

МЕТОД ОТБОРА НАИМЕНЕЕ МУТАБЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ БЕЛКОВ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Барковский Е.В., д-р биол. наук, профессор, Хрусталёв В.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Наиболее консервативные фрагменты белка — это те фрагменты, в которых частота фиксации аминокислотных замен (в процессе эволюции) является наиболее низкой. Наименее мутабельные участки гена кодируют те фрагменты белка, вероятность возникновения аминокислотной замены в которых (в процессе мутагенеза) является наиболее низкой.

Основой для создания данного метода явилась теория мутационного давления, предложенная Noboru Sueoka. Первым этапом работы является определение основных направлений мутационного давления. В качестве исходных данных для разработанных нами методов (соответствующие компьютерные алгоритмы доступны на сайте www.barkovsky.hotmail.ru) желательно использовать как а) лист с частотами использования кодонов в каждом гене полностью просеквенированного генома данного вида микроорганизма из «Codon Usage Database» (www.kazusa.or.jp/codon), так и б) выборку нуклеотидных последовательностей одного и того же гена, полученных от различных штаммов и изолятов этого микроорганизма.

Второй этап заключается в расчете частот использования синонимичных и миссенс-сайтов для наиболее часто происходящих типов нуклеотидных мутаций на протяжении гена (с помощью методики «скользящего окна») и в его участках, кодирующих основные иммуногенные детерминанты. Для сравнения уровней мутабельности различных участков гена следует пользоваться тремя критериями: а) вероятностью возникновения миссенс-мутации в результате замены данного типа (чем меньше, тем мутабельность ниже); б) частотой использования миссенс-сайтов для данного типа замены (чем меньше, тем мутабельность ниже); в) частотой использования синонимичных сайтов для данного типа замены (чем больше, тем мутабельность ниже).

Залогом успеха в создании рекомбинантных и синтетических вакцин является использование в качестве антигенов не просто наиболее консервативных фрагментов белков патогенных микроорганизмов, проявляющих выраженные иммуногенные свойства, а тех из них, которые кодируются наименее мутабельными участками генов.