764, A:R765, A:A766, A:L767, A:T768, A:G769, A:I770, A:A771, A:V772, A:E773, A:Q774, A:D775, A:S943, A:G946, A:K947, A:L948, A:Q949, A:D950, A:V951, A:V952, A:N953, A:Q954, A:N955, A:A956, A:Q957, A:A958, A:L959, A:N960, A:T961, A:L962, A:V963, A:K964, A:Q965, A:L966, A:S967, A:S968, A:N969, A:F970, A:G971, A:A972, A:I973, A:S974, A:S975, A:V976, A:L977, A:N978, A:D979, A:I980, A:L981, A:S982, A:R983, A:L984, A:D985, A:K986, A:E988, A:A989, A:E990, A:Q992, A:I993, A:D994, A:R995, A:L996, A:I997, A:T998, A:G999, A:R1000, A:L1001, A:Q1002, A:S1003, A:L1004, A:Q1005, A:Y1007, A:V1008, A:Q1011, A:L1012, A:R1014, A:A1015, A:A1016, A:E1017, A:D1165, A:L1166, A:G1167, A:D1168, A:I1169, A:S1170, A:G1171, A:I1172, A:N1173, A:A1174, A:S1175, A:V1176, A:V1177, A:N1178, A:I1179, A:K1181, A:E1182	128	0.804
11	A:L7, A:L8, A:P9, A:L10	4	0.793
12	A:L1145, A:D1146, A:S1147, A:F1148, A:K1149, A:E1150, A:E1151, A:L1152, A:D1153, A:F1156	10	0.787
13	A:I1130, A:G1131, A:I1132, A:V1133	4	0.746
14	A:C336, A:P337, A:G339, A:E340, A:V341, A:F342, A:N343, A:A344, A:T345, A:R346, A:F347, A:A348, A:S349, A:V350, A:Y351, A:A352, A:W353, A:N354, A:R355, A:K356, A:S371, A:A372, A:S373, A:F374, A:S375, A:A397, A:D398, A:S399, A:F400, A:V401, A:I402, A:R403, A:G404, A:D405, A:E406, A:V407, A:R408, A:Q409, A:I410, A:G416, A:K417, A:I418, A:A419, A:D420, A:Y421, A:Y423, A:A435, A:W436, A:N437, A:S438, A:N439, A:N440, A:L441, A:D442, A:S443, A:K444, A:V445, A:G446, A:G447, A:N448, A:Y449, A:N450, A:Y451, A:L452, A:Y453, A:R454, A:L455, A:F456, A:I472, A:Y473, A:Q474, A:A475, A:G476, A:S477, A:T478, A:P479, A:C480, A:N481, A:G482, A:V483, A:E484, A:G485, A:F486, A:N487, A:C488, A:Y489, A:F490, A:P491, A:L492, A:Q493, A:S494, A:Y495, A:G496, A:F497, A:Q498, A:P499, A:T500, A:N501, A:G502, A:V503, A:G504, A:Y505, A:Q506, A:P507, A:Y508, A:R509, A:V510, A:V511	108	0.744
15	A:L821, A:L822, A:F823, A:K825, A:V826, A:T827, A:L828, A:A829, A:D830, A:A831, A:G832, A:F833, A:I834, A:K835, A:Q836, A:Y837, A:G838, A:D839, A:C840, A:L841, A:G842, A:D843, A:I844, A:A845, A:A846, A:R847, A:D848, A:L849, A:I850, A:C851, A:A852, A:Q853, A:K854, A:F855, A:N856, A:G857, A:L858, A:T859, A:V860, A:L861, A:P862, A:P863, A:L864, A:L865, A:T866, A:D867, A:E868, A:M869, A:I870, A:A871, A:Q872, A:Y873, A:T874, A:S875, A:A876, A:L877, A:L878, A:A879, A:G880, A:T881, A:I882, A:T883, A:G889, A:A890, A:G891, A:A892, A:A893, A:L894, A:I896, A:P897, A:F898, A:A899, A:M900, A:Q901, A:A903, A:Y904, A:R905, A:V911, A:Y1206, A:E1207, A:Q1208, A:Y1209	82	0.704

Таблица 3. Окончание

Эпитоп	Аминокислотный остаток	Количество а.о.	Score
16	A:N1134, A:N1135, A:T1136	3	0.674
17	A:S12, A:S13, A:Q14, A:C15, A:N17, A:L18, A:T19, A:R21, A:T22, A:A67, A:I68, A:H69, A:V70, A:S71, A:G72, A:T73, A:N74, A:G75, A:T76, A:K77, A:R78, A:F79, A:D80, A:N81, A:K97, A:S98, A:N99, A:I100, A:R102, A:N121, A:N122, A:A123, A:T124, A:N125, A:V127, A:Q134, A:F135, A:C136, A:N137, A:D138, A:P139, A:F140, A:L141, A:G142, A:V143, A:Y144, A:Y145, A:H146, A:K147, A:N148, A:N149, A:S151, A:W152, A:M153, A:E154, A:S155, A:E156, A:F157, A:R158, A:V159, A:Y160, A:S161, A:S162, A:A163, A:N164, A:N165, A:C166, A:T167, A:V171, A:S172, A:Q173, A:P174, A:F175, A:L176, A:M177, A:D178, A:L179, A:E180, A:G181, A:K182, A:Q183, A:G184, A:N185, A:F186, A:K187, A:N188, A:N211, A:L212, A:V213, A:R214, A:D215, A:A243, A:L244, A:H245, A:R246, A:S247, A:Y248, A:L249, A:T250, A:P251, A:G252, A:D253, A:S254, A:S255, A:S256, A:G257, A:W258, A:T259, A:A260, A:G261, A:A262	111	0.635
18	A:S698, A:L699, A:G700, A:A701, A:E702, A:N703, A:S704, A:V705, A:A706, A:Y707, A:S708, A:N709, A:N710, A:S711, A:T716, A:K1073, A:N1074, A:F1075, A:T1076, A:T1077, A:A1078, A:P1079, A:A1080, A:I1081, A:C1082, A:H1083, A:D1084, A:G1085, A:K1086, A:A1087, A:S1097, A:N1098, A:G1099, A:T1100, A:H1101, A:W1102, A:S1123, A:G1124, A:N1125, A:C1126, A:D1127, A:V1128	42	0.61
19	A:N679, A:S680, A:P681, A:A684, A:S686, A:V687	6	0.56
20	A:Q1180, A:I1183, A:D1184	3	0.552
21	A:Q1142, A:P1143, A:E1144	3	0.551
22	A:D808, A:P809, A:S810, A:K811, A:P812, A:S813, A:K814	7	0.524

1214–1273 относятся к трансмембранному и внутриклеточному фрагменту белка, что затрудняет их использование для конструирования пептидной вакцины.

Далее провели поиск эпитопов. Выявлены как Т-, так и В-клеточные эпитопы СБ CoV (табл. 1–3). Всего выявлено 37 Т-клеточных эпитопов высокоаффинных лигандов главного комплекса гистосовместимости первого типа (МНС-1). Из них 35 находятся в надмембранной части. Каждый из найденных пептидов состоит из девяти аминокислот, что характерно для лигандов МНС-1. В табл. 1 Т-клеточные эпитопы перечислены в порядке убывания их аффинности к МНС-1. Наиболее аффинные и, следовательно, более многообещающие с точки зрения иммуногенности отличаются от менее аффинных в 4–7 раз. Отметим, что согласно [12] использованный метод позволяет предсказать, является ли пептид высокоаффинным лигандом МНС-1 с вероятностью 95%. В-клеточные эпитопы можно разделить на два типа в зависимости от пространственной структуры эпитопов: непрерывные (линейные) и прерывистые (конформационные) эпитопы [15]. Список линейных В-клеточных эпитопов приведен в табл. 2. Всего найдено 20 линейных В-кле-

точных эпитопов, все они относятся к надмембранной части СБ CoV. Наиболее иммуногенные из них представляют собой достаточно длинные пептиды (до 97 аминокислотных остатков). Конформационных эпитопов найдено 22 (табл. 3), из них 20 находятся в надмембранном фрагменте белка.

Оценка аллергенности найденных пептидов с использованием AllerTOP [17] показала, что ни один из них не является аллергеном.

Токсичность найденных пептидов оценивали с использованием ToxinPred [18]. Выявлено, что два Т-эпитопа и два конформационных В-эпитопа, вероятно, являются токсинами (табл. 4–6).

Отметим, что оба конформационных В-эпитопа и один из Т-эпитопов относятся к трансмембранному и внутриклеточному фрагментам белка. Алгоритмы, использованные для предсказания токсичности и аллергенности, разработаны с применением глубокого машинного обучения. Для алгоритма предсказания токсичности использовали три выборки: 8233 токсичных и 8233 нетоксичных пептида, 1924 токсичных и 1924 нетоксичных пептида, 1924 токсичных и 19240 нетоксичных пептидов. Выборки разделяли на тестовую и обучающую в соотношении 80:20 [22].

Таблица 4. Предсказание токсичности Т-клеточных эпитопов

ID	Белок	SV Score
865	LTDEMIAQY	−0.52
258	WTAGAAAYY	−1.07
604	TSNQVAVLY	−1.17
361	CVADYSVLY	−0.52
746	STECNLLL	−0.52
733	KTSVDCTMY	0.12
652	GAEHVNNSY	−0.58
160	YSSANNCTF	−0.48
196	NIDGYFKIY	−1.13
152	WMESEFRVY	−1.68
162	SANNCTFEY	−0.49
687	VASQSIIAY	−1.09
30	NSFTRGVYY	−0.73
392	FTNVYADSF	−1.1
136	CNDPFLGVY	−0.82
285	ITDAVDCAL	−0.67
1237	MTSCCCLK	0.13
261	GAAAYYVGY	−1.17
357	RISNCVADY	−0.78
465	ERDISTEIY	−1.79
1039	RVDFCGKGY	−0.34
1096	VSNGTHWVF	−0.92
50	STQDLFLPF	−1.49
343	NATRFASVY	−0.64
370	NSASFSTFK	−1.04
880	GTITSGWTF	−1.1
612	YQDVNCTEV	−0.82
296	LSETKCTLK	−1.22
815	RSFIEDLLF	−0.82
748	ECSNLLQY	−0.39
192	FVFKNIDGY	−0.75
1264	VLKGVKLHY	−1.26
1095	FVSNGTHWF	−0.92
628	QLTPTWRVY	−1.5
372	ASFSTFKCY	−0.66
445	VGGNYNYLY	−0.82
83	VLPFNDGVY	−1.29

Примечание. Токсичными являются только KTSVDCTMY, MTSCCCLK.

Таблица 5. Предсказание токсичности линейных В-эпитопов

Эпитоп	Белок	SVM score
1	GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKF DEDDSEPVLLKGVKLHYT	−0.33
2	AWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV	−0.98
3	GKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAE	−0.23
4	SMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD	−0.63
5	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQ	−1.07
6	SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINA SVVNIQKEID	
7	ALHRSYLTGDSGSSGWTAGA	−0.58
8	PSKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGTLVL PPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYR	
9	AIHVS GTNGTKRFD	−1.25
10	LGAENSVAYSNNNS	−0.61
11	QFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNC	−0.93
12	CPFGEVFNATRFASVYAWNRK	−0.95
13	ADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKL	−0.48
14	TQTNSPRRARS	−1.26
15	SNGTHW	−0.71
16	FEYVSQPFLMDLEGKQGNFKN	−1.55
17	KNFTTAPAICHGDKA	−0.99
18	NNATNVV	−0.68
19	PINLVRD	−0.90
20	KSNIIR	−0.83

Примечание. Токсичными являются эпитопы 6 и 8.

Такая модель позволила достичь высокой степени достоверности результата [22]. Модель для предсказания аллергенности имела обучающую выборку из 2427 аллергенных и столько же неаллергенных пептидов, что позволило получить достоверность предсказания выше 90% [17].

Полученные результаты позволят как сконструировать вакцину к данному варианту SARS-CoV-2, так и использовать предложенный подход в слу-

чае необходимости разработки вакцин к новым вариантам SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предсказаны В- и Т-клеточные эпитопы спайкового белка SARS-CoV-2. Проведена оценка их иммуногенности, аллергенности и токсичности. Показано, что они не являются аллергенами, большинство из них не являются токсинами. Таким

Таблица 6. Предсказание токсичности конформационных В-эпитопов

Эпитоп	Аминокислотный остаток	SVM-Score
1	A:S1239, A:C1240, A:C1241, A:S1242, A:C1243, A:L1244, A:K1245	-0.14
2	A:T1231, A:M1233, A:L1234, A:C1235, A:C1236, A:M1237, A:T1238	0.56
3	A:L1218, A:G1219, A:F1220, A:I1221, A:A1222, A:G1223, A:L1224, A:I1225, A:A1226, A:I1227, A:V1228, A:M1229, A:V1230, A:I1232	-0.85
4	A:I818, A:G1246, A:C1247, A:C1248, A:S1249, A:C1250, A:G1251, A:S1252, A:C1253, A:C1254, A:F1256, A:D1257, A:E1258, A:D1259, A:D1260, A:S1261, A:E1262, A:P1263, A:V1264, A:L1265, A:K1266, A:G1267, A:V1268	1.21
5	A:S1161, A:P1162, A:D1163	-0.80
6	A:W1212, A:P1213, A:W1214, A:Y1215, A:I1216	-0.53
7	A:K1269, A:L1270, A:H1271, A:Y1272	-0.79
8	A:S884, A:G885, A:W886, A:T887	-0.84
9	A:R457, A:K458, A:S459, A:N460, A:L461, A:K462, A:P463, A:F464, A:E465, A:R466, A:D467, A:I468, A:S469, A:T470, A:E471	-1.63
10	A:S730, A:M731, A:K733, A:S735, A:V736, A:D737, A:C738, A:T739, A:M740, A:Y741, A:I742, A:C743, A:G744, A:D745, A:S746, A:T747, A:E748, A:C749, A:S750, A:N751, A:L752, A:L753, A:L754, A:Q755, A:Y756, A:G757, A:S758, A:F759, A:C760, A:T761, A:Q762, A:L763, A:N764, A:R765, A:A766, A:L767, A:T768, A:G769, A:I770, A:A771, A:V772, A:E773, A:Q774, A:D775, A:S943, A:G946, A:K947, A:L948, A:Q949, A:D950, A:V951, A:V952, A:N953, A:Q954, A:N955, A:A956, A:Q957, A:A958, A:L959, A:N960, A:T961, A:L962, A:V963, A:K964, A:Q965, A:L966, A:S967, A:S968, A:N969, A:F970, A:G971, A:A972, A:I973, A:S974, A:S975, A:V976, A:L977, A:N978, A:D979, A:I980, A:L981, A:S982, A:R983, A:L984, A:D985, A:K986, A:E988, A:A989, A:E990, A:Q992, A:I993, A:D994, A:R995, A:L996, A:I997, A:T998, A:G999, A:R1000, A:L1001, A:Q1002, A:S1003, A:L1004, A:Q1005, A:Y1007, A:V1008, A:Q1011, A:L1012, A:R1014, A:A1015, A:A1016, A:E1017, A:D1165, A:L1166, A:G1167, A:D1168, A:I1169, A:S1170, A:G1171, A:I1172, A:N1173, A:A1174, A:S1175, A:V1176, A:V1177, A:N1178, A:I1179, A:K1181, A:E1182	
11	A:L7, A:L8, A:P9, A:L10	-1.00
12	A:L1145, A:D1146, A:S1147, A:F1148, A:K1149, A:E1150, A:E1151, A:L1152, A:D1153, A:F1156	-1.34
13	A:I1130, A:G1131, A:I1132, A:V1133	-0.76
14	A:C336, A:P337, A:G339, A:E340, A:V341, A:F342, A:N343, A:A344, A:T345, A:R346, A:F347, A:A348, A:S349, A:V350, A:Y351, A:A352, A:W353, A:N354, A:R355, A:K356, A:S371, A:A372, A:S373, A:F374, A:S375, A:A397, A:D398, A:S399, A:F400, A:V401, A:I402, A:R403, A:G404, A:D405, A:E406, A:V407, A:R408, A:Q409, A:I410, A:G416, A:K417, A:I418, A:A419, A:D420, A:Y421, A:Y423, A:A435, A:W436, A:N437, A:S438, A:N439, A:N440, A:L441, A:D442, A:S443, A:K444, A:V445, A:G446, A:G447, A:N448, A:Y449, A:N450, A:Y451, A:L452, A:Y453, A:R454, A:L455, A:F456, A:I472, A:Y473, A:Q474, A:A475, A:G476, A:S477, A:T478, A:P479, A:C480, A:N481, A:G482, A:V483, A:E484, A:G485, A:F486, A:N487, A:C488, A:Y489, A:F490, A:P491, A:L492, A:Q493, A:S494, A:Y495, A:G496, A:F497, A:Q498, A:P499, A:T500, A:N501, A:G502, A:V503, A:G504, A:Y505, A:Q506, A:P507, A:Y508, A:R509, A:V510, A:V511	
15	A:L821, A:L822, A:F823, A:K825, A:V826, A:T827, A:L828, A:A829, A:D830, A:A831, A:G832, A:F833, A:I834, A:K835, A:Q836, A:Y837, A:G838, A:D839, A:C840, A:L841, A:G842, A:D843, A:I844, A:A845, A:A846, A:R847, A:D848, A:L849, A:I850, A:C851, A:A852, A:Q853, A:K854, A:F855, A:N856, A:G857, A:L858, A:T859, A:V860, A:L861, A:P862, A:P863, A:L864, A:L865, A:T866, A:D867, A:E868, A:M869, A:I870, A:A871, A:Q872, A:Y873, A:T874, A:S875, A:A876, A:L877, A:L878, A:A879, A:G880, A:T881, A:I882, A:T883, A:G889, A:A890, A:G891, A:A892, A:A893, A:L894, A:I896, A:P897, A:F898, A:A899, A:M900, A:Q901, A:A903, A:Y904, A:R905, A:V911, A:Y1206, A:E1207, A:Q1208, A:Y1209	

Таблица 6. Окончание

Эпитоп	Аминокислотный остаток	SVM-Score
16	A:N1134, A:N1135, A:T1136	-0.80
17	A:S12, A:S13, A:Q14, A:C15, A:N17, A:L18, A:T19, A:R21, A:T22, A:A67, A:I68, A:H69, A:V70, A:S71, A:G72, A:T73, A:N74, A:G75, A:T76, A:K77, A:R78, A:F79, A:D80, A:N81, A:K97, A:S98, A:N99, A:I100, A:R102, A:N121, A:N122, A:A123, A:T124, A:N125, A:V127, A:Q134, A:F135, A:C136, A:N137, A:D138, A:P139, A:F140, A:L141, A:G142, A:V143, A:Y144, A:Y145, A:H146, A:K147, A:N148, A:N149, A:S151, A:W152, A:M153, A:E154, A:S155, A:E156, A:F157, A:R158, A:V159, A:Y160, A:S161, A:S162, A:A163, A:N164, A:N165, A:C166, A:T167, A:V171, A:S172, A:Q173, A:P174, A:F175, A:L176, A:M177, A:D178, A:L179, A:E180, A:G181, A:K182, A:Q183, A:G184, A:N185, A:F186, A:K187, A:N188, A:N211, A:L212, A:V213, A:R214, A:D215, A:A243, A:L244, A:H245, A:R246, A:S247, A:Y248, A:L249, A:T250, A:P251, A:G252, A:D253, A:S254, A:S255, A:S256, A:G257, A:W258, A:T259, A:A260, A:G261, A:A262	
18	A:S698, A:L699, A:G700, A:A701, A:E702, A:N703, A:S704, A:V705, A:A706, A:Y707, A:S708, A:N709, A:N710, A:S711, A:T716, A:K1073, A:N1074, A:F1075, A:T1076, A:T1077, A:A1078, A:P1079, A:A1080, A:I1081, A:C1082, A:H1083, A:D1084, A:G1085, A:K1086, A:A1087, A:S1097, A:N1098, A:G1099, A:T1100, A:H1101, A:W1102, A:S1123, A:G1124, A:N1125, A:C1126, A:D1127, A:V1128	-0.72
19	A:N679, A:S680, A:P681, A:A684, A:S686, A:V687	-0.43
20	A:Q1180, A:I1183, A:D1184	-0.80
21	A:Q1142, A:P1143, A:E1144	-0.84
22	A:D808, A:P809, A:S810, A:K811, A:P812, A:S813, A:K814	-0.78

Примечание. Токсичными являются эпитопы 2, 4, 10, 14, 15, 17.

образом, большинство найденных эпитопов могут быть использованы при конструировании прототипа пептидной вакцины против SARS-CoV-2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 гг. (Соглашение № 075-15-2021-1355 (12 октября 2021 г.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Nat Microbiol.* 2020. V. 5 (4). P. 536.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. Beeching N.J., Fletcher T.E., Flower R. // *BMJ Best Practice Coronavirus Disease (COVID-19).*
3. Heymann D.L., Shido N. // *Lancet.* 2020. V. 395 (10224). P. 542.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30374-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30374-3)
4. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, WHO, 2020, 28 January.
5. Araf Y., Moin A.T., Timofeev V.I. et al. // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. 863234.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863234>
6. Abass O.A., Timofeev V.I., Sarkar B. et al. // *J. Biomolecular Structure and Dynamics.* 2021. V. 40 (16). P. 7283.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1896387>
7. Quarleri J., Galvan V., Delpino M.V. // *GeroScience.* 2022. V. 44 (1). P. 53.
<https://doi.org/10.1007/s11357-021-00500-4>
8. Gowrisankar A., Priyanka T.M., Banerjee S. // *Eur. Phys. J. Plus.* 2022. V. 137. P. 100.
<https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-021-02321-y>
9. Yao L., Zhu K. L., Jiang X. L. et al. // *Lancet. Infectious Diseases.* 2022. V. 22. № 8. P. 1116.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00410-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00410-8)
10. Cao Y., Yisimayi A., Jian F. et al. // *Nature.* 2022. V. 608 (7923). P. 593.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>
11. Gallagher T.M., Buchmeier M.J. // *Virology.* 2001. V. 279. № 2. P. 371.
12. Larsen M.V., Lundegaard C., Lamberth K. et al. // *BMC Bioinformatics.* 2007. V. 8. 424.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-424>

13. Buus S., Lauemoller S.L., Worning P. et al. // Tissue Antigens. 2003. V. 62. № 5. P. 378.
14. Potocnakova L., Bhide M., Pulzova L.B. // J. Immunol. Res. 2016. 6760830.
<https://doi.org/10.1155/2016/6760830>
15. Ponomarenko J., Bui H.H., Li W. et al. // BMC Bioinformatics. 2008. V. 9. 514.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-514>
16. Dimitrov I., Bangov I., Flower D.R., Doytchinova I. // J. Mol. Model. 2014. V. 20. 2278.
<https://doi.org/10.1007/s00894-014-2278-5>
17. Gupta S., Kapoor P., Chaudhary K. et al. // PLoS ONE. 2013 V. 8 (9). № 73957.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073957>
18. Doytchinova I.A., Flower D.R. // BMC Bioinformatics. 2007. V. 8 (4).
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-4>
19. Kudriavtsev A.V., Vakhrusheva A.V., Novoseletsky V.N. et al. // Viruses. 2022. V. 14 (8). 1603.
<https://doi.org/10.3390/v14081603>
20. Hallgren J., Konstantinos D.T., Pedersen M.D. et al. // bioRxiv. 2022.
<https://doi.org/10.1101/2022.04.08.487609>
21. Sharma N., Naorem L.D., Jain S., Raghava G.P.S. // Briefings in bioinformatics. 2022. V. 23. № 5. 174.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbac174>