تعیین اپی‌توپ‌های ناپیوسته زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان توسط ایمونولوژی محاسبه‌ای

سهیلا روهانی: پزشک، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
* **فاطمه حاجی قاسمی**: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران (* نویسنده مسئول). fatimahajighasemi@gmail.com
فاطمه سفید: کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۷/۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: ایمونوگلوبولین‌ها (Igs) گروهی از پروتئین‌های سرم هستند که نقش مهمی در دفاع علیه میکروارگانیسم ها بر عهده دارند. ایمونوگلوبولین‌ها از زنجیره‌های سبک و سنگین تشکیل شده‌اند. زنجیره‌های سبک بر اساس تفاوت در انتهای کربوکسیلی ناحیه ثابت خود به دو ایزوتیپ کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم می‌شوند. تغییرات قابل توجهی در نسبت زنجیره‌های کاپا به لامبدا می‌تواند در گسترش منوکلونال لنفوسیت‌های B در بدخیمی سلول‌های B یا در عفونت با ویروس ایدز در دوران جنینی روی دهد. به منظور سنجش دقیق یا هدف گیری اختصاصی زنجیره‌های سبک برای اهداف درمانی، ابزارهایی شناسایی اختصاصی دارای حساسیت و ویژگی بالا از جمله آنتی بادی‌های منوکلونال مورد نیاز هستند. در این راستا تعیین دقیق اپی‌توپ‌های اختصاصی زنجیره‌های سبک حائز اهمیت خاصی است. ایمونولوژی محاسبه‌ای شاخه‌ای از علم ایمونولوژی است که با به کارگیری اطلاعات زیستی موجود در کامپیوتر به تشخیص دقیق‌تر بیماری‌ها کمک می‌کند. هدف مطالعه حاضر بررسی و تعیین اپی‌توپ‌های ناپیوسته زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان توسط ایمونولوژی محاسبه‌ای می‌باشد.

روش کار: توالی اسیدهای امینه و ساختار سوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G مرجع انسان در پایگاه اطلاعاتی PDB (Protein Data Bank)، ساختار دوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین توسط نرم افزار Phyre2 (Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.0) و اپی‌توپ‌های ناپیوسته زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G مرجع انسان توسط نرم افزار CEP تعیین شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵ اپی توپ ناپیوسته در دومین ثابت زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان توسط نرم افزار CEP شناسایی شد. اپی‌توپ‌های فوق‌الذکر درناحیه قرارگیری اسیدهای آمینه شماره ۱۰۰ الی ۲۱۴ واقع شده‌اند.

نتیجه‌گیری: در این پژوهش تعدادی از اپی‌توپ‌های ناپیوسته دومین ثابت زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان شناسایی شدند. این اپی‌توپ‌ها ابزارهای بسیار ارزشمندی جهت تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان بوده و می‌توانند به طور بالقوه برای تولید کیت‌های تشخیص اختصاصی زنجیره سبک، درمان برخی از بدخیمی‌های لنفوسیت B، تعیین نقشه اپی‌توپ‌های زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان و مطالعات تکاملی مفید باشند.

کلیدواژه‌ها: اپی توپ ناپیوسته، ایمونوگلوبولین انسان، زنجیره سبک، ایمونولوژی محاسبه‌ای

مقدمه

آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها (Igs) گروهی از گلیکوپروتئین‌های سرم هستند که نقش مهمی در محافظت بدن در برابر میکروارگانیسم‌ها بر عهده دارند(۱ و۲). همچنین آنتی‌بادی‌ها ابزارهای بسیار ارزشمندی برای انجام آزمایش‌های تشخیصی و تحقیقاتی هستند (۳). به‌علاوه در سال‌های اخیر آنتی‌بادی‌ها یکی از بزرگ‌ترین حوزه‌های رو به رشد در درمان بیماری‌هایی از قبیل التهاب و خود ایمنی بوده‌اند (۴). ایمونوگلوبولین‌ها از زنجیره‌های سبک و سنگین تشکیل شده‌اند. زنجیره‌های سبک بر اساس تفاوت در انتهای کربوکسیلی ناحیه ثابت خود به دو ایزوتیپ کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم می‌شوند. هر آنتی‌بادی یکی از این دو نوع ایزوتیپ زنجیره سبک را داراست ۶۰٪ آنتی‌بادی‌های سرم دارای زنجیره سبک کاپا و۴۰٪ آن‌ها دارای زنجیره سبک لامبدا هستند. بیان ایزوتیپ‌های زنجیره سبک در تعدادی از بدخیمی‌های لنفوسیت B متفاوت است (۵ و ۶). نقش تغییرات ایزوتیپ‌های زنجیره سبک در پاتوژنز بیماری میلومای غیر ترشحی گزارش شده است (۷). تغییرات قابل‌توجهی در نسبت

زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا می‌تواند در گسترش منوکلونال لنفوسیت‌های B بدخیم (۸) یا در ناهنجاری‌های گسترش منوکلونال سلول‌های B در کودکان عفونی شده با ویروس ایدز در دوران جنینی روی دهد (۹ و ۱۰). غالباً در تشخیص تومورهای سلول‌های B، نسبت سلول‌های دارای زنجیره سبک κ به سلول‌های دارای زنجیره سبک λ تعیین می‌گردد. همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک در تشخیص و ایمونوتراپی بیماران دارای پلاسماسل منوکلونال و بیماری‌های ایمونوپرولیفراتیو سلول‌های B از اهمیت بالینی برخوردارند (۱۱ و ۱۲). بنابراین هدف‌گیری اختصاصی زنجیره‌های سبک برای درمان برخی از بیماری‌ها مفید خواهد بود. برای سنجش دقیق ایزوتیپ‌های زنجیره سبک، ابزارهایی شناسایی اختصاصی دارای حساسیت و ویژگی بالا ازجمله آنتی‌بادی‌های منوکلونال مورد نیاز هستند (۱۳ و۱۴). جهت بهینه‌سازی آزمون‌های تشخیصی زنجیره‌های سبک و افزایش اثرات درمان‌های ضد زنجیره‌های سبک، شناسایی دقیق شاخصه‌های آنتی‌ژنیک (اپی‌توپ‌های) اختصاصی زنجیره‌های سبک از اهمیت خاصی برخورداراست (۱۵ و ۱۶). تعدادی آنتی‌بادی منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌های انسان در موش تولید شده‌اند که با ایمونوگلوبولین‌های برخی گونه‌های دیگر نیز واکنش داده‌اند. ولیکن موقعیت و ویژگی اپی‌توپ‌های مورد شناسایی آن‌ها به‌طور کامل گزارش نشده است (۱۷و ۱۸).

اپی توپ‌ها ازنظر نحوه قرارگیری اسیدهای آمینه در کنار هم به دو نوع پیوسته (خطی) و ناپیوسته (فضایی) تقسیم می‌شوند. اپی‌توپ‌های پیوسته به‌صورت زنجیره‌ای خطی از اسیدآمینه‌های پشت سر هم که با پیوند کووالانسی به هم متصل شده‌اند به وجود می‌آیند، درحالی‌که اپی‌توپ‌های ناپیوسته به‌صورت اسیدآمینه‌های جدا از هم که طی تغییرات ایجاد شده در شکل‌گیری ساختارهای فضایی دوم و سوم مولکول در کنار هم قرار می‌گیرند به وجود می‌آیند (۱۹). در مواردی که پروتئین‌های هدف به شکل اولیه و طبیعی خود مورد نیاز هستند مانند کاربردهای درمانی یا استفاده در فلوسایتومتری، اپی‌توپ‌های ناپیوسته ارجح می‌باشند (۲۰). ایمونولوژی کامپیوتری ("Computational Immunology")، شاخه‌ای نسبتاً جدید از علم ایمونولوژی است که از اطلاعات زیستی موجود در کامپیوتر به‌عنوان ابزاری کارآمد جهت آنالیز، مدل‌سازی و پیشگویی فعالیت سیستم ایمنی در دو حالت سلامتی و بیماری همچنین تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر بیماری‌ها کمک می‌کند (۲۱ و ۲۲).

ایمونولوژی کامپیوتری، حجم زیادی از اطلاعات آزمایشگاهی جمع‌آوری‌شده در کامپیوتر را آنالیز کرده و درواقع از کامپیوتر به‌عنوان آزمایشگاه استفاده و اطلاعات حاصل از تحقیقات تجربی گردآوری‌شده در کامپیوتر را دسته‌بندی و با برنامه‌های کامپیوتری داده‌کاوی می‌کند. لذا، علم ایمونوانفورماتیک تقریباً در تمامی زمینه‌های ایمنی‌شناسی و بیماری‌ها توسعه پیدا کرده و از کارایی بسیار بالایی برخوردار است. این علم فرصت‌های جدید و بدیعی برای تحقیقات آینده در زمینه ایمونولوژی فراهم نموده است (۲۳ و ۲۴) . بر اساس تحقیقات آزمایشگاهی، ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان که از دومین ثابت تشکیل شده است دارای ایمونوژنیسیته نسبتاً بالایی است (۲۵). هدف مطالعه حاضر به‌کارگیری دانش ایمونولوژی کامپیوتری جهت تجزیه‌وتحلیل داده‌های آزمایشگاهی موجود در کامپیوتر در مورد ساختمان مولکول ایمونوگلوبولین انسان به‌منظور تعیین اپی‌توپ‌های فضایی ناحیه ثابت زنجیره سبک آن به هدف بهینه‌سازی آزمون‌های تشخیصی زنجیره سبک و روش‌های درمان بیماری‌هایی که در آن‌ها زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان به‌طور اختصاصی هدف قرار می‌گیرد، می‌باشد. همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک، جهت مطالعه ساختمان و ارتباط آن با ویژگی‌های آنتی‌ژنیک مولکول‌های ایمونوگلوبولینی مفید هستند.

روش کار

تعیین توالی اسیدهای آمینه تائید شده زنجیره

سبک ایمونوگلوبولین G انسان با استفاده از بانک اطلاعاتی NCBI (National Center for Biotechnology Information) و پایگاه داده PDB (Protein Data Bank) توالی اسیدهای آمینه تائید شده زنجیره سبک ایمونوگلوبولین Gانسان با استفاده از بانک اطلاعاتی NCBI به آدرس اینترنتی http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ و به کمک پایگاه داده PDB (Protein Data Bank) در وبگاه http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do تعیین شد (۲۶). این توالی‌ها با روش‌های آزمایشگاهی و کریستالوگرافی به دست آمده بودند.

تعیین ساختمان دوم و سوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان با استفاده از پایگاه داده PDB

ساختارهای دوم و سوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولینG انسان در پایگاه داده PDB به آدرس اینترنتی http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do با کد دسترسی 1IGT به دست آمدند. این ساختارها به کمک مطالعات آزمایشگاهی و کریستالوگرافیک مشخص شده بودند. همچنین در تعیین ساختار دوم زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولینG، نرم‌افزار (Phyre2 Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.0) که در وبگاه http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre دردسترس می‌باشد مورد استفاده قرار گرفت (۲۷).

پیش‌بینی اپی‌توپ‌های ناپیوسته زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین G انسان: اپی‌توپ‌های ناپیوسته بخش ثابت زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان توسط نرم‌افزار CEP پیش‌بینی شدند (۲۸).

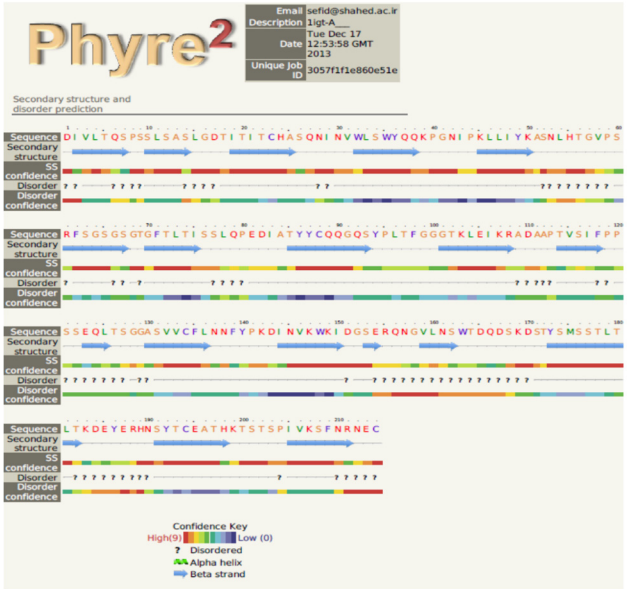
یافته‌ها

توالی اسیدآمینه‌های زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان: توالی اسیدآمینه‌های زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین G انسان در پایگاه اطلاعاتی PDB (Bank Protein Data)، با نام اختصاری 1IGT تعیین و در جدول ۱ نشان داده

جدول ۱- توالی اسید آمینه های زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان

Sequence(توالی) *
DIVLTQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGS GSGTGFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQSYPLTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGAS VVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

* هر حرف بیانگر رمز تک حرفی یک اسید آمینه است



شکل ۱- ساختار دوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان که توسط نرم افزارphyre 2 تعیین شده است. صفحات بتا با پیکان آبی رنگ و مارپیچ‌های آلفا با رنگ سبز نشان داده شده است.

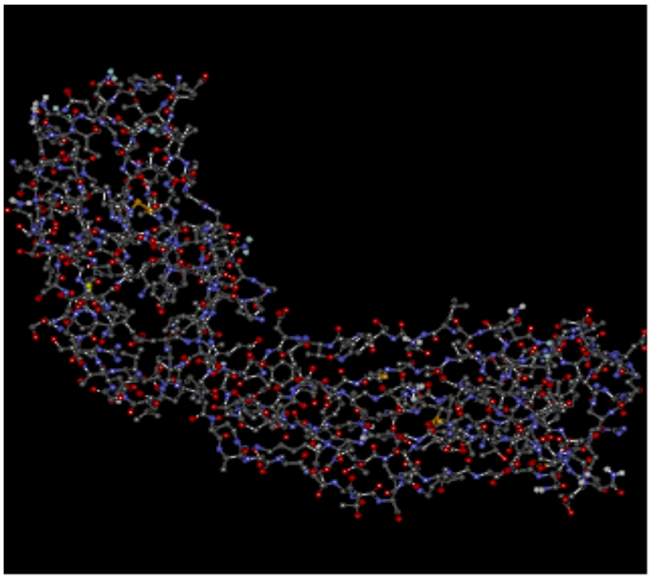
شده است. اسیدآمینه‌ها با نماد اختصاری تک‌حرفی نمایش داده شده‌اند.

ساختار دوم و سوم زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان: شکل ۱ ساختار دوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان را نشان می‌دهد که توسط نرم‌افزار phyre2 به دست آمده است. شکل ۲ ساختار سوم زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان را نشان می‌دهد که به روش کریستالوگرافی و بر اساس توالی اسیدآمینه‌ای مرجع، توسط نرم‌افزار IEDB به دست آمده است و با مدل گلوله و میله نمایش داده شده است.

۳- پیش‌گویی اپی‌توپ‌های ناپیوسته ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین G انسان: پنج اپی توپ ناپیوسته ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین G انسان که توسط نرم‌افزار CEP تعیین شده‌اند در جدول ۲ نمایش داده شده‌اند. اپی‌توپ‌های فوق‌الذکر در محدوده اسیدهای آمینه شماره ۱۰۰ الی ۲۱۴ در ناحیه ثابت زنجیره سبک واقع شده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش پنج اپی توپ ناپیوسته ناحیه



شکل ۲- ساختار سوم یا سه بعدی زنجیره سبک ایمونوگلوبولین G انسان است که توسط نرم افزار IEDB با مدل گلوله و میله نمایش داده شده است.

جدول ۲- اپی توپ های ناپیوسته ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین G انسان که توسط نرم افزار CEP پیش بینی شده اند.

شماره اپی توپ	تعداد اسیدهای آمینه	شماره و توالی اسیدهای آمینه
۱	۵۶	: KRADaApT۱۱۴107-
		151-170: DGSERQNGVlNsWTDqDSKD
		197-214: ThKTSTSPIVKSfNRNEC
۲	۱۵	126-129: TSGG
		180-190: TlTKDEyERhN
۳	۴۶	151-170: DGSERQNGVlNsWtDqDSKD
		180-190: TlTKDEyERhN
		100-114: GGtKlEiKRADaApT
۴	۵۷	180-190: TlTKDEyERhN
		122-129: SEqLTSGG
		151-170: DGSERQNGVlNsWtDqDSKD
		197-214: ThKTSTSPIVKSfNRNEC
۵	۵۳	180-190: TlTKDEyERhN
		126-129: TSGG
		151-170: DGSERQNGVlNsWTDqDSKD
		197-214: ThKTSTSPIVKSfNRNEC

ثابت زنجیره سبک مولکول IgG انسان توسط نرم‌افزار CEP پیش‌بینی و معرفی شدند.

طبق نتایج نرم‌افزارCEP، مهم‌ترین اپی‌توپ‌های ناپیوسته ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان در محدوده اسیدآمینه‌های شماره ۱۱۴-۱۰۰، ۱۲۹-۱۲۲، ۱۷۰-۱۵۱، ۱۹۰-۱۸۰ و ۲۱۴- ۱۹۷ واقع شده‌اند. این اپی توپ‌ها در دومین ثابت زنجیره سبک (Constant Domain) مولکول ایمونوگلوبولین انسان واقع شده‌اند. نرم‌افزار CEP اسیدآمینه‌های دارای قابلیت دسترسی بیش از ۲۵ درصد را به‌عنوان قسمتی از یک اپی توپ در نظر می‌گیرد. CEP اولین و تنها نرم‌افزار در دسترس برای پیش‌گویی اپی‌توپ‌های ناپیوسته می‌باشد که جهت نقشه‌برداری از جایگاه‌های مهم اتصال آنتی‌ژن - آنتی‌بادی بسیار سودمند است (۲۸).

ایزوتیپ‌های زنجیره سبک در تعدادی از بدخیمی‌های لنفوسیت B به‌صورت متفاوت بیان می‌شوند (۵ و ۶). همچنین تغییرات قابل‌توجه در نسبت زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا می‌تواند در گسترش منوکلونال لنفوسیت‌های B بدخیم (۸) یا در ناهنجاری‌های گسترش منوکلونال سلول‌های B در کودکان عفونی شده با ویروس ایدز در دوران جنینی روی دهد (۹ و ۱۰). غالباً در تشخیص تومورهای سلول‌های B نسبت سلول‌های دارای زنجیره سبک K به سلول‌های دارای زنجیره سبک λ، تعیین می‌گردد. همچنین آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک در تشخیص و ایمونوتراپی بیماران دارای پلاسماسل منوکلونال و بیماری‌های ایمونوپرولیفراتیو سلول‌های B از اهمیت بالینی برخوردارند (۱۱ و ۱۲). بنابراین هدف‌گیری اختصاصی زنجیره‌های سبک در درمان برخی از بیماری‌ها مفید خواهد بود. جهت سنجش دقیق ایزوتیپ‌های زنجیره سبک ، ابزارهایی شناسایی کننده اختصاصی دارای حساسیت و ویژگی بالا ازجمله آنتی‌بادی‌های منوکلونال مورد نیاز هستند (۱۳ و۱۴).

برای بهینه‌سازی آزمون‌های تشخیصی زنجیره‌های سبک و افزایش اثرات درمان‌های ضد زنجیره‌های سبک، شناسایی دقیق اپی‌توپ‌های اختصاصی زنجیره‌های سبک از اهمیت خاصی برخورداراست (۱۵ و ۱۶). در مواردی که پروتئین‌های هدف به شکل اولیه و طبیعی خود مورد نیاز هستند مانند کاربردهای درمانی یا فلوسایتومتری، اپی‌توپ‌های ناپیوسته ارجح می‌باشند (۲۰). ایمونولوژی کامپیوتری (ایمونوانفورماتیک)، شاخه‌ای از علم ایمونولوژی است که از اطلاعات زیستی موجود در کامپیوتر به‌عنوان ابزاری کارامد جهت آنالیز، مدل‌سازی و پیشگویی فعالیت سیستم ایمنی در حالات سلامتی و بیماری همچنین تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر بیماری‌ها کمک می‌کند (۲۱ و ۲۲). این علم فرصت‌های جدید و بدیعی برای تحقیقات آینده در زمینه ایمونولوژی فراهم نموده است (۲۳ و ۲۴). بر اساس تحقیقات آزمایشگاهی، ناحیه ثابت زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان دارای ایمونوژنیسیته نسبتاً بالایی است (۲۵).

تعدادی آنتی‌بادی منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌های انسان در موش تولید شده‌اند که با ایمونوگلوبولین‌های برخی گونه‌های دیگر نیز واکنش داده‌اند. همچنین موقعیت و ویژگی اپی‌توپ‌های مورد شناسایی آن‌ها به‌طور کامل گزارش نشده است (۱۷، ۱۸، ۲۹، ۳۰).

کلون‌های HP6053 متعلق به ایزوتیپ IgG2a (۲۹) و HP6062 متعلق به ایزوتیپ IgG3 (۳۰)، اختصاصی زنجیره سبک κ هستند. همچنین آنتی‌بادی منوکلونال 6e1، علیه زنجیره سبک κ تولید شده است که با IgG متعلق به گونه‌های گوریل، Baboon، Rhesus، New word، الاغ، گوسفند، خوک، خرگوش و خوکچه هندی واکنش متقاطع نشان داده است (۱۸). آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد زنجیره‌های سبک، جهت مطالعه ساختمان و ارتباط آن با ویژگی‌های منوکلونال آنتی‌ژنیک مولکول‌های ایمونوگلوبولینی مفید هستند.

در مطالعه قبلی ما تعدادی قابل‌توجهی از اپی‌توپ‌های خطی مولکول ایمونوگلوبولین G انسان با نرم‌افزارهای ایمونوانفورماتیکی شناسایی و معرفی شده‌اند (۳۱). پیشگویی اپی‌توپ‌های فضایی زنجیره‌های سبک می‌تواند در بهینه‌سازی

تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی دارای افینیتی بالا در اتصال به زنجیره‌های سبک و افزایش حساسیت آزمون‌های تشخیصی آن‌ها بسیار مؤثر باشد. از طرفی بسیاری از آنتی‌بادی‌های مورد استفاده برای اهداف درمانی اپی‌توپ‌های فضایی را هدف قرار می‌دهند. بنابراین پیش‌گویی و تعیین اپی‌توپ‌های فضایی از این جنبه نیز حائز اهمیت و درخور توجه است.

همچنین تعیین اپی‌توپ‌های فضایی ایمونوگلوبولین ها می‌توانند در تشخیص ویژگی‌های اتو آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلوبولینی ازجمله روماتوئید فاکتور بسیار مفید واقع شوند (۳۲ و ۳۳).

اپی‌توپ‌های فضایی ناحیه ثابت زنجیره سبک ایمونوگلوبولین که در این مطالعه پیش‌بینی شده‌اند ابزارهای مناسبی جهت تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی زنجیره‌های سبک به هدف بهینه‌سازی آزمون‌های تشخیصی زنجیره سبک و روش‌های درمان بیماری‌هایی که در آن‌ها زنجیره سبک ایمونوگلوبولین انسان به‌طور اختصاصی هدف قرار می‌گیرد، می‌باشند. به‌علاوه این اپی توپ‌ها می‌توانند برای تعیین نقشه اپی‌توپ‌های زنجیره سبک مولکول ایمونوگلوبولین انسان و همچنین مطالعات تکاملی مورد بهره‌برداری قرار گیرند.

منابع

1. Zhu Z, Zhang M, Shao W, Wang P, Gong X, Ma J, et al. Immunoglobulin M, a novel molecule of myocardial cells of mice. Int J Biochem Cell Biol; 2017 Apr 6.
2. Woof JM. Immunoglobulins and their receptors, and subversion of their protective roles by bacterial pathogens. Biochem Soc Trans; 2016. 44(6):1651-8.
3. Edwards AM, Isserlin R, Bader GD, Frye SV, Willson TM, Yu FH. Too many roads not taken. Nature; 2011.470(7333):163-5.
4. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol; 2012.12(5):615-22.
5. Klein F, Feldhahn N, Mooster JL, Sprangers M, Hofmann WK, Wernet P, et al. Tracing the pre-B to immature B cell transition in human leukemia cells reveals a coordinated sequence of primary and secondary IGK gene rearrangement, IGK deletion, and IGL gene rearrangement. J Immunol; 2005. 174:367-75.
6. Perfetti V, Vignarelli MC, Palladini G, Navazza V, Giachino C, Merlini G. Insights into the regulation of immunoglobulin light chain gene rearrangements via analysis of the kappa light chain locus in lambda myeloma. Immunology; 2004. 112:420-7.
7. Coriu D, Weaver K, Schell M, Eulitz M, Murphy CL, Weiss DT, et al. A molecular basis for nonsecretory myeloma. Blood; 2004. 104:829-31.
8. Yang JJ, Zhang GS, Chen XR. [Analysis of monoclonal protein in 72 cases of multiple myeloma] Hunan. Yi Ke Da Xue Xue Bao; 2001 Apr 28. 26(2):152-4. [Chinese].
9. Guo Y, Siewe B, Epeldegui M, Detels R, Landay A, Martínez-Maza O. TLR2 activated B cells are phenotypically similar to the abnormal circulating B cells seen preceding the diagnosis of AIDS related NHL diagnosis. J Acquir Immune Defic Syndr; 2013. 64(2):204-10.
10. Young Ok C, Li L, Young KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. Exp Mol Med; 2015 Jan. 47(1): e132.
11. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2018. MAbs; 2018 Jan 4.
12. Genzen JR, Murray DL, Abel G, Meng QH, Baltaro RJ, Rhoads DD, et al. Screening and diagnosis of monoclonal gammopathies: An international survey of laboratory practice. Arch Pathol Lab Med; 2017 Dec 21.
13. Gran C, Gahrton G, Alici E, Nahi H. Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients. Eur J Haematol; 2017 Dec 11.
14. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood; 2017 Aug 17. 130(7):900-02.
15. Sabatino R, Perrone A, Cuomo M, Liotti S, Barchiesi V, Cantile M, et al. Analytical criticalities associated to different immunological methods for serum free light chain detection in plasma cell dyscrasias: A description of particular clinical cases. Int J Mol Sci; 2017. 18(4):E804.
16. Gagliardi A, Carbone C, Russo A, Cuccurullo R, Lucania A, Cioppa PD, et al. Combined use of free light chain and heavy/ light chain ratios allow diagnosis and monitoring of patients with monoclonal gammopathies: Experience of a single institute, with three exemplar case reports. Oncol Lett; 2016 Oct. 12(4):2363-70.
17. Hasnaoui M, Blanchard D, Willem C, Loirat MJ, Lambin P. Production and properties of

monoclonal antibodies against human IgG isotypes. Hybridoma; 1996. 15:351-8.

18. Jefferis R, Low J, Ling NR, Porter P, Senior S. Immunogenic and antigenic epitopes of immunoglobulins. I. Cross-reactivity of murine monoclonal antibodies to human IgG with the immunoglobulins of certain animal species. Immunology; 1982. 45:71-7.

19. Forsström B, Bisławska Axnäs B, Rockberg J, Danielsson H, Bohlin A, et al. Dissecting antibodies with regards to linear and conformational epitopes. PLoS One; 2014. 10(3): e0121673.

20. Xie X, Weisser NE, McLean MD, Hall JC. Complexes with anti-epitope tag IgGs improve the therapeutic potential of epitope-tagged antibody fragments. Mol Immunol; 2010 Apr. 47(7-8):1529-34.

21. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol; 2012. 12(5):615-22 .

22. Singh SP, Mishra BN. Major histocompatibility complex linked databases and prediction tools for designing vaccines. Hum Immunol; 2016. 77(3):295-306.

23. Hu X, Chen Q, Sowrirajan B, Bosche M, Imamichi T, Sherman BT. Genome-Wide Analyses of microRNA profiling in interleukin-27 treated monocyte-derived human dendritic cells using deep sequencing: A pilot study. Int J Mol Sci; 2017. 18(5).

24. Chenzhang Y, Wen Q, Ding X, Cao M, Chen Z, Mu X, et al. Identification of the impact on T- and B- cell epitopes of human papillomavirus type-16 E6 and E7 variant in Southwest China. Immunol Lett; 2017 Jan. 181:26-30.

25. Langerak AW, Brüggemann M, Davi F, Darzentas N, van Dongen JJM, Gonzalez D, et al.High-throughput immunogenetics for clinical and research applications in immunohematology: potential and challenges. EuroClonality-NGS Consortium. J Immunol; 2017. 198(10):3765-74.

26. Tomar N, De RK. Immunoinformatics: a brief review. Methods Mol Biol; 2014. 1184:23-55.

27. Bennett-Lovsey RM1, Herbert AD, Sternberg MJ, Kelley LA. Exploring the extremes of sequence/structure space with ensemble fold recognition in the program Phyre. Proteins; 2008 Feb 15. 70(3):611-25.

28. Kulkarni-Kale U, Bhosle S, Kolaskar AS. CEP: a conformational epitope prediction server. Nucleic Acids Res; 2005 Jul 1. 33(Web Server issue):W168-71.

29. Reimer CB, Phillips DJ, Aloisio CH, Moore DD, Galland GG, Wells TW, et al. Evaluation of thirty-one mouse monoclonal antibodies to human IgG epitops. Hybridoma; 1984. 3:263-275.

30. Hamilton RG, Morrison SL. Epitope mapping of human immunoglobulin-specific murine monoclonal antibodies with domain-switched, deleted and point-mutated chimeric antibodies. J Immunol Meth; 1993. 158:107-22.

31. Hajighasemi F, Rohani S, Sefid F. Assessment of immunogenic linear epitopes on human mmunoglobulin G by immunoinformatic approach. Res Med; 2016. 40(1):30-35. [Persian].

32. Burbelo PD, Teos LY, Herche JL, Iadarola MJ, Alevizos I. Autoantibodies against the immunoglobulin-binding region of Ro52 link its autoantigenicity with pathogen neutralization. Sci Rep; 2018. 8(1):3345.

33. Huang T, Mathieu M, Lee S, Wang X, Kee YS, Bevers JJ 3rd, et al. Molecular characterization of human anti-hinge antibodies derived from single-cell cloning of normal human B cells. J Biol Chem; 2018. 293(3):906-19.

Determination of spatial epitopes on human immunoglobulin light chain by computational immunology

Soheila Rohani, MD, Department of Immunology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
***Fatemeh Hajighasemi**, PhD, Department of Immunology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran (*Corresponding author). fatimahajighasemi@gmail.com
Fatemeh Sefid, MS, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Immunoglobulins are a group of proteins that have important role in defense against microorganisms. Immunoglobulins consist of heavy and light chains. In human, immunoglobulin light chain comprises of two isotypes: Kappa (K) and lambda (λ) based on amino acid differences in carboxylic end of their constant region. Marked changes in the K to λ ratio can happen in monoclonal expansion of neoblastic B cells or HIV infection in neonatal periods. Highly sensitive and specific anti-light chain MAbs have clinical importance in the diagnosis and immunotherapy of patients with B-cell immunoproliferative diseases. Thus, precise determination of specific epitopes in light chains is very important. Computational immunology uses the computational data for more accurate diagnosis of diseases. This study describes determination of conformational epitopes in constant region of human immunoglobulin light chain by computational immunology.

Methods: The amino acid residue and third structure of reference human immunoglobulin G light chain was found in PDB database. The second immunoglobulin G structure was defined by Phyre 2 software. Conformational epitopes of the immunoglobulin light chain were specified by CEP software.

Results: In this study five conformational epitopes located on constant domain of human immunoglobulin light chain were determined by CEP software. These conformational epitopes were located in 100-214 amino acid sequences of light chains.

Conclusion: In this study a number of conformational epitopes located on constant domain of human immunoglobulin light chain were determined. These epitopes are valuable tools for generating specific monoclonal anti-immunoglobulin light chain antibodies and might have possible implication in production of specific diagnostic kits for human immunoglobulin light chain, monitoring of monoclonal light chain diseases, treatment of related B cell tumors, epitope mapping of immunoglobulin light chain and evolutionary studies.

Keywords: Human Immunoglobulins, Light chains, Conformational epitope, Computational immunology