

**Компьютерное моделирование тройных комплексов TCR-pMHC****Научный руководитель – Немухин Александр Владимирович****Книга Артем Евгеньевич***Аспирант*

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

*E-mail: kniga.ae@gmail.com*

T клеточный рецептор (TCR) распознает антигенный пептид представленный молекулой главного комплекса гистосовместимости (pMHC). Молекулярное моделирование белковой структуры тройных комплексов TCR-pMHC позволяет различать антигенные эпитопы через оценку энтальпийного вклада в энергию диссоциации (1). В данном исследовании использовались данные секвенирования неоантигенных эпитопов инфилтрирующих T-лимфоцитов TetTCR-seq.[1]

Точечные оценки энергии были получены с помощью силового поля Rosetta REF2015[2]. Последовательности TCR генерировались StiTChR. Модели для TCR получены TCRmodel, а pMHC (HLA-A\*02) в RosettaCM. Конформации TCR-pMHC получены процедурой жёсткого докинга PatchDock и у каждого ТК 5 моделей уточнялись FastRelax и проводился мутагенез FastDesign. Структура, отвечающая максимальному изменению энергии диссоциации ddG при мутации в аланины для комплекса каждого иммунорецептора с аффинным и случайно-выбранными антигенами, анализировалась далее.

$$1) dG = (E_{\text{TCR}} + E_{\text{pMHC}} - E_{\text{TCR-pMHC}})/dSASA, [\text{reu}/\text{nm}^2]$$

$$2) ddG = dG_{6^*A} - dG_{\text{WT}}$$

$$3) d_i = ddG_B - ddG_{\text{NB}}, \text{ для } \text{TCR}_i$$

- H<sub>0</sub>: Нет разницы, в среднем, между изменением энергии диссоциации при мутации эпитопа в аланин для структур ТК с аффинным и случайным антигеном. (H<sub>0</sub>:  $\mu_d = 0$ )
- H<sub>1</sub>: Модели нативных ТК изменяют энергию диссоциации сильнее при мутации а.о. эпитопа в аланины, чем случайные ТК. (H<sub>1</sub>:  $\mu_d > 0$ )

При замене аффинного эпитопа на случайный, относительная разница изменений энергий диссоциации при мутации центральных позиций в аланин составила  $\mu_d = 7.209 \times 10^{-2}$  reu/nm<sup>2</sup>, 95% CI [ $3.938 \times 10^{-2}$ ,  $1.047 \times 10^{-1}$ ].  $\sigma_d = 2.03 \times 10^{-1}$ . Размер эффекта по Коэну  $d = 0.4$ . Значение парного одностороннего t-критерия  $t(200) = 4.35$  и  $p = 1.1 \times 10^{-5}$ , следовательно нулевую гипотезу H<sub>0</sub> можно отвергнуть.

Было показано статистически значимое свидетельство того, что предложенная методика компьютерного моделирования способна различать аффинность антигенных эпитопов T-клеточных иммунорецепторов. Работа выполнена в рамках проекта РФФИ №19-03-00043.

**Источники и литература**

- 1) Zhang, SQ., Ma, KY., Schonnesen, A. et al. High-throughput determination of the antigen specificities of T cell receptors in single cells. Nat Biotechnol 36, 1156–1159 (2018). <http://doi.org/10.1038/nbt.4282>
- 2) Alford R.F, Leaver-Fay, A., Jeliazkov, J.R. et al. The Rosetta all-atom energy function for macromolecular modeling. J Chem Theory Comput 13(6), 3031–3048. (2017). <http://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00125>