نشریه دانشگاه علوم پزشکی البرز، تابستان ۱۴۰۱ ، سال ۱۱، شماره ۳، صفحه‌های ۳۱۱ - ۳۲۴

AUMJ
Alborz University of Medical Sciences

سهیلا روهانی[۱] ، فاطمه حاجی قاسمی[۲*]

[۱] پزشک،گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
[۲*] دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

استفاده از ایمونولوژی محاسبه ای برای تعیین شکاف های سطحی ناحیه متصل شونده به آنتی ژن در مولکول ایمونوگلوبولین G انسان

تاریخ دریافت مقاله: ۱٤۰۰/٥/۱٦؛ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۱/۱/۱٤

چکیده

زمینه و هدف: ایمونوگلوبولین ها[immunoglobulins (Igs)] گلیکوپروتئینهای دفاعی بدن هستند که میکروبها را به صورت اختصاصی شناسایی و تخریب می‌کنند. ناحیه ای از آنتی بادی که به آنتی ژن متصل میشود، fragment of antigen binding (Fab) نامیده میشود که حاوی دومینهای متغیر و یک دومین ثابت از زنجیره های سبک و سنگین میباشد. ایدیوتیپها که اپیتوپهای واقع بر ناحیه متغیر ایمونوگلوبولینها هستند، برای ردیابی و هدفگیری سلولهای B سرطانی بکار میروند و معمولا نزدیک شکاف های سطحی Igها واقع شده اند. هدف این پژوهش بکارگیری ایمونولوژی محاسبه ای برای تعیین شکاف های سطحی ناحیه Fab می باشد.

مواد و روشها: توالی و ساختار سوم مولکول ایمونوگلوبولینG (IgG) مرجع انسان در پایگاه داده PDB (Protein Data Bank) بدست آمدند. شکاف های سطحی ناحیه IgG–Fab توسط نرم افزارهای Profunc در پایگاه اینترنتی http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/profunc و Isocleft finder تعیین گردیدند.

یافته ها: ده شکاف در سطح مولکول IgG توسط نرم افزار Cleft Analysis شناسایی شدند. دو تا از بزرگترین این شکاف ها در ناحیه متغیر و سومین شکاف در ناحیه ثابت Fab واقع شده اند. همچنین سه شکاف توسط نرم افزار Isocleft finder شناسایی شدند که دو تا از آنها از اشتراک دومینهای متغیر و ثابت و سومی از دومینهای ثابت ناحیه Fab تشکیل شده اند.

نتیجه گیری: شکاف های سطحی IgG شناسایی شده در این مطالعه میتوانند در تعیین اپیتوپهای مولکول IgG، ایدیوتیپهای اختصاصی و تولید آنتی بادیهای منوکلونال اختصاصی ضد ایدیوتیپ جهت رد یابی و هدف گیری سلولهای B بدخیم، طراحی و تولید پروتئینهای مشابه برای اهداف تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

کلمات کلیدی: IgG انسان، ایمونولوژی محاسبه ای ، شکاف های سطحی

نویسنده مسئول:
دانشیار، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، بزرگراه خلیج فارس، رو به روی حرم مطهر امام خمینی (ره)، تهران ، ایران.

۰۹۱۲۷۰۵۹۱۲۳
Email: fatimahajighasemi@gmail.com

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

مقدمه

آنتی بادی ها یا ایمونوگلوبولینها [immunoglobulins (Igs)] گلیکوپروتئینهای مصونیت بخش بدن هستندکه توسط پلاسماسل‌ها در طی پاسخ ایمنی هومورال تولید می‌شوند و پاتوژنها را به طور اختصاصی شناسایی می‌کنند. .Ig ها از زنجیره های پپتیدی سبک و سنگین تشکیل شده اند. هر زنجیره واجد دومینهای متغیر و ثابت می باشد. جزء متصل شونده به آنتی ژن، fragment of antigen binding (Fab) ناحیه ای از آنتی بادی است که به آنتی ژن متصل میشود و از یک دومین متغیر و یک دومین ثابت از هر یک از زنجیره های سبک و سنگین تشکیل شده است [۱]. Ig ها نه تنها برای تشخیص برخی از بیماری ها به کار گرفته می شوند بلکه خود ارزش تشخیصی دارند [۲-۴]. بعلاوه Igها برای درمان بعضی از بیماریها، هدف قرار می گیرند [۴]. شاخص های ایدیوتیپیک، اپیتوپهای واقع بر ناحیه متغیر زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلوبولینها هستند و به دو نوع عمومی و اختصاصی تقسیم میشوند [۵ و ۶]. ایدیوتیپ اختصاصی یک مارکر انحصاری برای یک کلون سلول B بوده [۷] و میتواند برای رد یابی سلولهای B نرمال و سرطانی و هدف گیری سلولهای B بدخیم بکار گرفته شود [۸ و ۹]. ایدیوتیپ‌ها معمولا همانند سایر اپیتوپها نزدیک شکاف های سطحی Igها واقع شده اند[۱۰]. پروتئین‌ها برای ایفای نقش های بیولوژیک خود نیازمند ایجاد تماس و پیوند با مولکول های دیگر هستند. از جمله این میان کنش ها، پیوند بین آنتی ژن و آنتی بادی ، لیگاند با رسپتور و غیره می‌باشند. فاکتور کلیدی برای این اتصالات شکل و خصوصیات بیوشیمیایی سطحی هر پروتئین می‌باشد[۱۱و۱۲]. سطوح پروتئین‌ها معمولا نامنظم بوده و در برگیرنده شکاف‌ها و شیارهای متعدد با اندازه های متفاوت می‌باشند[۱۳]. شکاف‌ها به علت ارتباط نزدیکی که با جایگاه اتصال به لیگاند و قرارگیری اپی توپ‌ها دارند حائز اهمیت ویژه ای هستند. یکی از پارامترهای اولیه برای بررسی چگونگی اتصال پروتئین‌ها به لیگاند آنها، اندازه شکاف های سطحی پروتئین می‌باشد. به عنوان مثال در آنزیم‌ها جایگاه فعال معمولاً در شکاف های بزرگ و عمیق واقع شده است این شکاف ها معمولاً به صورت قابل توجهی بزرگتر از سایر شکاف های سطحی پروتئین بوده که نشانگر اهمیت اندازه شکاف در عملکرد پروتئین می‌باشد[۱۴]. بنابراین در بسیاری از موارد، موقعیت اپی توپ‌ها یا جایگاه اتصالی با سایر مولکول‌ها در یک پروتئین، با شناسایی شکاف های سطحی آن تعیین می‌شود. یک شکاف بزرگ، سطح تماس افزایش یافته ای جهت برقراری پیوند با سایر ملکول‌ها به وجود آورده و احتمال تشکیل پیوند را برای پروتئین به حداکثر می‌رساند [۱۵]. با توجه به اینکه اپیتوپها معمولا نزدیک شکاف های سطحی پروتئینها قرار دارند، شناسایی شکاف های سطحی ایمونوگلوبولینها میتواند در تعیین اپیتوپهای آنها بسیارمفید باشد [۱۶ و ۱۷].

ایمونولوژی محاسبه ای(Computational Immunology) یا ایمونوانفورماتیک شاخه ای از علم ایمونولوژی است که با استفاده از اطلاعات زیستی موجود در کامپیوتر به عنوان ابزاری با کارایی بسیار بالا برای مدلسازی و پیشگویی فعالیتهای سیستم ایمنی در حالتهای سلامت و بیماری همچنین تشخیص دقیقتر بیماریها کمک می کند. [۱۸ و ۱۹]

ایمونوانفورماتیک، حجم بیشماری از داده های آزمایشگاهی گرد آوری شده در کامپیوتر را تجزیه و تحلیل کرده و در اصل اطلاعات حاصله از تحقیقات تجربی گردآوری شده در کامپیوتر را طبقه بندی و با نرم افزار های کامپیوتری داده کاوی میکند. ایمونوانفورماتیک فرصتهای جدید و بدیعی جهت تحقیقات در جنبه های مختلف ایمونولوژی فراهم نموده است [۲۰ و ۲۱].

برای رد یابی سلولهای B نرمال و سرطانی و هدف گیری سلولهای B بدخیم، شناسایی دقیق شاخصه های آنتی ژنیک (ایدیوتیپهای اختصاصی) ناحیه متصل شونده به آنتی ژن زنجیره های سبک و سنگین از اهمیت خاصی برخورداراست [۸ و ۹]. همچنین جهت افزایش اثرات درمان های ضد ناحیه متصل شونده به آنتی ژن زنجیره های سبک و سنگین و شناسایی دقیق شاخصه های آنتی ژنیک (ایدیوتیپهای اختصاصی) ناحیه متصل شونده به آنتی ژن، ابزارهایی شناسایی اختصاصی دارای حساسیت و ویژگی بالا ازجمله آنتی بادی های منوکلونال مورد نیاز هستند [۲۲ و ۲۳].

در یکی از پژوهش های قبلی ما، تعدادی آنتی بادی منوکلونال ضد ایدیوتیپ های اختصاصی زنجیره

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

هـــــای سـبک و ســنگین ایمونوگلوبولین های انسان در موش تولیـد شـده اند [۷] . ۲ تا از این آنتی بـــادی های منوکلونـــــال با ایدیوتیپ های خطی زنجیره سبک، یکی با ایدیوتیپ خطی زنجیره ســنگین و ۲ تا با ایدیوتیپ های فضایی زنجیره ســنگین ایمونوگلوبولین انسان واکنش می دادند. لـیکن موقعیـت و ویژگـی دقیق ایدیوتیپ های مورد شناسـایی آنهـا مشخص نشد. تعیین شکاف های سطحی هر مولکول پروتئینی از جمله ایمونوگلوبولین نه تنها درشناسایی هرچه بهتر اعمال این مولکول مفید خواهد بود بلکه در تعیین مناطقی که بالقوه اپی توپ خواهند بود همچنین طراحی و تولید پروتئینهای مشابه برای اهداف تشخیصی و درمانی سودمند است. زیرا طبق مطالعات انجام شده، اپی توپ ها عمدتا در مجاورت شکاف های سطحی مولکول های پروتئینی قرار می‌گیرند[۱۶ و ۱۷].

هـدف مطالعـه حاضـر بـکارگیری دانـش ایمونولـوژی محاسبه ای بـه منظور تعیـین شکاف های سطحی ناحیه متصل شونده به آنتی ژن [fragment of antigen binding (Fab)] از مولکول ایمونوگلوبولین G (IgG) انسان به هدف شناسایی دقیق تر اپیتوپ های موجود در آن ناحیه جهت تعیین ارتباط بین ساختار و عملکرد IgG و استفاده از نتایج حاصل برای اهداف تشخیصی و درمانی و بهینه سازی آزمون های تشخیصی و روش های درمان بیماری هایی که در آنهـا ایمونوگلوبولین انســان بــه طور اختصاصی هدف قرار می گیرد، می باشد.

مواد و روش ها

۱-تعیین توالی اسیدهای آمینه IgG انسان با استفاده از بانک اطلاعاتی NCBI

(National Center for Biotechnology Information) و PDB (Protein Data Bank)

به منظور تعیین توالی اسیدهای آمینه تائید شده برای ایمونوگلوبولین G انسان از بانک اطلاعاتی NCBI به نشانی اینترنتی (www.ncbi.nlm.nih.gov) و از پایگاه داده PDB (Protein Data Bank) در وبگاه (http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do) استفاده نمودیم[۲۴]. در بانک های اطلاعاتی مذکور۲ توالی مرجع با کد شناسایی 1IGT برای ایمونوگلوبولین G وجود داشت که یکی مربوط به زنجیره سبک و دیگری مربوط به زنجیره ســنگین از ایمونوگلوبولین G می‌باشند. این توالی‌ها از طریق روش های آزمایشگاهی و به کمک تکنیک کریستالوگرافی تعیین گردیده اند.

۲- تعیین ساختار سوم IgG انسان

در پایگاه داده PDB به نشانی اینترنتی (http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do) ساختار سوم ایمونوگلوبولین G انسان برای توالی اسید آمینه ای مرجع با کد دسترسی 1IGT در دسترس می‌باشد. این ساختار از طریق بررسی های کریستالوگرافیک و آزمایشگاهی تعیین شده است [۲۵].

۳- بررسی شکاف‌ها (Cleft analysis) ناحیهFab ایمونوگلوبولین G انسان

نرم افزارهای متعددی وجود دارند که توانایی پیش گویی جایگاه شکاف های سطحی پروتئین را دارا می‌باشد. در این مطالعه شکاف های سطحی ناحیه متصل شونده به آنتی ژن در مولکول ایمونوگلوبولین G انسان توسط نرم افزار(Cleft Analysis (Profunc در پایگاه اینترنتی (http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/profunc) بر روی توالی مرجع تعیین گردیدند و نتایج حاصل از آنالیزهای این نرم افزار ثبت گردیدند. این نرم افزار توانایی تجزیه و تحلیل شکاف های سطحی موجود در هر مولکول را با ارائه توالی اسید آمینه ای پروتئین فراهم نموده است[۲۶]. شکافهای اصلی و بزرگ مولکول IgG انسان توسط نرم افزار Isocleft finder نیز شناسایی شدند. نرم افزار Isocleft finder یک ابزار قدرتمند در توصیف شکاف‌ها و آنالیز نتایج حاصله از تشابهات نواحی اتصالی است [۲۷].

نتایج

۱- توالی اسید آمینه ای مولکول IgG انسان

توالی اسید آمینه ای زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین G انسان در بانک اطلاعاتی با نام اختصاری 1IGT تعیین و در جدول ۱ نشان

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]
[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

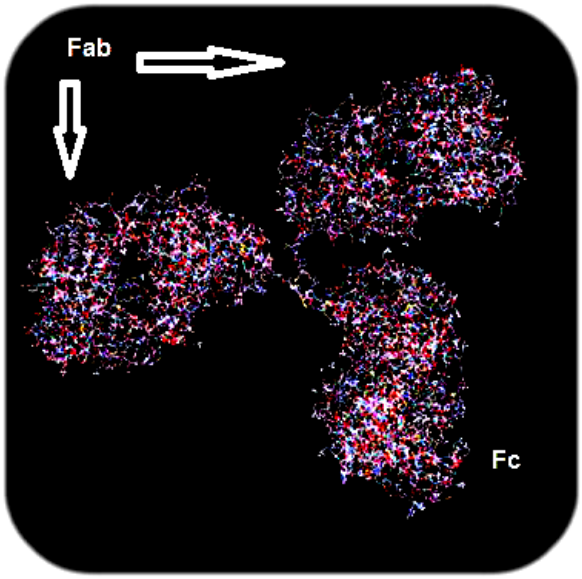
داده شده است . اسید های آمینه زنجیره سنگین با نماد اختصاری تک حرفی نمایش داده شده اند.

جدول ۱: توالی اسید های آمینه زنجیر ه های سبک و سنگین مولکول مرجع IgG انسان*

Chain (زنجیره)	Sequence (توالی)
سبک	DIVLTQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTG FTLTISSLQPEDIATYYCQQGQSYPLTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYP KDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC **
سنگین	EVKLQESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYISNGGGSTYYPDTVKGR FTISRDNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARHGGYYAMDYWGQGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDV QISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKG SVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYS KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR**

* توالی اسید های آمینه زنجیره های سبک و سنگین IgG انسان با استفاده از بانک اطلاعاتی NCBI و پایگاه داده PDB(Data Bank Protein)

** هر حرف بیانگر رمز تک حرفی یک اسیدآمینه است.



شکل ۱: ساختار سه بعدی مولکول مرجع ایمونوگلوبولین G انسان به روش کریستالوگرافی

۲-ساختار سوم مولکول ایمونوگلوبولین G انسان

شکل ۱ ساختار سوم مولکول مرجع ایمونوگلوبولین G انسان را نشان می‌دهد که به روش کریستالوگرافی و بر اساس توالی اسید های آمینه، تعیین گردیده و در پایگاه داده IEDB موجود است.

بخش بالای تصویر دو انتهای آمینی و نواحی متغیر متصل شونده به آنتی ژن Fab [fragment of antigen binding] مولکول را نشان می‌دهد که هر کدام حاوی یک جایگاه اتصال با آنتی ژن می‌باشند و از اتصال یک زنجیره سبک با انتهای آمینی زنجیره سنگین همان سمت تشکیل شده است. در مرکز تصویر ناحیه لولا قرار دارد که محل اتصال دو زنجیره سنگین به هم دیگر و ناحیه

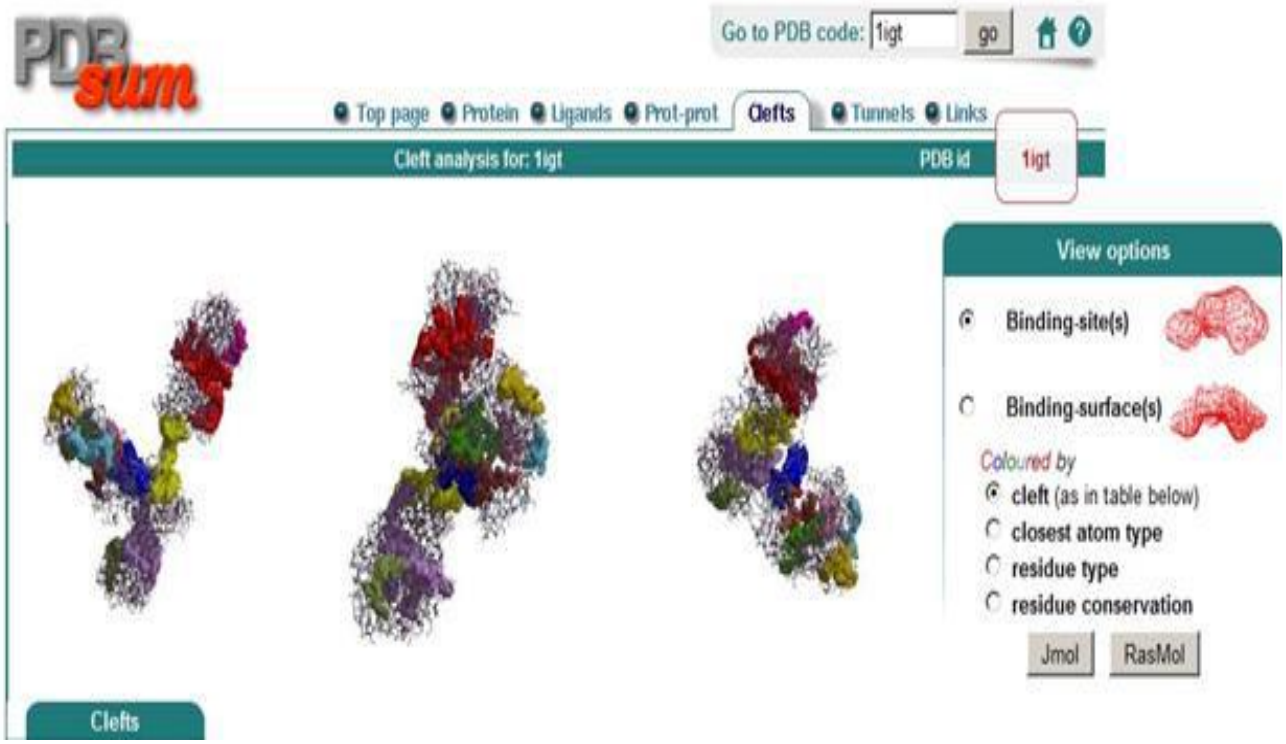
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

انعطاف پذیری شکل فضایی آن است. در پایین تصویر ناحیه ثابت Fc (fragment of crystalizable) مولکول آنتی بادی که حاصل اتصال دو انتهای کربوکسیلی زنجیره های سنگین می‌باشد قرار دارد. توالی اسید های آمینه تعیین شده و در پایگاه داده IEDB موجود است که در تصویر فوق با مدل گلوله و میله نمایش داده شده است.

۳- ارزیابی شکاف های سطحی ایمونوگلوبولین G ناحیه Fcایمونوگلوبولین G انسان

در اشکال شماره ۲ و۳، شکاف های سطحی ایمونوگلوبولین G توسط نرم افزار Cleft Analysis نمایش داده شده اند. در شکل ۲ ده شکاف شناسایی شده در سطح ساختمان سه بعدی مولکول IgG توسط نرم افزار Cleft Analysis با ده رنگ متمایز مشخص شده اند. در شکل ۳ مشخصات ده شکاف شناسایی شده توسط نرم افزار Cleft Analysis به صورت جدول نشان داده شده است.



شکل ۲ : آنالیز توالی اسید آمینه ای مولکول IgG انسان توسط نرم افزار Cleft Analysis. در این شکل ده شکاف شناسایی شده در سطح ساختمان سه بعدی مولکول IgG توسط نرم افزار با ده رنگ متمایز مشخص شده اند.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

Clefts

	Volume	R1 ratio	Accessible vertices		Buried vertices		Average depth		Residue type							Ligands
1	9016.31	1.36	65.86	3	11.71	2	20.15	1	14	12	51	31	10	22	0	
2	6652.55	0.00	67.62	1	12.02	1	15.94	2	9	12	43	23	7	15	0	
3	6315.47	0.00	61.35	7	11.48	3	13.13	3	12	9	23	12	5	20	4	
4	3326.91	0.00	57.48	10	9.77	6	12.95	4	2	5	8	12	0	12	4	NAG 475[B] (5 atoms)
5	2953.97	0.00	61.09	8	9.64	7	10.38	7	6	7	7	12	6	9	0	
6	1964.25	0.00	64.53	4	11.44	4	9.24	9	6	5	4	8	6	6	0	
7	1590.05	0.00	67.54	2	9.42	8	10.98	6	4	5	4	10	3	7	0	
8	1652.06	0.00	61.65	6	10.40	5	12.28	5	5	3	5	6	6	5	0	
9	1285.03	0.00	61.83	5	7.20	10	9.04	10	5	4	4	6	6	6	0	
10	1383.33	0.00	60.53	9	8.49	9	9.77	8	6	2	13	7	1	1	0	

Protein structure

Residue-type colouring

Positive	Negative	Neutral	Aliphatic	Aromatic	Pro & Gly	Cysteine
H,K,R	D,E	S,T,N,Q	A,V,L,I,M	F,Y,W	P,G	C

شکل۳ : ویژگی های شکاف های شناسایی شده در مولکول ایمونوگلوبولین G انسان توسط نرم افزار Cleft analysis. شکاف‌ها بر اساس اندازه رنگ آمیزی شده اند. بزرگترین شکاف به رنگ قرمز و کوچکترین به رنگ فیروزه ای قابل مشاهده است.حجم اسیدهای آمینه هر شکاف، میزان در دسترس بودن شکاف یا رئوس در دسترس، رئوس پنهان، میانگین عمق هر شکاف، نوع و تعداد اسیدهای آمینه موجود در هر شکاف، در ساختار پروتئین نشان داده و رتبه بندی شده است. اسید آمینه های مختلف بر اساس خصوصیات بیوشیمیایی خود به گروه های مختلف تقسیم و هرگروه با رنگ خاصی مشخص شده است.

همانطور که در شکل۳ مشاهده میشود شکاف های شناسایی شده در مولکول ایمونوگلوبولین G انسان بر حسب اندازه طبقه بندی و رنگ آمیزی شده اند. آنالیز شکاف های سطحی پروتئین که توسط نرم افزار فوق انجام شده است نشان می‌دهد که بزرگترین شکاف در ناحیه Fab ، منطقه ای با عمق ۲۰/۱۵آنگستروم، رئوس در دسترس ٦٥/٨٦آنگستروم و رئوس پنهان ۱۱/۷۱آنگستروم بزرگترین و عمیق ترین شکاف در ساختار IgG انسان را تشکیل می‌دهد که در منطقه متغیر Fab از IgG واقع شده است. این شکاف از نظر بیوشیمیایی شامل ١٤ اسید آمینه باردار مثبت، ۱۲ اسید آمینه باردار منفی، ۵۱ اسید آمینه خنثی، ۳۱ اسید آمینه آلیفاتیک، ۱۰ اسید آمینه آروماتیک، مجموعا ۲۲ اسید آمینه پرولین و گلایسین و فاقد اسید آمینه سیستئین می‌باشد. این شکاف بزرگترین و عمیق ترین می‌باشد اما از نظر در دسترس بودن و از نظر رئوس پنهان در بین سایر شکاف‌ها به ترتیب در جایگاه سوم و دوم قرار می‌گیرد.

دومین شکاف عمیق نیز در ناحیه متغیر Fab مولکول واقع شده است که منطقه ای با عمق ١٥/٩٤ آنگستروم، رئوس در دسترس ٦٧/٦٢ آنگستروم، رئوس پنهان ۱۲/۰۲ آنگستروم می‌باشد. این شکاف از نظر بیوشیمیایی شامل ۹ اسید آمینه باردار مثبت، ۱۲ اسید

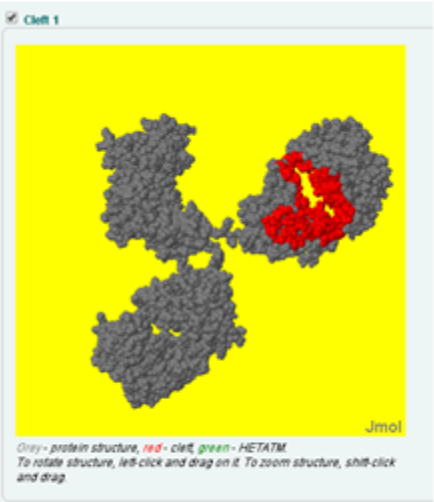
[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

آمینه باردار منفی، ٤٣ اسید آمینه خنثی، ٢٣ اسید آمینه آلیفاتیک، ٧ اسید آمینه آروماتیک و مجموعاً ١٥ اسید آمینه پرولین و گلایسین بوده و فاقد سیستئین می‌باشد. قرارگیری این شکاف‌ها در محل اتصال به لیگاند یا آنتی ژن موید نقش آن‌ها در ایجاد سطوح گسترده تری برای انجام تعاملات بیوشیمیایی می‌باشد.

شکاف سوم در ناحیه ثابت Fab از مولکولIgG قرار دارد. ٧ شکاف با عمق و اندازه کمتر شناسایی شدند که یکی در محدوده لولا و ٦ تا در ناحیه Fc قرار گرفته اند.

در اشکال شماره ٤ ، ٥ و ٦ سه شکاف اصلی و بزرگ IgG انسان شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder به ترتیب اندازه نمایش داده شده اند.



A: SER 9	A: LYS 107	B: LEU 11	B: SER 113	B: ASP 183
A: SER 10	A: ARG 108	B: PRO 14	B: THR 116	B: TYR 185
A: SER 12	A: THR 114	B: ARG 38	B: SER 137	B: VAL 191
A: GLN 38	A: ASN 138	B: GLN 39	B: PHE 148	B: THR 192
A: LYS 39	A: TYR 140	B: THR 40	B: PRO 149	B: VAL 193
A: PRO 40	A: PRO 141	B: PRO 41	B: GLU 150	B: THR 194
A: GLY 41	A: LYS 142	B: GLU 42	B: PRO 151	B: THR 198
A: ASN 42	A: ASP 143	B: LYS 43	B: ASN 162	B: TRP 199
A: ILE 43	A: ILE 144	B: ARG 44	B: SER 165	B: GLN 203
A: PRO 80	A: TRP 163	B: SER 84	B: LEU 166	B: SER 204
A: GLU 81	A: THR 164	B: GLU 85	B: SER 167	B: ILE 205
A: ILE 83	A: ASP 165	B: THR 87	B: SER 168	B: PRO 213
A: THR 85	A: GLN 166	B: ALA 88	B: GLY 169	B: ALA 214
A: TYR 87	A: ASP 167	B: MET 89	B: VAL 171	
A: GLY 100	A: SER 168	B: TYR 91	B: HIS 172	
A: GLY 101	A: LYS 169	B: GLN 105	B: THR 173	
A: LYS 103	A: ASP 170	B: THR 108	B: PRO 175	
A: LEU 104	A: SER 171	B: THR 110	B: ALA 176	
A: GLU 105	A: TYR 173	B: VAL 111	B: VAL 177	
A: ILE 106	B: GLY 10	B: SER 112	B: LEU 178	

شکل٤: شکاف شماره یک در ساختمان IgG انسان شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder . محل قرارگیری شکاف در شکل فضایی مولکول با رنگ قرمز مشخص شده و نام زنجیره، نام و شماره اسید آمینه های شرکت کننده در شکاف درسمت راست تصویر به ترتیب قابل مشاهده است . شکاف شماره یک در دومین های ثابت و متغیر ناحیه Fab از مولکولIgG واقع شده است.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

C: SER 9	C: ASP 170	D: GLN 105
C: GLN 38	D: GLY 8	D: GLY 106
C: LYS 39	D: GLY 9	D: THR 107
C: PRO 40	D: GLY 10	D: THR 108
C: GLY 41	D: ARG 38	D: THR 110
C: ASN 42	D: GLN 39	D: SER 112
C: ILE 43	D: THR 40	D: PHE 148
C: GLU 81	D: PRO 41	D: PRO 149
C: ILE 83	D: GLU 42	D: GLU 150
C: THR 85	D: LYS 43	D: PRO 151
C: TYR 87	D: ARG 44	D: VAL 152
C: GLY 100	D: GLU 46	D: THR 153
C: GLY 101	D: THR 62	D: SER 167
C: LYS 103	D: LYS 83	D: GLY 169
C: ASN 138	D: SER 84	D: VAL 171
C: THR 164	D: GLU 85	D: HIS 172
C: ASP 165	D: THR 87	D: THR 173
C: ASP 167	D: ALA 88	D: PRO 175
C: SER 168	D: MET 89	D: ALA 176
C: LYS 169	D: TYR 91	D: VAL 177

شکل ۵: شکاف شماره۲ در ساختمان IgG انسان شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder . محل قرارگیری شکاف در شکل فضایی مولکول با رنگ قرمز مشخص شده و نام زنجیره، نام و شماره اسید آمینه های شرکت کننده در شکاف درسمت راست تصویر به ترتیب قابل مشاهده است . شکاف شماره دو در دومین های ثابت و متغیر ناحیه Fab از مولکولIgG واقع شده است.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

C: ALA 112
C: PRO 113
C: THR 114
C: VAL 115
C: SER 116
C: ILE 117
C: PHE 118
C: ILE 205
C: LYS 207
C: SER 208
C: PHE 209
C: ASN 210
C: GLU 213
C: CYS 214
D: PRO 126
D: VAL 127
D: CYS 128
D: GLY 129
D: ASP 130
D: THR 133
D: THR 134
D: GLY 135
D: SER 136
D: SER 137
D: VAL 138
D: THR 139
D: SER 195
D: SER 196
D: THR 198
D: TRP 199
D: PRO 200
D: PRO 227

شکل٦: شکاف شماره۳ در ساختمان IgG انسان شناسایی شده توسط نرم افـزار Isocleft finder . محـل قرارگیـری شـکاف در شـکل فضـایی مولکول با رنگ قرمز مشخص شده و نام زنجیره، نام و شماره اسید آمینه های شرکت کننده در شکاف، درسمت راسـت تصـویر بـه ترتیـب قابـل مشاهده است. شکاف شماره سه در ناحیه ثابت Fab از مولکول IgG واقع شده است.

هر سه شکاف شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder در بخش های Fab مولکول IgG انسان واقع شده اند . شکاف های شماره یک و دو در دومین های ثابت و متغیر ناحیه Fab و شکاف شماره سه در دومین های ثابت ناحیه Fab قرار دارند.

بحث

در این پژوهش شکاف های سطحی مولکول ایمونوگلوبولین Gانسان با استفاده از روش ایمونولوژی محاسبه ای شناسایی شدند. ده شکاف سطحی توسط نرم افزار Cleft Analysis شناسایی شدند که در بین آنها سه شکاف عمق بیشتری تر داشتند. از این سه ، دو شکاف عمیقتر در ناحیه متغیر جزء Fab و سومی در ناحیه ثابت جزء Fab قرار داشتند. عمیقترین این شکاف‌ها از ۱٤۰ اسید آمینه و شکاف های بعدی به ترتیب از ۱۰۹ و ۸۵ اسید آمینه تشکیل شده اند. جزء متصل شونده به آنتی ژن (Fab) ، ناحیه ای از آنتی بادی است که به آنتی ژن متصل میشود و از دومینهای متغیر و یک دومین ثابت از هر یک از زنجیره های سـبک و سـنگین تشکیل

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]
[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

شده است [۱].

همچنین در این مطالعه سه شکاف اصلی و بزرگ در ناحیه Fab مولکول IgG انسان توسط نرم افزار Isocleft finder شناسایی شدند. شکاف های شماره یک و دو از دومین های ثابت و متغیر ناحیه Fab در زنجیره های سبک و سنگین و شکاف شماره سه از دومین های ثابت ناحیه Fab در زنجیره های سبک و سنگین تشکیل شده است. عمیق ترین شکاف شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder از ۹۳ اسید آمینه تشکیل شده است که ۳۹ اسید آمینه (٤٢ ٪) در زنجیره سبک و ٥٤ اسید آمینه (٥٨ ٪) در زنجیره سنگین واقع شده اند. دومین شکاف عمیق از ٦٠ اسید آمینه تشکیل شده است که ۲۱ اسید آمینه (۳۵ ٪) در زنجیره سبک و ۳۹ اسید آمینه (٦٥ ٪) در زنجیره سنگین واقع شده اند. سومین شکاف عمیق از ۳۲ اسید آمینه تشکیل شده است که ١٤ اسید آمینه (٤٤ ٪) در زنجیره سبک و ۱۸اسید آمینه (٥٦ ٪) در زنجیره سنگین واقع شده اند. به نظر میرسد تعداد اسید آمینه هایی که از زنجیره های سنگین در تشکیل شکافها شرکت دارند بیش از اسید آمینه های زنجیره های سبک است. این مطلب در توافق با نتایج مطالعه قبلی ما می باشد[۷] که در آن از ۵ ایدیوتیپ اختصاصی شناسایی شده توسط آنتی بادی های منوکلونال، ۳ ایدیوتیپ (٦٠ ٪) متعلق به زنجیره سنگین بودند. از طرفی در شکاف های شماره یک و دو که از دومین های ثابت و متغیر ناحیه Fab در زنجیره های سبک و سنگین تشکیل شده اند، تعداد اسید آمینه های دومین های ثابت و متغیر تقریبا برابر است. به این ترتیب نتایج این مطالعه نشان میدهند که دومین های متغیر و ثابت زنجیره های ایمونوگلوبولین تقریبا سهم مساوی در ایجاد شکافهای متصل شونده به آنتی ژن دارند و اگر چه منطقه ای که مستقیما به آنتی ژن متصل و آنرا شناسایی میکند در دومینهای متغیر واقع شده است، لیکن دومینهای ثابت نیز در شکل گیری شکاف و درنتیجه ناحیه اتصالی به آنتی ژن نقش مهمی دارند. نتایج پژوهشهای بعمل آمده توسط Adachi و همکاران در سال 2003 [۲۸] و Shinoda و همکاران در سال 2014 [۲۹] ، تایید کننده نتایج حاصله از مطالعه حاضر میباشد. نتایج مطالعات Adachi و همکاران نشان داد که واکنش بین آنتی ژن و آنتی بادی توسط دومینهای ثابت کنترل می شود[۲۸]. همچنین Shinoda و همکاران نشان دادند که دومین ثابت جزء Fab، بر اتصال آنتی بادیها به آنتی ژن تاثیر دارد [۲۹].

شکاف های شماره یک و دو شناسایی شده توسط نرم افزار Isocleft finder در ۱۹ اسید آمینه از زنجیره سبک و در ۳۰ اسید آمینه از زنجیره سنگین مشترک هستند. به نظر می رسد که این دو شکاف تا حد زیادی همپوشانی دارند. بعلاوه این مطلب نشان می دهد که اسید آمینه های مشترک بین این دو شکاف با ضریب اطمینان بسیار بالاتری در ایجاد ناحیه اتصالی به آنتی ژن نقش دارند.

همانطور که از نتایج این مطالعه مشاهده می شود، عمیق ترین شکاف های سطحی مولکول ایمونوگلوبولین G انسان در بر گیرنده ناحیه متغیر جزء Fab (انتهای آمینی) میباشند که منطبق با جایگاه اتصال به لیگاند می‌باشند. این مطلب بدیهی و قابل درک است. چرا که ناحیه متغیر ایمونوگلوبولین نقش اصلی در شناسایی و اتصال به آنتی ژن را بعهده دارد و اپیتوپ آنتی ژن به مناطق تعیین کننده مکمل complementarity-determining regions (CDRs) واقع در دومینهای متغیر جزء Fab متصل میشود [۲۹].

پروتئین‌ها برای ایفای نقش های بیولوژیک خود نیازمند برقراری تماس و پیوند با مولکولهای دیگر هستند. از جمله این میان کنش ها، پیوند بین آنتی ژن و آنتی بادی می‌باشد. فاکتور کلیدی برای این اتصالات شکل و خصوصیات بیوشیمیایی سطحی هر پروتئین می‌باشد [۱۱و۱۲]. سطوح پروتئین‌ها معمولا نامنظم بوده و در برگیرنده شکاف‌ها و شیارهای متعدد با اندازه های متفاوت می‌باشند [۱۳]. شکاف‌ها به علت ارتباط نزدیکی که با جایگاه اتصال به لیگاند و قرارگیری اپی توپ‌ها دارند حایز اهمیت ویژه ای هستند. یکی از پارامترهای اولیه برای بررسی چگونگی اتصال پروتئین‌ها به لیگاند آنها، اندازه شکاف های سطحی پروتئین می‌باشد. این شکافها معمولاً به صورت قابل توجهی بزرگتر از سایر شکاف های سطحی پروتئین بوده که نشانگر اهمیت اندازه شکاف در عملکرد پروتئین می‌باشد[۱٤]. بنا بر این در بسیاری از موارد، موقعیت اپی توپ‌ها یا جایگاه اتصالی با سایر مولکول‌ها در یک پروتئین با شناسایی شکاف های سطحی آن تعیین می‌شود. با توجه به اینکه اپیتوپها معمولا نزدیک شکاف های سطحی پروتئینها قرار دارند، شناسایی شکاف های سطحی ایمونوگلوبولینها میتواند در تعیین اپیتوپهای آنها بسیارمفید باشد [۱٦ و ۱۷]. از آنجائی که عمیق ترین شکافهای سطحی

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

مولکول ایمونوگلوبولین G انسان در بر گیرنده ناحیه متغیر جزء Fab(انتهای آمینی) میباشند که منطبق با جایگاه اتصال به لیگاند و شناسایی آنتی ژن‌ها هستند، بررسی مناطق متغیر در مولکول IgG که شناسایی کننده اختصاصی یک پاتوژن خاص هستند ، کاربرد های تشخیصی و درمانی اختصاصی برای بیماری های مرتبط با پاسخ ایمنی هومورال خواهد داشت . پیشنهاد می‌شود پپتید های سنتتیک مربوط به نواحی متغیر از یک مولکولIgG اختصاصی، می‌توانند سبب برانگیختن آنتی بادی هایی شوند که قادر به شناسایی اپی توپ اولیه در ساختار ایمونوگلوبولین G در محیط آزمایشگاهی یا زنده باشند. شاخص های ایدیوتیپیک، اپیتوپ های واقع بر ناحیه متغیر زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین ها هستند و به دو نوع عمومی و اختصاصی تقسیم میشوند [۵ و ۶]. ایدیوتیپ اختصاصی یک مارکر انحصاری برای یک کلون سلول B بوده[۷] و میتواند برای رد یابی سلولهای B نرمال و سرطانی و هدف گیری سلولهای B بدخیم بکار گرفته شود[۸ و ۹]. از این رو برای رد یابی سلولهای B سرطانی و هدف گیری سلولهای B بدخیم، شناسایی دقیق شاخصه های آنتی ژنیک (ایدیوتیپ های اختصاصی) ناحیه متصل شونده به آنتی ژن در زنجیره های سبک و سنگین از اهمیت خاصی برخورداراست. همچنین جهت افزایش اثرات درمان های ضد ناحیه متصل شونده به آنتی ژن در زنجیره های سبک و سنگین و شناسایی دقیق شاخصه های آنتی ژنیک (ایدیوتیپ های اختصاصی) ناحیه متصل شونده به آنتی ژن، ابزارهایی شناسایی اختصاصی دارای حساسیت و ویژگی بالا ازجمله آنتی بادی های منوکلونال مورد نیاز هستند[۲۲ و ۲۳] .ایدیوتیپ‌ها معمولا نزدیک شکاف های سطحی ایمونوگلوبولین ها واقع شده اند . اولین دو شکاف عمیق شناسایی شده در این مطالعه حاوی تعداد معتنابهی از اسید آمینه های دومین های متغیر هستند. لذا بسیار محتمل است که ایدیوتیپ های اختصاصی در جوار این شکاف‌ها واقع شده باشند. بنابراین شکاف های فوق میتوانند برای تعیین ایدیوتیپ های اختصاصی و تولید آنتی بادی های منوکلونال اختصاصی ضد ایدیوتیپ جهت رد یابی و هدف گیری سلولهای B بدخیم مورد استفاده قرار گیرند.

همچنین در این مطالعه ۸ شکاف از مجموع ۱۰ شکاف شناسایی شده توسط نرم افزار Cleft Analysis در سطح ساختمان سه بعدی مولکول IgG انسان، در نواحی ثابت و به ویژه ناحیه Fc مولکول واقع شده اند و این بیانگر افزایش احتمال حضور اکثر اپی توپ های ایمونوژن در ناحیهFc است. چندین مطالعه بعمل آمده توسط حاجی قاسمی و همکاران [۳۲- ۳۰] که طی آنها تعدادی از اپی توپ های اختصاصی IgG یا زیرکلاس های آن شناسایی شده اند، تایید کننده نتایج مطالعه حاضر هستند. در مطالعات مذکور، ۱۳ اپی توپ اختصاصی IgG یا زیر کلاس های آن شناخته شدند که همگی در بخش Fc مولکول IgG واقع شده اند. وجود تعداد زیادی اپی توپ اختصاصی IgG درناحیه Fc مولکول IgG در مطالعات مذکور تاییدی برنتایج این مطالعه میباشد. همچنین در مطالعات قبلی ما تعدادی از اپی توپ های نواحی ثابت زنجیره های سبک و سنگین مولکول IgG انسان، به روش ایمونوانفورماتیک معرفی شده اند[۳۵- ۳۳].

در مجموع در این مطالعه تعدادی از شکافهای سطحی مولکول IgGانسان توسط دو نرم افزار Cleft Analysis و Isocleft finder شناسایی شدند. عمیق ترین شکافهای سطحی مولکول ایمونوگلوبولین G انسان در بر گیرنده ناحیه متغیر جزء Fab (انتهای آمینی) میباشند که منطبق با جایگاه اتصال به لیگاند می‌باشند. با توجه به اینکه اپیتوپ ها معمولا نزدیک شکاف های سطحی پروتئینها قرار دارند، شکاف های سطحی ایمونوگلوبولین Gشناسایی شده در این مطالعه میتواند در تعیین اپیتوپ های مولکول IgG بسیارمفید باشد

نتیجه گیری

در این مطالعه تعدادی از شکاف های سطحی مولکول IgG انسان توسط نرم افزارهای بیوانفورماتیکی شناسایی شدند. با توجه به اینکه اپیتوپ ها معمولا نزدیک شکاف های سطحی پروتئینها قرار دارند، شکاف های سطحی ایمونوگلوبولین G شناسایی شده در این مطالعه میتوانند در تعیین اپیتوپ های مولکول IgG، پیش گویی ایدیوتیپ های اختصاصی و تولید آنتی بادی های منوکلونال اختصاصی ضد ایدیوتیپ جهت رد یابی و هدف گیری سلولهای B بدخیم، طراحی و تولید پروتئین های مشابه برای اهداف تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]
[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

تشکر و قدردانی

این مقاله ماحصل بخشی از پایان نامه در مقطع دکترای پزشکی تحت عنوان:

" شناسایی اپیتوپ های ایمونوژن IgG انسان با استفاده از ایمونوانفورماتیک" میباشد که با حمایت دانشگاه شاهد انجام شده است. همچنین از مشاوره های علمی سرکارخانم فاطمه سفید تشکر میشود.

References

1. Murphy K., Weaver C. Janeways's Immunobiology. 9th ed. Garland Science; New York, NY, USA: 2016.
2. Sun Y, Huang T, Hammarström L, Zhao Y. The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. Annu Rev Anim Biosci. 2020; 8:145-169
3. Trier N, Hansen P, Houen G. Peptides, Antibodies, Peptide Antibodies and More. Int J Mol Sci. 2019; 20(24):6289.
4. Trier NH, Houen G. Antibodies as Diagnostic Targets and as Reagents for Diagnostics.Antibodies (Basel). 2020 May 18;9(2):15.
5. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 Suppl 2): S41-52.
6. Hui M , Richard O.K. The Structure of Natural and Recombinant Antibodies. Methods Mol Biol. 2015; 1348:7-11.
7. Hajighasemi F, Gharagozlou S, Ghods R. Private idiotypes located on light and heavy chains of human myeloma proteins characterized by monoclonal antibodies. Hybridoma (Larchmt). 2006; 25(6): 329-335.
8. Macarrón Palacios A, Grzeschik J, Deweid L, et. al. Specific Targeting of Lymphoma Cells Using Semisynthetic Anti-Idiotype Shark Antibodies. Front Immunol. 2020; 11: 560244.
9. Stanova AK, Ryabkova VA, Tillib SV, et. al. Anti-Idiotypic Agonistic Antibodies: Candidates for the Role of Universal Remedy Antibodies (Basel) 2020; 9(2): 19.
10. Terzyan S, Ramsland PA, Voss EW JR, et. al. Three dimensional structures of idiotypically related Fabs with intermediate and high affinity for fluorescein. J Mol Biol. 2004; 339(5):1141-51.
11. Kulmanov M, Khan MA, Hoehndorf R, et. al. predicting protein functions from sequence and interactions using a deep ontology-aware classifier. Bioinformatics. 2018; 34(4):660-668.
12. Laskowski R A, Watson J D, Thornton J. M. "From protein structure to biochemical function?" Journal of structural and functional genomics, 2003; 4: 167-177.
13. Apóstolo N, de Wit J."Compartmentalized distributions of neuronal and glial cell-surface proteins pattern the synaptic network. Curr Opin Neurobiol. 2019; 57: 126-133.
14. Wang Y, Fan Z, Shao L, et. al. Nanobody-derived nanobiotechnology tool kits for diverse biomedical and biotechnology applications. Int J Nanomedicine. 2016;11: 3287-303.
15. Le Mauff F, Bamford NC, Alnabelseya N, et. al. Molecular mechanism of Aspergillus fumigatus biofilm disruption by fungal and bacterial glycoside hydrolases. J Biol Chem. 2019; 294(28):10760-10772.
16. Zielinski K, Sekula B, Bujacz A, Szymczak I. Structural investigations of stereoselective profen binding by equine and leporine serum albumins. .Chirality. 2020; 32(3):334-344.
17. Ramana J, Mehla K. Immunoinformatics and Epitope Prediction. Methods Mol Biol. 2020; 2131:155-171.
18. Ali A, Khan A, Kaushik AC, et. al. Immunoinformatic and systems biology approaches to predict and validate peptide vaccines against Epstein-Barr virus (EBV). Sci Rep 2019; 9(1): 720.
19. Mehmood A, Kaushik AC, Wei DQ. Prediction and validation of potent peptides against herpes simplex virus type 1 via immunoinformatic and systems biology approach. Chem Biol Drug Des 2019; 94(5): 1868-1883.
20. Hegde NR, Gauthami S, Sampath Kumar HM, Bayry J. The use of databases, data mining and immuno informatics in vaccinology: where are we? Expert Opin Drug Discov. 2018; 13(2): 117-130.
21. Muhammad SA, Zafar S, Rizvi SZ, et. al. Experimental analysis of T cell epitopes for designing liver cancer vaccine predicted by system-level immuno informatics approach. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020; 318(6):G1055-G1069.
22. Torchia J, Weiskopf K, Levy R. Targeting lymphoma with precision using semisynthetic anti-idiotype

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

peptibodies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(19):5376-81.

23. Bancroft T, DeBuysscher BL, Weidle C, et. al . Detection and activation of HIV broadly neutralizing antibody precursor B cells using anti-idiotypes. J Exp Med. 2019 Oct 7; 216(10): 2331–2347.

24. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science's STKE 2001; 291: 1304.

25. Collins FS, Lander ES, Rogers J, et al. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004; 431: 931-945.

26. Laskowski RA1, Watson JD, Thornton JM. ProFunc: a server for predicting protein function from 3D structure. Nucleic Acids Res. 2005; 33(Web Server issue): W89-93.

27. Kurbatova N, Chartier M, Zylber MI, Najmanovich R. IsoCleft Finder - a web-based tool for the detection and analysis of protein binding-site geometric and chemical similarities. F1000Res. 2013; 2: 117.

28. Adachi M, Kurihara Y, Nojima H, et al. Interaction between the antigen and antibody is controlled by the constant domains: Normal mode dynamics of the HEL-HyHEL-10 complex. Protein Science. 2003; 12(10): 2125-31.

29. Shinoda K, FujitaniH. Constant Domain of Fab Fragment Affects Antigen Binding of Antibodies: Molecular Dynamics Study. Biophysical Journal. 2014; 106(2): 611a.

30. Hajighasemi F, Shokri F. Generation and characterization of mouse hybridomas secreting monoclonal antibodies specific for human IgG3. Avicenna Journal of Medical Biotechnology 2009; 1(1): 19-26.

31. Hajighasemi F1, Shokri F. Production and characterization of mouse monoclonal antibodies recognizing multiple subclasses of human IgG. Avicenna Journal of Medical Biotechnology 2010; 2(1): 37-45.

32. Hajighasemi F, Khoshnoodi J, Shokri F. Production and Characterization of Mouse Monoclonal Antibodies Recognizing Human Pan-IgG Specific Conformational or Linear Epitopes. Avicenna Journal of Medical Biotechnology 2012; 4(4): 170-7.

33. Hajighasemi F, Rohani S, Sefid F. Identification of conformational epitopes on fragment crystallizable region of human Immunoglobulin G by immunoinformatic. Tehran University Medical Journal. 2018; 76(5): 321-325. [In Persian].

34. Hajighasemi F, Rohani S, Sefid F. Determination of spatial epitopes on human immunoglobulin light chain by computational immunology. Razi Journal of Medical Sciences. 2018; 25(170): 57-64. [In Persian].

35. Rohani S, Hajighasemi F. In Silico Prediction of Continuous Epitopes on Human immunoglobulin Light Chains. Journal of Fasa University of Medical Sciences 2020; 10: 2429-2438.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]

AUMJ Alborz University of Medical Sciences Journal, August 2022, Vol. 11, No. 3: 311-324 Review Article

Soheila Rohani [1], ***Fatemeh Hajighasemi*** [2]*

[1] *Medicine, Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.*
* [2] *Associate Professor, Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.*

Determination of Superficial Clefts on Fragment of Antigen Binding in Human Immunoglobulin G by Computational Immunology

Received: 7 Aug 2021 ; Accepted: 3 Apr 2022

Abstract

Background: Immunoglobulins (Igs) are protective glycoproteins specifically identify and eradicate microbes. Fragment of antigen binding (Fab) is a portion of antibody which binds to antigen and consists of one variable and one constant domain of one heavy and one light chain. Idiotypes, epitopes situated on Igs variable region, could be exploited to monitor and target malignant B cells and are usually located near the surface clefts of the Igs. In present study the superficial clefts in human IgG Fab region have been determined by computational data analysis.

Methods: Amino acid sequences and third structure of reference human IgG were found in Protein Data Bank (PDB). Surface clefts in IgG-Fab have been defined by Profunc software in http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/profunc data bank and Isocleft finder software on reference human IgG sequence.

Results: Ten clefts on human IgG were recognized by Cleft analysis software. Two of the biggest clefts were located to variable region and third one was sited in constant region of the Fab. Also three clefts on human IgG were identified by Isocleft finder software in Fab region. First two clefts were in variable and constant domains and third one was in constant domains of the Fab.

Conclusion: The surface clefts of human IgG identified in the present study could be useful in determination of IgG epitopes, specific idiotypes and generating specific anti-idiotypic monoclonal antibodies to monitor/ target clonally expanded malignant B cells, as well as designing and producing the similar proteins structures for diagnostic and therapeutic purposes.

Keywords: Human IgG, Computational Immunology, Surface Clefts

***Corresponding Author:**

PhD, Associate Professor; Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Shahed University, Persian Gulf highway, Tehran, Iran.

Tel: 09127059123
E-mail: fatimahajighasemi@gmail.com

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2025-12-01]

[DOI: 10.29252/aums.11.3.6]