

# ПРИБОРЫ, СИСТЕМЫ И ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

## MEDICAL DEVICES, SYSTEMS AND PRODUCTS

УДК 004.056

doi: 10.21685/2307-5538-2023-3-6

### МЕТОДИКА АНАЛИЗА БИОИНФОРМАЦИОННЫХ ДАННЫХ ГЕНОМНОЙ ПРИРОДЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛЕЙ МУЛЬТИЭПИТОПНЫХ АНТИКОРОНАВИРУСНЫХ ВАКЦИН

М. В. Спринджук<sup>1</sup>, А. С. Владыко<sup>2</sup>, Чжочжуан Лу<sup>3</sup>, Л. П. Титов<sup>4</sup>, В. И. Берник<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>2,4</sup> Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, Пекин, Китай

<sup>5</sup> Институт математики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>1</sup>stepanenkamatvei@yandex.ru, <sup>2</sup>vladuko@belriem.by, <sup>3</sup>luzzbj@aliyun.com,

<sup>4</sup>leotit310@gmail.com, <sup>5</sup>bernik@im.bas-net.by

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Коронавирусная эпидемия продолжается, однако есть свидетельства того, что обществом уже освоены эффективные меры профилактики и лечения этого заболевания. Нерешенными проблемами являются предупреждение, ранняя диагностика и своевременное лечение новых вирусных эпидемий, профилактика и лечение постковидных осложнений, смертность от которых проявляется латентно под маской других заболеваний и не попадает в статистику коронавирусной пандемии. *Материалы и методы.* На основе разработанной оригинальной методики анализа геномных данных коронавируса *in silico* протестированы модели антикоронавирусной мультиэпитопной вакцины. В серии вычислительных экспериментов получены доказательства их возможной эффективности и безопасности. *Результаты и выводы.* На основе научных экспериментов и анализа научной литературы сформулированы рекомендации для разработки и применения эпитопных противовирусных вакцин на примере антикоронавирусной вакцины.

**Ключевые слова:** системы медицинского назначения, отображение информации, программное обеспечение, алгоритмы, базы данных, геномика, транскриптомика, машинное обучение, искусственный интеллект, языки программирования, прикладная математика, биофизика, наука о данных, интеллектуальный анализ данных, коронавирус, эпидемия, пандемия, биоинформатика, иммуноинформатика, противовирусная терапия, вакцины, эпитопы

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках проектов: M21COVID-001 «Разработка и скрининг мукозной вакцины против COVID-19 на основе векторной платформы кишечного аденовируса», номер госрегистрации 20210889 от 26.04.2021; Ф21МН-001 «Математическое моделирование передачи и распространения COVID-19 инфекции на основе систем дифференциальных уравнений и алгоритмов обработки данных с применением технологии машинного обучения», номер госрегистрации 20213518 от 27.09.2021; M21КОВИД-026 «Ретроспективный анализ клинического и иммунологического статуса групп COVID-19 пациентов с сопутствующим туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по данным РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии г. Минска», номер госрегистрации 20210456 от 31.03.2021.

**Для цитирования:** Спринджук М. В., Владыко А. С., Чжочжуан Лу, Титов Л. П., Берник В. И. Методика анализа биоинформационных данных геномной природы для разработки моделей мультиэпитопных антикоронавирусных вакцин // Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2023. № 3. С. 48–58. doi: 10.21685/2307-5538-2023-3-6

## TECHNIQUE FOR THE ANALYSIS OF BIOINFORMATION DATA OF GENOMIC NATURE FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIEPITOPE ANTICORONAVIRUS VACCINE MODELS

M.V. Sprindzuk<sup>1</sup>, A.S. Vladyko<sup>2</sup>, Zhuozhuang Lu<sup>3</sup>, L.P. Titov<sup>4</sup>, V.I. Bernik<sup>5</sup>

<sup>1</sup>United Institute of Informatics Problems, Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

<sup>2,4</sup>Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology  
Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>3</sup>Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, China

<sup>5</sup>Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>1</sup>stepanenkmatvei@yandex.ru, <sup>2</sup>vladyko@belriem.by, <sup>3</sup>luzbj@aliyun.com,

<sup>4</sup>leotit310@gmail.com, <sup>5</sup>bernik@im.bas-net.by

**Abstract.** *Background.* The coronavirus epidemic continues, but there is evidence that the society has already mastered effective measures for the prevention and treatment of this disease. The unresolved problems are prevention, early diagnosis and timely treatment of new viral epidemics, prevention and treatment of postcovid complications, the mortality from which manifests itself latently under the guise of other diseases and does not fall into the statistics of the coronavirus pandemic. *Materials and methods.* Based on the developed original data processing technique, designed for analyzing coronavirus genomic data, models of the anti-coronavirus multi-epitope vaccine were computed and tested in silico. In a series of computational experiments, evidence of their possible efficiency and safety was obtained. *Results and conclusions.* Based on research experiments and analysis of scientific literature, recommendations are formulated for the development and application of epitope antiviral vaccines using the example of the anti-coronavirus vaccine.

**Keywords:** medical systems, information representation, software, algorithms, databases, genomics, transcriptomics, machine learning, artificial intelligence, programming languages, applied mathematics, biophysics, data science, data mining, coronavirus, epidemic, pandemic, bioinformatics, immunoinformatics, antiviral therapy, vaccines, epitopes

**Financing:** the work was carried out with the support of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research within the framework of the projects: M21COVID-001 "Development and screening of a mucosal vaccine against COVID-19 based on a vector platform of intestinal adenovirus", state registration number 20210889 dated 04.26.2021; F21MN-001 "Mathematical modeling of transmission and spread of COVID-19 infection based on systems of differential equations and algorithms for data processing using machine learning technology", state registration number 20213518 dated 09.27.2021; M21COVID-026 "Retrospective analysis of the clinical and immunological status of COVID-19 groups of patients with concomitant tuberculosis and HIV infection according to the RSPC of Pulmonology and Phthisiology of Minsk", state registration number 20210456 dated 03.31.2021.

**For citation:** Sprindzuk M.V., Vladyko A.S., Zhuozhuang Lu, Titov L.P., Bernik V.I. Technique for the analysis of bioinformation data of genomic nature for the development of multiepitope anticoronavirus vaccine models. *Izmerenie. Monitoring. Upravlenie. Kontrol' = Measuring. Monitoring. Management. Control.* 2023;(3):48–58. (In Russ.). doi: 10.21685/2307-5538-2023-3-6

### Введение

Коронавирусная эпидемия продолжается, однако есть свидетельства того, что обществом уже освоены эффективные меры профилактики и лечения этого заболевания. Нерешенными проблемами являются предупреждение, ранняя диагностика и своевременное лечение новых вирусных эпидемий, профилактика и лечение постковидных осложнений, смертность от которых проявляется латентно под маской других заболеваний и не попадает в статистику коронавирусной пандемии.

В мире по причине коронавирусной инфекции на дату 23.06.2023 умерло 6 893 982 пациентов, из них в России – 399 436 человек и Беларуси – 7118 [<https://www.worldometers.info/coronavirus/>].

На сегодняшний день опубликовано несколько результатов разработки и тестирования антивирусных синтетических пептидов [1–7]. Имеются единичные публикации о применении аденовирусного вектора [8] и о преclinical исследованиях коронавирусных синтетических пептидов [9].

Тема иммуноинформатики, патогенеза и распространения коронавируса в течение трех лет изучалась нами в рамках трех научных проектов, которые указаны в конце данной статьи. Данная работа сфокусирована на сообщении только основных, ключевых результатов серии вычислительных экспериментов.

### Материалы и методы

Для вычисления большинства эпитопов был использован основной Дельта изолят из Го-меля [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW674675.1]. Были отобраны геномные тексты гена-шипа (спайка) и нуклеокапсидного гена. Схема разработанной методики обработки данных представлена на рис. 1.

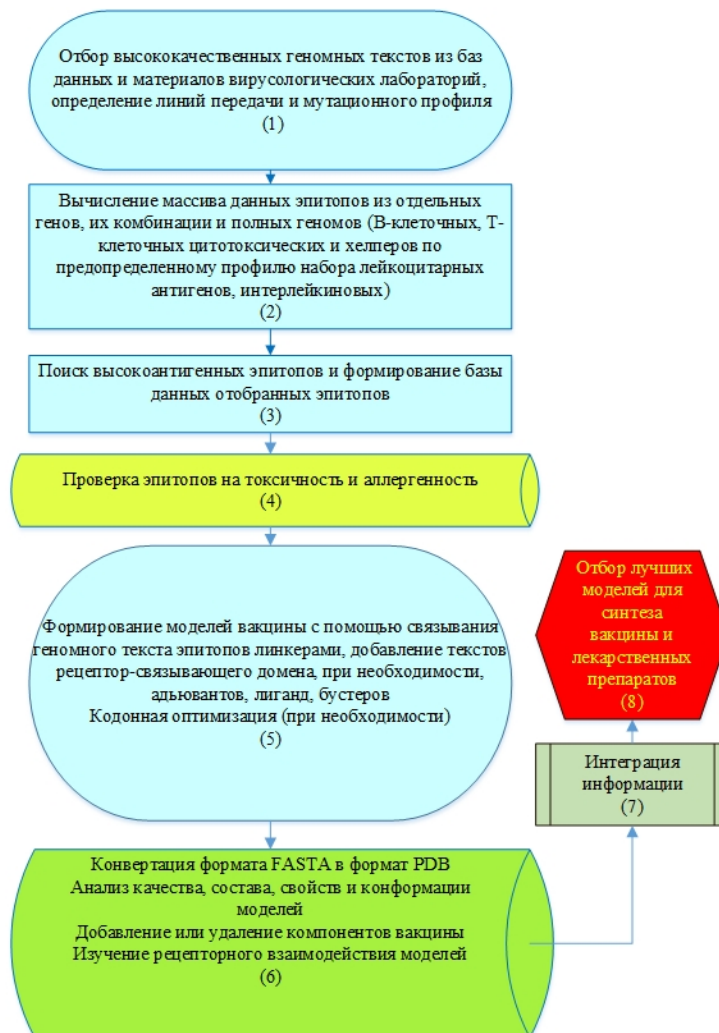


Рис. 1. Методика обработки и анализа данных

В-клеточные эпитопы были преимущественно вычислены веб-сервисом ABCPred [http://crdd.osdd.net/raghava/abcpred/], дополнительно применялись компьютерные программы Bepipred [https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?BepiPred], BCPred, [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/bcepred/], ElliPro [http://tools.iedb.org/ellipro/].

Для вычисления Т-клеточных эпитопов мы отобрали доступный веб-сервис NetMHCpan [https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetCTLpan-1.1] и панель лейкоцитарных антигенов, наиболее распространенных в популяции русского населения [10]: HLA-A01:01, HLA-A02:01, HLA-C07:02, HLA-C07:01, HLA-B07:02. У азиатов аналогичная панель включает: HLA-A\*24, 02, 26; HLA-B\*40, 51, 52; DRB1\*04, 15, 09.

Также применялись веб-сервисы для вычисления цитотоксических интерлейкиновых эпитопов:

- 1) IFNEpitope [http://crdd.osdd.net/raghava/ifnepitope/];
- 2) IGPred [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/igpred/pep-fix-pred.html];
- 3) IL4Pred [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/il4pred/];
- 4) IL6Pred [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/il6pred/];
- 5) IL10Pred [https://webs.iiitd.edu.in/raghava/il10pred/scan.php];

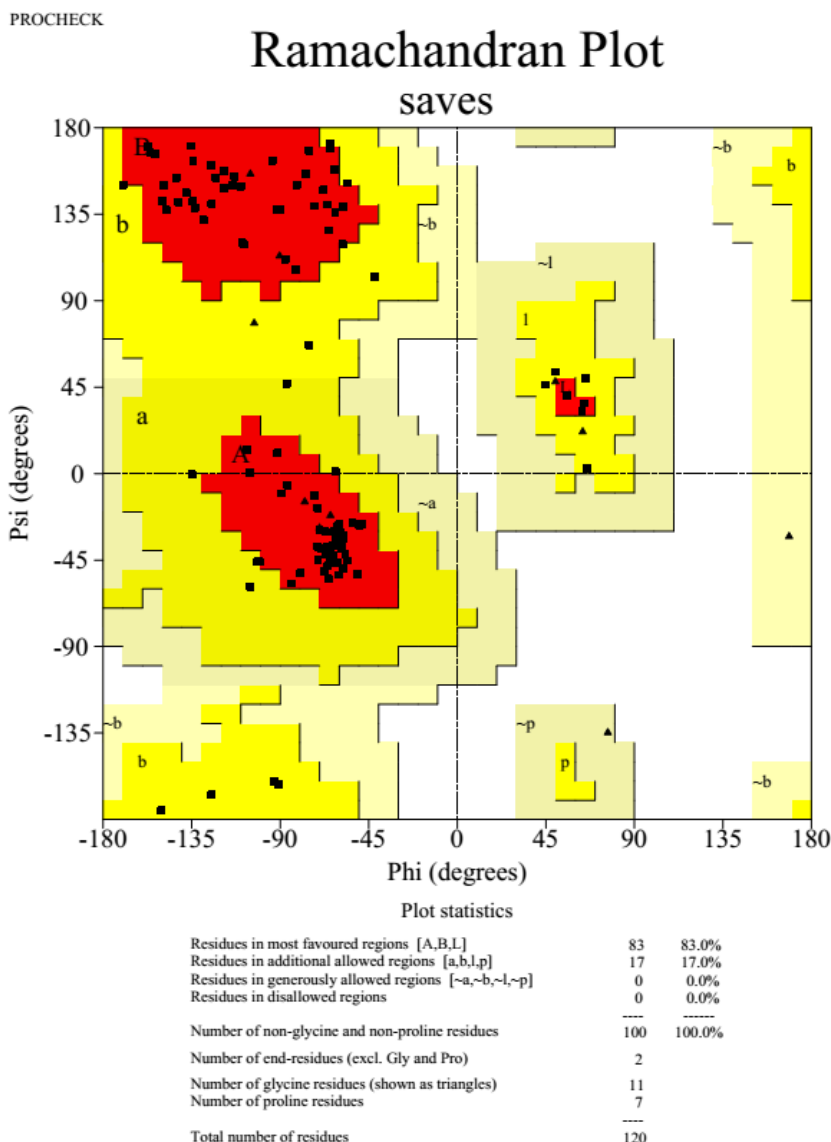
6) IL13Pred [<https://webs.iiitd.edu.in/raghava/il13pred/disp.php?ran = 23017>];

7) IL17Scan [<http://metagenomics.iiserb.ac.in/IL17eScan/>].

Многопараметрическое тестирование вакцины проводилось мета-серверами для протеомики и иммуноинформатики: PROCHECK UCLA [<https://saves.mbi.ucla.edu/>], SwissExpasy [<https://swissmodel.expasy.org/interactive>], PEP-FOLD [<https://mobyli.rpbs.univ-paris.diderot.fr/cgibin/portal.py#forms::PEPFOLD3>], SCRATCH [<https://scratch.proteomics.ics.uci.edu/>] (рис. 2, 3).



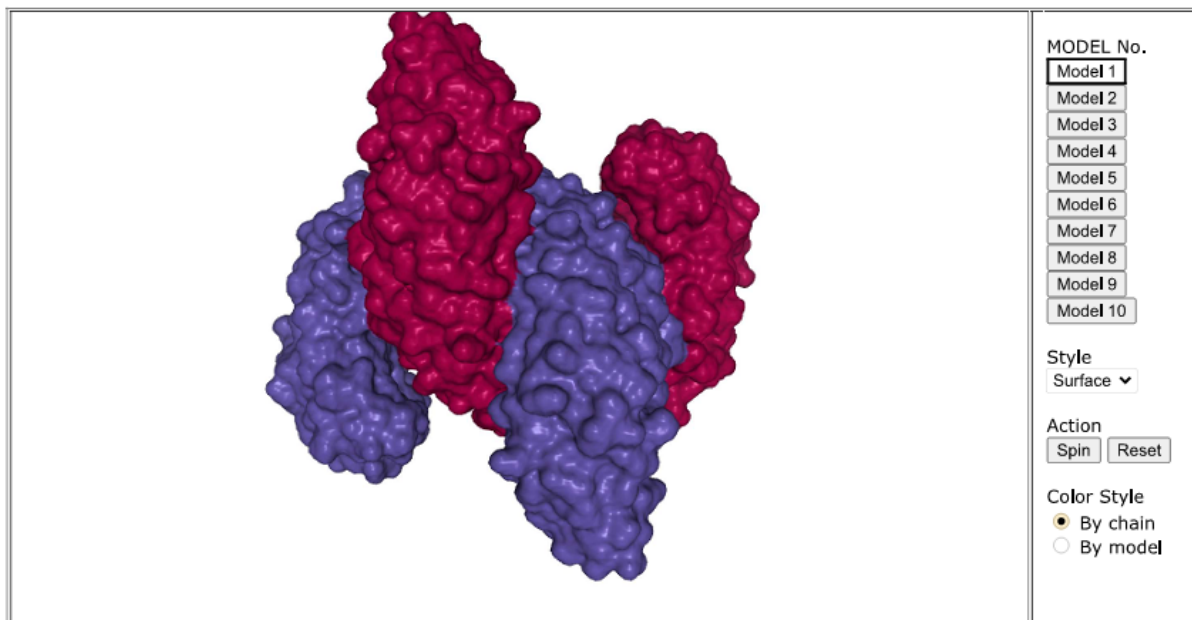
Рис. 2. Отчет веб-сервиса PROCHECK, свидетельствующий о высоком качестве второй модели вакцины



Based on an analysis of 118 structures of resolution of at least 2.0 Angstroms and R-factor no greater than 20%, a good quality model would be expected to have over 90% in the most favoured regions.

Рис. 3. График Рамачандрана второй модели вакцины

Для докинга [11] и оценки рецепторного взаимодействия были отобраны толл-рецепторы 2–5 и использован веб-сервис <http://huanglab.phys.hust.edu.cn/hsymdock/> [12] (рис. 4). Наибольшие баллы докинга были отмечены у четвертого толл-рецептора. Прогноз иммунного ответа на введение вакцинного антигена выполнялся программным обеспечением C-Immuno-Sim [<https://150.146.2.1/C-IMMSIM/index.php>] (рис. 5).



Summary of the top 10 models

Rank	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Docking Score*	-538.79	-489.09	-481.46	-465.71	-454.23	-439.57	-426.71	-416.06	-411.93	-403.46

(a) Row 1: The ranks of the models.

(b) Row 2: The docking energy scores.

Рис. 4. Докинг второй модели вакцины и TLR-4 рецептора

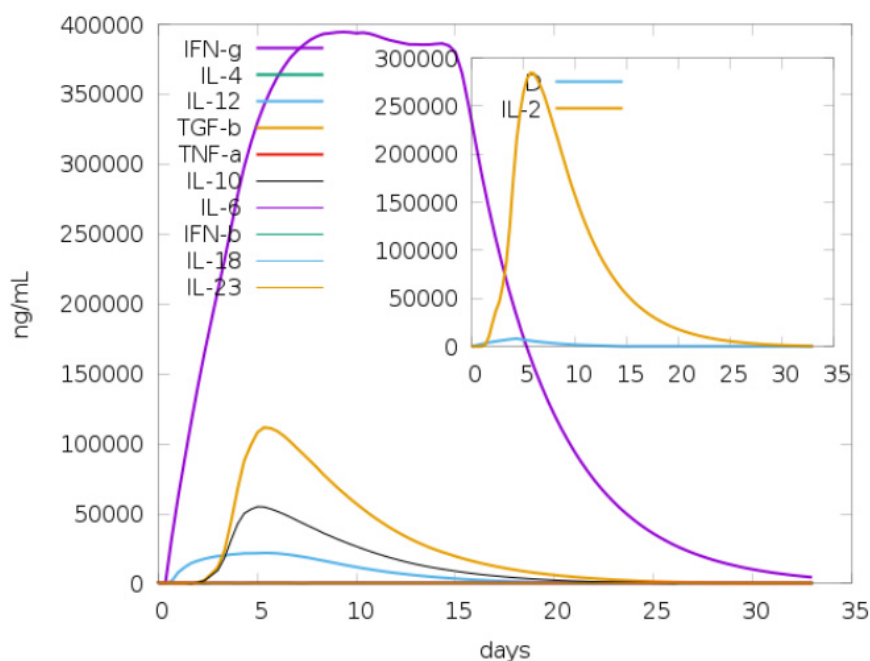


Рис. 5. Отчет программы моделирования иммунного ответа: динамика цитокинов в ответ на инъекцию второй модели вакцины. Наблюдается особенно мощный ответ роста интерферона (по сравнению со всеми другими моделями вакцин)

Физико-химические свойства моделей вакцин были вычислены веб-сервисом Protparam [http://www.protparam.net/index.html] (рис. 6).

**PROTEIN ANALYSIS**

**Sequence**  
The submitted protein sequence has 1003 amino acids:  
EAAKMKWVTF ISLLFLFSSA YSMAEIGTGF PFDPHYVEVL GERMHYVDVG 50  
PRDGTPLVFL HGNPTSSYVW RNIIPHVAPT HRCIAPDLIG MGKSDKPDLG 100  
YFFDDHVRFM DAFIEALGLE EVVLVIHDWG SALGFHWAKR NPERVKGIAF 150  
MEFIRPIPTW DEWPEFARET FQAFRTDVG RKLIIIDQNVF IEGTLPMPVV 200  
RPLTEVEMDH YREPLFLPVD REPLWRFPNE LPIAGEPANI VALVEEYMDW 250  
LHQSPVPKLL FWGTPGVLIIP PAEAARLAKS LPNCKAVDIG PGLNLLQEDN 300  
PDLIGSEIAR WLSTEISGGG GSGGGIEEN LYFQSNVYH KHTFIVLYVD 350  
FKPQSGGGKC FNCYPAGVNI TLANFNETKG PLCVDTSHFT TKYVAVYANV 400  
GRWSASINTG NCPFSFGKVN NFKVFGSVCF SLKDIPGGCA MPIVANWAYS 450  
KYITIGSLYV SWSDDGDTG VPQPVEGSEN LYFQSGHHH HHHHSAWSHP 500  
QFEKGGGSGG GSGGSAWSH PQFEKKGIGA EHVNSYECI IPIGAGIKKK 550  
HTPINLVRDL PQGFSALEPK KGVNCTEVPV AIHADQLTPT WKKGWTAGAA 600  
AYYVGYLQPK KKKPQRQKKQ QTVTLPAAD LDDKKVSGTN GTRKKASTE 650  
KSNKDLLEGK QGKKYENEG TITDKKYRIG NYKLNPGPGP LPLVSSQCVN 700  
LGGPGLLQY GSFCTQLAAY KLNDLCFTNV YAAVMTKTSV DCTMYAAYLI 750  
GAEHVNSYA AYLLQYGSFC TQLAAYRAE IRASANLAAY YQPYRVVLS 800  
FAAYYQPYRV VVLSFAAYY VGYLQPRFTA AYMSLGAENS VAYAAVMFV 850  
LVLLPLVSSQ CVNLRTRTQL PPAAYSRSS RSRNRRNST PGSSKRTSPA 900  
RMAGNGGDA LALLLDRLN QLESKMSGK QQQGAAYIA QFAPSASAFF 950  
GMSRIGMEVT PSGTWLYTG AIKLDDKDPN FKDQVILLNK HIDAYKTFHH 1000  
HHH 1003

**Molecular Weight**  
The average molecular weight is: 110700.9772  
The monoisotopic molecular weight is: 110630.6171  
The total number of atoms is: 15452

**Amino acid composition**

Amino Acid	Count	% Total
Alanine (A)	87	8.67
Arginine (R)	37	3.69
Asparagine (N)	47	4.69
Aspartic acid (D)	41	4.09
Cysteine (C)	16	1.60
Glutamine (Q)	35	3.49
Glutamic acid (E)	44	4.39
Glycine (G)	92	9.17
Histidine (H)	33	3.29
Isoleucine (I)	44	4.39
Leucine (L)	81	8.08
Lysine (K)	61	6.08
Methionine (M)	18	1.79
Phenylalanine (F)	48	4.79
Proline (P)	64	6.38
Serine (S)	69	6.88
Threonine (T)	50	4.99
Tryptophan (W)	18	1.79
Tyrosine (Y)	52	5.18
Valine (V)	66	6.58

**Charge and hydrophobicity**  
Negatively charged residues (D, E) = 85 (8.47%)  
Positively charged residues (K, R, H) = 131 (13.06%)  
Polar residues (C, S, Q, N, T, Y) = 269 (26.82%)  
Hydrophobic residues (A, G, I, L, M, P, F, W, V) = 518 (51.65%)

The aliphatic index is: 76.36  
The Grand Average of Hydropathicity (GRAVY) is: -0.259

**Isoelectric Point**  
8.76 using amino acid pKa values from Bjellqvist et al  
8.54 using amino acid pKa values from Wikipedia

**Extinction Coefficient**  
The extinction coefficient is: 176480  
A 1mg/ml (9.033 uM) solution of your protein has an A280nm of: 1.59  
If all cysteines are disulphide bonded, the extinction coefficient is: 177480  
A 1mg/ml (9.033 uM) solution of your protein has an A280nm of: 1.60

Input your A280 and click "Enter" to calculate concentration or click "New Sequence" to enter a new sequence.

Input A280

Рис. 6. Физико-химические характеристики второй модели вакцины

**Отбор и анализ (оценка иммуногенности, аллергенности, сродства к клеточным рецепторам организма-хозяина) эпитопов для моделирования вакцины *in silico*.  
Результаты идентификации и отбора потенциальных эпитопов**

Эпитопы отбирались по доминирующим признакам высокой антигенности (Vaxijen [www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html], AntigenPro) и отсутствию токсичности и аллергенности (AllerCatPro [https://allercatpro.bii.a-star.edu.sg/], ToxinPred [http://crdd.osdd.net/

raghava/toxinpred/], BLASTP (базовый инструмент поиска с помощью локального выравнивания), рис. 2–7). Консервативность компонентов вакцины была проверена сервисом BLASTP и инструментами IEDB (база данных иммунных эпитопов) [https://www.iedb.org/]. В статье приведены только отобранные иллюстрации, скриншоты и таблицы как квинтэссенция результатов данного исследования. Полный объем сгенерированных отчетов превышает количество сотни страниц. Пояснения к графикам доступны на веб-страницах используемого программного обеспечения.

Таким образом, нами были сконструированы пять моделей вакцины (листинги 1–5). Вторая модель отличается от первой добавлением рецептор-связывающего домена, отобранного из базы данных по признаку максимальной антигенности и нетоксичности, а также добавлением большего числа различных эпитопов, в том числе отобранных для популяции России. В третью модель были добавлены эпитопы для азиатско-китайской популяции. Четвертая модель спланирована как универсальный антиген без специфических Т-клеточных эпитопов. Она состоит из В-эпитопов и потенциальных индукторов интерлейкинов. Для связывания компонентов в единый геномный текст применялись стандартные линкеры, описанные в источнике [13]. Линкер GPGPG использовался для соединения хелперных и В-эпитопов, KK для В-эпитопов, AAY для цитотоксических эпитопов. Все разработанные модели вакцины показали баллы антигенности, превосходящие аналоги по источникам [14, 15].

**EAAKIGAHEVNNSECDIPGAGIKK KHTPINLVRDLPOGFSALEP KKGVNCTEVPVAIHADQLTPTW**  
**KKYRIGNYKLN GPGPG LPLVSSQCVNL GPGPG LLQYGSFCTQL AAY**  
**KLNDLCFTNVYAAAYMTKTSVDCTMY AAY LIGAEHVNNSECDIPGAGIKK LLQYGSFCTQL AAY RAAEIRASANL**  
**AAY YQPYRVVLSFAAY YQPYRVVLSF AAY YVGYLQPRTF AAY MSLGAENSVAY**

Листинг 1. Геномный текст первой модели вакцины: фиолетовый – линкеры; зеленый – РСД (синтетический коронавирусный рецептор-связывающий домен, идентификатор GenBank: QKY12181.1); желтый – В-эпитопы; голубой – эпитопы HLA В\* (вспомогательные); серый – цитотоксические (эпитопы HLA А\* и С\* и II, интерлейкиновые).  
 Антигенность: 0,8. Коэффициент качества 75 %

**EAAKMKWVTFISLLLFSSAYSMAEIGTGFPDPHYVEVLGERMHYVDVGPDRDGTVPVFLHGNPTSSYVWR**  
**NIIPHVAPTRCIAFDLIGMGKSDKPDLYFFDDHVRFDFAIEALGLEEVLVHWDWGSALGFHWAKRNP**  
**RVKGIAMFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTVDGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRLTEVEMDHYREPF**  
**LNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAAARLAKSLPNCKA**  
**VDIGPGLNLLQEDNPDIGSEIARWLSTEISGGGGGGGGGIEENLYFQSNVYHKHTFVLYVDFKPSGGG**  
**KCFNCYPAGVNITLANFNETKGPLCVDTSHFTTKYVAVYANVGRWSASINTGNCPSFGKVNNFVFKGVSVC**  
**SLKDPGGCAMPIVANWAYSKYVTIGSLYVSWSDGDGITGVQPVEGSENLVYFQSGHHHHHHHSAWHPQ**  
**FEKGGGGGGGGSAWHPQFEKKGKIGAHEVNNSECDIPGAGIKK KHTPINLVRDLPOGFSALEP KK**  
**GVNCTEVPVAIHADQLTPTW KK GWTAGAAAYVGYLQPKK PQRQKQQTVTLLPADLDD KK**  
**VSGTNGTKR KK ASTEKSNN KK DLEGKQK KYNENGTITDKK**  
**YRIGNYKLN GPGPGLPLVSSQCVNL GPGPG**  
**LLQYGSFCTQLAAY KLNDLCFTNVYAAAYMTKTSVDCTMYAAYLIGAEHVNNSECDIPGAGIKK LLQYGSFCTQLAAY**  
**RAAEIRASANLAAY YQPYRVVLSFAAY YQPYRVVLSF AAY YVGYLQPRTF AAY MSLGAENSVAY AAY**  
**FVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAAYSRSSSRNNSRNSTPSSKRTSPARMAGNGGDAALALLLLDRN**  
**QLESKMSGKQQQQAAYIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNK**  
**IDAYKTF HHHHH**

Листинг 2. Геномный текст второй модели вакцины.  
 Антигенность: 0,6471. Коэффициент качества 98 %

**EAAKIGAHEVNNSECDIPGAGIKK KHTPINLVRDLPOGFSALEP KK GVNCTEVPVAIHADQLTPTW**  
**KKGWTAGAAAYVGYLQPKK PQRQKQQTVTLLPADLDDKK VSGTNGTKRKK ASTEKSNN KK DLEGKQ**  
**GKKKYNENGTITDKK YRIGNYKLN GPGPGLPLVSSQCVNL GPGPG MFHLVDFQVTAIEILLIMRTFKVSIWNLDYHNLIKNLSKSLT**  
**ENKYSQLDEEQPMEIDAAY MGYINVFAPFTIYSLLLCRMNSRNYIAQVDVNFNLTAAY SEPVLGKVKLHY**  
**TAAYFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFSGVSVITP AAYSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQAAYAS**  
**ALGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLAAYRYVDNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTLSEQLDFIDTKRG**  
**VYCCREHEHEIAWYTE AAYVPRASANIGCNHTGVVGESEGLNDNLEILQKEKVNINIVGDFKLNIEIAIHL**  
**ASFAS AAYPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKSTNLVKNKCVNFENGLTGTGVL**  
**TESNKKFLAAYMFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNV**  
**TWFHAIHVAAYLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPLLTDEMAIQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQ**  
**MAYRFNGIGAAYGAKLKALNLGAAYAKLKALNLGE AAYIWFLLSVCLGAAYDPFLGVYHH AAYLHRSYL**  
**TPG AAYSYLTPGDSS AAYTLLALHRSY AAYSRSSSRNNSRNSTPSSKRTSPARMAGNGGDAALALLLLDR**  
**LNQLESKMSGKQQQQAAYIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLN**  
**KHIDAYKTF HHHHH**

Листинг 3. Геномный текст третьей модели вакцины (доминируют интерлейкиновые эпитопы).  
 Антигенность: 0,68. Коэффициент качества 70 %

EAAKMQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLN  
 DLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRFRKS  
 NLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKST  
 NLVKNKPGEQKLISEEDLSAGGKKIGAEHVNSYECDIPIGAGIKKHHTPINLVRDLPGQFSALEPKKGVNC  
 TEVPVAIHADQLTPTWKK GWTAGAAAYVGYLQPKK  
 PQRQKKQQTVTLTPAADLDDKVVSGTNGTKRKKASTEKSNNKDLLEGKQGGKKYENGTITDKKYRIGNY  
 KLNKPGPGLPLVSSQCVNLGPGPGLLQYGSFCTQLGPGPGYEQYIKWPWYIGPGPGLLEILDITPCSFAAYKL  
 NDLNLCFTNVYAAAYMTKTSVDCTMYAAAYLIGAEHVNSYAAAYLLQYGSFCTQLAAAYRAAEIRASANLAAYYQP  
 YRVVLSFAAYYQPYRVVLSFAAYVYVGYLQPRTFAAAYMSLGAENSVAYAAAYVLYQGVNCTEVAAAYLLQ  
 YGSFCTQLAAAYRFPNITNLCPFAYIYSKHTPINLVAAAYKTPPIKDFGGFAAYPYRVVLSFELAAAYMTKTSV  
 DCTMYAAAYVIGIVNNTVYAAAYSLIDLQELGKYAAAYSRSSSRNRSSRNSTPGSSKRTSPARMAGNGGDAAL  
 ALLLLDRLNQLKESKMSGKGGQQQGAAYIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFK  
 DQVILLNKHIDAYKTFHHHHH

Листинг 4. Геномный текст четвертой (с Азиатскими Т-эпитопами) модели вакцины).  
 Антигенность: 0,69. Коэффициент качества 83 %

EAAKMKWVTFISLLFLFSSAYSMAEIGTGFPDPHYVEVLGERMHYVDVGRDTPVLFLHGNPTSSYVWR  
 NIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLYFFDDHVRFMADAFIEALGLEEVVLIHDWGSALGFHWAKRNP  
 RVKGIAFMFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIHQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREP  
 LNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVKLLFWGTPGVLIIPPAEAARLAKSLPNCKA  
 VDIGPGLNLLQEDNPDIGSEIARWLSTEISGGGGGGGGIEENLYFQSNVYHKTFFIVLYVDFKPGSGGG  
 KCFNCYPAGVNTLANFNETKGPLCVDTSHTTKYVAVYAVNGRWSASINTGNCPFSFGKVNNVKFGSVC  
 SLKDIPGGCAMPVANWAYSKEYTIGSLYVSWSDGDTGVPQVPEGSENLYFQSGHHHHHHHSAWHPQ  
 FEKGGGGGGGGGSAWHPQFEKEAAKMQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCV  
 ADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIA  
 WNSNNLDSKVGNYNYLYRFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQ  
 YRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKPGEQKLISEEDLSAGGKKIGAEHVNSYECDIPIGAGIKKH  
 TPINLVRDLPGQFSALEPKKGVNCTEVPVAIHADQLTPTWKKGWTAGAAAYVGYLQPKKQQRQKQQT  
 VTLTPAADLDDKVVSGTNGTKRKKASTEKSNNKDLLEGKQGGKKYENGTITDKKYRIGNYKLNKPGPGL  
 LVSSQCVNLGPGPGLLQYGSFCTQLGPGPGLLQYGSFCTQLGPGPGLLEILDITPCSFAAYKLNDLCFTNVY  
 AAYMTKTSVDCTMYAAAYLIGAEHVNSYAAAYLLQYGSFCTQLAAAYRAAEIRASANLAAYYQPYRVVLSFA  
 AAYYQPYRVVLSFAAYVYVGYLQPRTFAAAYMSLGAENSVAYAAAYVLYQGVNCTEVAAAYLLQYGSFCTQLAA  
 YRFPNITNLCPFAYIYSKHTPINLVAAAYKTPPIKDFGGFAAYPYRVVLSFELAAAYMTKTSVDCTMYAAAY  
 VIGIVNNTVYAAAYSLIDLQELGKYAAAYSRSSSRNRSSRNSTPGSSKRTSPARMAGNGGDAALALLLLDRLN  
 QLESKMSGKGGQQQGAAYIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKH  
 IDAYKTFHHHHH

Листинг 5. Модель с двумя рецептор-связывающими доменами и полным набором различных эпитопов.  
 Антигенность: 0,63. Коэффициент качества 76 %

Вторая модель вакцины показала свое наиболее высокое качество компонентного состава и конформации (см. рис. 2, 3). Все разработанные модели можно применять для синтеза антивирусных пептидов и выполнения лабораторных экспериментов. Очевидно, что себестоимость второй и пятой моделей вакцины будет более высокой по причине их объема и сложности. Модели вакцины можно расширять лигандами, универсальными высококонсервативными эпитопами, адьювантами, эпитопами из других генов, для чего можно использовать и проверенные данные литературы.

#### Формирование обоснованных рекомендаций для биотехнологии вакцины

Рекомендации к разработке коронавирусной эпитопной вакцины:

1. В-клеточные эпитопы наряду с интерлейкиновыми Т-клеточными эпитопами могут быть основным компонентом модели вакцины и практически условно универсальны для реципиентов вакцины. Поэтому рекомендовано их использовать для «вакцины для всех».
2. Т-клеточные эпитопы, к которым можно отнести и цитотоксичные, и интерферонные эпитопы могут быть вычислены по геномным текстам В-клеточных эпитопов либо по другим источникам геномной информации, и могут отбираться с учетом их аллельной принадлежности, которую можно учитывать, как для конкретного индивидуума после ее профилирования, так и для географических или национальных кластеров субъектов вакцинирования. Таким образом реализуется концепция так называемой персонализированной и точной медицины.
3. Тексты линкеров применяются для связывания кластеров и ансамблей эпитопов, вероятно, можно использовать их по опыту других антивирусных вакцин.
3. Необходима не только *in silico*, *in vitro* и *in vivo* проверка эпитопов но и более высокоуровневых компонентов разрабатываемой вакцины на аллергенность, иммуногенность, стабильность и токсичность.



4. Роль биоинженерной реализации обусловлена различными методиками генерации синтетических пептидов и их производных.
5. Роль адъювантов в настоящее время изучается стандартным адъювантом, является гидроксид алюминия. Можно также применять иммуномодуляторы, такие как полиоксидоний.
6. Не следует переоценивать результаты изучения активности вакцины в условиях симуляции иммунитета и *in silico* признаков, что лишь фрагментарно отображает реальность многообразной системы живого организма.
7. Необходимо принимать во внимание риски побочных эффектов по причине использования аденовирусного вектора. Возможно, целесообразнее применять другой вектор, более безопасный.
8. Эпитопные вакцины могут быть рекомендованы в первую очередь для ветеринарии.
9. Необходимы предклинические лабораторные опыты на приматах и других высших млекопитающих.
10. Необходимы сравнительные лабораторные опыты для изучения вакцин различной природы, среди которых должны быть и синтетические мультиэпитопные пептиды.
11. Необходимы сравнительные лабораторные эксперименты по изучению иммуногенности эпитопов различного происхождения, длины, физико-химических свойств в комплексах с различными адъювантами и бустерами.

### Заключение

На основе оригинальной методики анализа геномных данных коронавируса разработаны и протестированы модели антикоронавирусной мультиэпитопной вакцины.

Получены *in silico* доказательства их возможной эффективности и безопасности. На основе вычислительных экспериментов и анализа научной литературы сформулированы рекомендации для разработки и применения эпитопных противовирусных вакцин.

### Список литературы

1. Mohammadzadeh Hosseini Moghri S. A. H., Ranjbar M., Hassannia H., Khakdan F. In silico analysis of the conserved surface-exposed epitopes to design novel multiepitope peptide vaccine for all variants of the SARS-CoV-2 // *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2022. P. 1–13. doi: 10.1080/07391102.2022.2123395
2. Ghafouri F., Ahangari Cohan R., Samimi H. et al. Development of a Multiepitope Vaccine Against SARS-CoV-2: Immunoinformatics Study // *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*. 2022. Vol. 3, № 1. P. e36100. doi: 10.2196/36100v3i1e36100
3. Fatoba A. J., Adeleke V. T., Maharaj L. et al. Design of a Multiepitope Vaccine against Chicken Anemia Virus Disease // *Viruses*. 2022. Vol. 14, № 7. P. 1456. doi: 10.3390/v14071456v14071456
4. Silva L. A. D., Lima M., de Camargo B. R. et al. A Chikungunya Virus Multiepitope Recombinant Protein Expressed from the Binary System Insect Cell/Recombinant Baculovirus Is Useful for Laboratorial Diagnosis of Chikungunya // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, № 7. P. 1451. doi: 10.3390/microorganisms10071451
5. Wu Y., Wen H., Bernstein, Z. J. et al. Multiepitope supramolecular peptide nanofibers eliciting coordinated humoral and cellular antitumor immune responses // *Science Advances*. 2022. Vol. 8, № 29. P. 7833. doi: 10.1126/sciadv.abm7833
6. Alizadeh M., Amini-Khoei H., Tahmasebian S. et al. Designing a novel multiepitope vaccine against Ebola virus using reverse vaccinology approach // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 7757. doi: 10.1038/s41598-022-11851-z10.1038/s41598-022-11851-z
7. Shabani S. H., Kardani K., Milani A., Bolhassani A. In Silico and in Vivo Analysis of HIV-1 Rev Regulatory Protein for Evaluation of a Multiepitope-based Vaccine Candidate // *Immunological Investigations*. 2022. Vol. 51, № 1. P. 1–28. doi: 10.1080/08820139.2020.1867163
8. Porto P. S., Anjos D., Dabilla N. et al. Immunoinformatic construction of an adenovirus-based modular vaccine platform and its application in the design of a SARS-CoV-2 vaccine // *Infection, Genetics and Evolution*. 2020. Vol. 85. P. 104489. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104489
9. Aparicio B., Casares N., Egea J. et al. Preclinical evaluation of a synthetic peptide vaccine against SARS-CoV-2 inducing multiepitopic and cross-reactive humoral neutralizing and cellular CD4 and CD8 responses // *Emerging Microbes & Infections*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 1931–1946. doi: 10.1080/22221751.2021.1978823
10. Suslova T. A., Vavilov M. N., Belyaeva S. V. et al. Distribution of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 allele frequencies in patients with COVID-19 bilateral pneumonia in Russians, living in the Chelyabinsk region (Russia) // *Human Immunology*. 2022. Vol. 83, № 7. P. 547–550. doi: 10.1016/j.humimm.2022.04.009
11. Anwar T., Kumar P., Khan A. U., Coumar M. Molecular docking for computer-aided drug design. Academic Press Cambridge, 2021.

12. Yan Y., Tao H., Huang S. Y. HSYMDOCK: a docking web server for predicting the structure of protein homo-oligomers with Cn or Dn symmetry // *Nucleic Acids Research*. 2018. Vol. 46, № W1. P. 423–431. doi: 10.1093/nar/gky3985006030
13. Kabiri M., Tafaghodi M., Saberi M. et al. Separation of the Epitopes in a Multi-Epitope Chimera: Helical or Flexible Linkers // *Protein & Peptide Letters*. 2019. Vol. 26. doi: 10.2174/0929866526666191112124602
14. Криницкий А. А. Исследование иммуногенности и потенциальной протективности вакцины «ЭпиВак-Корона»: препринт. 2021. URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/299> (дата доступа: 21.11.2022).
15. Khan M. T., Islam M. J., Parihar A. et al. Immunoinformatics and molecular modeling approach to design universal multi-epitope vaccine for SARS-CoV-2 // *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021. Vol. 24. P. 100578.

### References

1. Mohammadzadeh Hosseini Moghri S.A.H., Ranjbar M., Hassannia H., Khakdan F. In silico analysis of the conserved surface-exposed epitopes to design novel multiepitope peptide vaccine for all variants of the SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2022;1–13. doi: 10.1080/07391102.2022.2123395
2. Ghafouri F., Ahangari Cohan R., Samimi H. et al. Development of a Multiepitope Vaccine Against SARS-CoV-2: Immunoinformatics Study. *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*. 2022;3(1):e36100. doi: 10.2196/36100v3i1e36100
3. Fatoba A.J., Adeleke V.T., Maharaj L. et al. Design of a Multiepitope Vaccine against Chicken Anemia Virus Disease. *Viruses*. 2022;14(7):1456. doi: 10.3390/v14071456v14071456
4. Silva L.A.D., Lima M., de Camargo B.R. et al. A Chikungunya Virus Multiepitope Recombinant Protein Expressed from the Binary System Insect Cell/Recombinant Baculovirus Is Useful for Laboratorial Diagnosis of Chikungunya. *Microorganisms*. 2022;10(7):1451. doi: 10.3390/microorganisms10071451microorganisms10071451
5. Wu Y., Wen H., Bernstein, Z.J. et al. Multiepitope supramolecular peptide nanofibers eliciting coordinated humoral and cellular antitumor immune responses. *Science Advances*. 2022;8(29):7833. doi: 10.1126/sciadv.abm7833
6. Alizadeh M., Amini-Khoei H., Tahmasebian S. et al. Designing a novel multiepitope vaccine against Ebola virus using reverse vaccinology approach. *Scientific Reports*. 2022;12(1):7757. doi: 10.1038/s41598-022-11851-z10.1038/s41598-022-11851-z
7. Shabani S.H., Kardani K., Milani A., Bolhassani A. In Silico and in Vivo Analysis of HIV-1 Rev Regulatory Protein for Evaluation of a Multiepitope-based Vaccine Candidate. *Immunological Investigations*. 2022;51(1):1–28. doi: 10.1080/08820139.2020.1867163
8. Porto P.S., Anjos D., Dabilla N. et al. Immunoinformatic construction of an adenovirus-based modular vaccine platform and its application in the design of a SARS-CoV-2 vaccine. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;85:104489. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104489
9. Aparicio B., Casares N., Egea J. et al. Preclinical evaluation of a synthetic peptide vaccine against SARS-CoV-2 inducing multiepitopic and cross-reactive humoral neutralizing and cellular CD4 and CD8 responses. *Emerging Microbes & Infections*. 2021;10(1):193–1946. doi: 10.1080/22221751.2021.1978823
10. Suslova T.A., Vavilov M.N., Belyaeva S.V. et al. Distribution of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 allele frequencies in patients with COVID-19 bilateral pneumonia in Russians, living in the Chelyabinsk region (Russia). *Human Immunology*. 2022;83(7):547–550. doi: 10.1016/j.humimm.2022.04.009
11. Anwar T., Kumar P., Khan A.U., Coumar M. *Molecular docking for computer-aided drug design*. Academic Press Cambridge, 2021.
12. Yan Y., Tao H., Huang S.Y. HSYMDOCK: a docking web server for predicting the structure of protein homo-oligomers with Cn or Dn symmetry. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(W1):423–431. doi: 10.1093/nar/gky3985006030
13. Kabiri M., Tafaghodi M., Saberi M. et al. Separation of the Epitopes in a Multi-Epitope Chimera: Helical or Flexible Linkers. *Protein & Peptide Letters*. 2019;26. doi: 10.2174/0929866526666191112124602
14. Krinitskiy A.A. *Issledovanie immunogenosti i potentsial'noy protektivnosti vaksiny «Epi-VakKorona»: preprint = Investigation of immunogenicity and potential protectivity of the Epi-VacCorona vaccine : preprint*. 2021. (In Russ.). Available at: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/299> (accessed 21.11.2022).
15. Khan M.T., Islam M.J., Parihar A. et al. Immunoinformatics and molecular modeling approach to design universal multi-epitope vaccine for SARS-CoV-2. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021;24:100578.

### Информация об авторах / Information about the authors

#### Матвей Владимирович Спринджук

кандидат технических наук,  
старший научный сотрудник,  
Объединенный институт проблем информатики  
Национальной академии наук Беларуси  
(Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, 6)  
E-mail: stepanenkomatvei@yandex.ru

#### Matvey V. Sprindzhuk

Candidate of technical sciences,  
senior computer scientist,  
United Institute of Informatics Problems  
of the Belarus National Academy of Sciences  
(6 Surganova street, Minsk, Republic of Belarus)

**Александр Станиславович Владыко**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник,  
Республиканский научно-практический  
центр эпидемиологии и микробиологии  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
(Республика Беларусь, г. Минск,  
ул. Филимонова, 23)  
E-mail: vladuko@belriem.by

**Чжочжуан Лу**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник,  
Китайский центр по контролю  
и профилактике заболеваний  
(Китайская Народная Республика,  
г. Пекин, Дорога Чанбай, 155)  
E-mail: luzzbj@aliyun.com

**Леонид Петрович Титов**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик НАН Беларуси,  
заведующий лабораторией  
экспериментальной иммунологии,  
Республиканский научно-практический  
центр эпидемиологии и микробиологии  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
(Республика Беларусь, г. Минск,  
ул. Филимонова, 23)  
E-mail: leotit310@gmail.com

**Василий Иванович Берник**

доктор физико-математических наук, профессор,  
главный научный сотрудник отдела теории чисел,  
Институт математики Национальной  
академии наук Беларуси  
(Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, 11)  
Email: bernik@im.bas-net.by

**Aleksandr S. Vladyko**

Doctor of medical sciences, professor,  
principal researcher,  
Republican Scientific and Practical Center  
for Epidemiology and Microbiology  
Ministry of Health of the Republic of Belarus  
(23 Filimonova street, Minsk, Republic of Belarus)

**Zhuozhuang Lu**

Doctor of medical sciences, professor,  
principal (head) researcher,  
Chinese Center for Disease Control and Prevention  
(155 Changbai Road, Beijing, China)

**Leonid P. Titov**

Doctor of medical sciences, professor,  
academic of NASB,  
head of laboratory of experimental immunology,  
Republican Scientific and Practical Center  
for Epidemiology and Microbiology  
Ministry of Health of the Republic of Belarus  
(23 Filimonova street, Minsk, Republic of Belarus)

**Vasiliy I. Bernik**

Doctor of physical and mathematical sciences,  
professor, chief researcher  
of the department of number theory,  
Institute of Mathematics of the National Academy  
of Sciences of Belarus  
(11 Surganova street, Minsk, Republic of Belarus)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов /  
The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию/Received 01.06.2023**

**Поступила после рецензирования/Revised 03.07.2023**

**Принята к публикации/Accepted 31.07.2023**