

СВОБОДНАЯ ЭНЕРГИЯ СВЯЗЫВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 С ОЛИГОПЕПТИДАМИ

Клачѣк В. С.

ассистент кафедры биологической химии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь
meri.blut@mail.ru

Рябцева Т. В.

к.б.н., ассистент кафедры биологической химии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Селицкая П. С.

студент 3-го курса учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Беларусь

Аннотация. В данной статье представлены результаты расчета и анализа свободной энергии связывания интерлейкина-6 с синтетически созданными олигопептидными лигандами. В ходе исследования были сформированы группы олигопептидов отличающиеся по качественному и количественному составу. Из полученных результатов следует, что для снижения концентрации интерлейкина-6 в плазме крови целесообразно использовать искусственно сконструированные тетрапептиды имеющие в своем составе ароматические аминокислоты.

Ключевые слова: цитокиновый шторм; интерлейкин-6; олигопептиды; свободная энергия

FREE ENERGY OF INTERLEUKIN-6 BINDING WITH OLIGOPEPTIDES

Klachok V. S.

Assistant of the Department of Biological Chemistry of
the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus
meri.blut@mail.ru

Ryabtseva T. V.

Candidate of Biological Sciences, Assistant of the Department of Biological
Chemistry of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus

Selitskaya P. S.

*3 rd year student, of the Educational «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus*

Annotation. *This article presents the results of calculation and analysis of the free energy of interleukin-6 binding with synthetically created oligopeptide ligands. In the course of the study, groups of oligopeptides differing in qualitative and quantitative composition were formed. From the obtained results, it follows that to reduce the concentration of interleukin-6 in blood plasma, it is advisable to use artificially constructed tetrapeptides containing aromatic amino acids.*

Keywords: *cytokine storm; interleukin-6; oligopeptides; free energy*

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – гликопротеид, который относится к важным провоспалительным цитокинам, участвующим в развитии цитокинового шторма [2]. Цитокиновый шторм является результатом гиперактивации иммунной системы, влечет за собой системные нарушения и развитие заболеваний различной этиологии, что нередко приводит к необратимым последствиям [5]. На сегодняшний день для подавления цитокинового шторма и системной воспалительной реакции применяются кортикостероидные препараты, а также лекарственные средства на основе моноклональных антител [1,6]. Однако применение такого рода терапии сопровождается развитием ряда побочных эффектов и практически полным подавлением иммунитета [4]. На данный момент ведется активный поиск безопасных методов, позволяющих снизить долю цитокинов в биологической жидкости. Одно из актуальных направлений – конструирование синтетических олигопептидных лигандов иммобилизованных на полимерном носителе, которые способны избирательно связывать и удалять провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-6, из крови человека [3].

Визуализация молекулярных комплексов, работа с pdb-файлами и оценка свободной энергии связывания олигопептидов с цитокинами проводилась с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDockVina. Для молекулярного докинга использовали pdb-файлы IL6R, IL6ST и 1IL6.

Обработка полученных результатов осуществлялась непараметрическими методами статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica 10.0. Для представления результатов рассчитывали медиану и интерквартильный размах, Me (25 %; 75 %).

Результаты и их обсуждение. Для оценки свободной энергии связывания было сконструировано 36 олигопептидов, которые являются структурными аналогами цитокинсвязывающей области рецепторов для ИЛ-6.

Среди дипептидов максимальной по модулю энергией связывания обладал Phe-Val ($|5,9 (5,7; 6,1)|$ ккал/моль), который является структурной частью комплекса IL6-gp130, а для IL6-RIL6 – Tyr-Arg ($|5,7 (5,525; 5,9)|$ ккал/моль). Из дипептидов, являющихся структурными аналогами IL6-gp130, минимальной по модулю энергией связывания обладает Ser-Val ($|4,6 (4,475; 4,825)|$ ккал/моль), а для комплекса IL6-RIL6 минимальный модуль энергии связывания был у Leu-Ser со значением $|4,7 (4,5; 4,825)|$ ккал/моль (таблица 1).

Таблица 1 - Свободная энергия связывания ИЛ-6 с дипептидами

Дипептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль
Lis-Phe	5,5 (5,275; 5,6)
Thr-His	4,9 (4,8; 5,2)
Trp-Ala	5,7 (5,5; 5,825)
Val-Ise	5,15 (4,775; 5,3)
Ser-Val	4,6 (4,475; 4,825)
Ser-Ile	4,8 (4,6; 4,925)
Phe-Val	5,9 (5,7; 6,1)
Val-Tyr	5,85 (5,6; 6,2)
Ser-Phe	5,3 (5,2; 5,525)
Tyr-Arg	5,7 (5,525; 5,9)
Asp-Leu	5,0 (4,9; 5,225)
Leu-Ser	4,7 (4,5; 4,825)

Среди трипептидов максимальной по модулю энергией связывания с IL-6 обладал Tyr-Phe-Val ($|6,6 (6,4; 6,8)|$ ккал/моль), а минимальной – Ser-Val-Ile со значением ($|5,0 (4,775; 5,025)|$ ккал/моль) (таблица 2).

Таблица 2 - Свободная энергия связывания ИЛ-6 с трипептидами

Трипептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль	Трипептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль
Lys-Phe-Ala	5,65 (5,5; 5,825)	Tyr-Arg-Leu	5,65 (5,2; 5,8)
Ala-Thr-His	5,3 (5,1; 5,5)	Ser-Phe-Tyr	6,15 (5,75; 6,425)
Glu-Trp-Ala	5,9 (5,8; 6,3)	Phe-Tyr-Arg	5,8 (5,7; 5,925)

Ser-Val-Ile	5,0 (4,775; 5,025)	Lys-Asp-Leu	5,1 (5,0; 5,2)
Ser-Ile-Lys	5,0 (5,0; 5,1)	Asp-Leu-Gln	5,5 (5,425; 5,6)
Tyr-Phe-Val	6,6 (6,4; 6,8)	Pro-Leu-Ser	5,0 (4,775; 5,425)
Ser-Thr-Val	5,15 (5,0; 5,4)	Phe-Gln-Asn	6,3 (6,125; 6,4)
Ser-Ser-Phe	5,8 (5,7; 6,075)	Val-Pro-Glu	5,55(5,4; 5,6)
Phe-Glu-Gly	5,7 (5,5; 5,9)		

Из тетрапептидов максимальная по модулю энергия связывания ИЛ-6 была у Trp-Ala-Thr-His (|6,35 (6,075; 6,625)| ккал/моль), минимальная – Ser-Pro-Leu-Ser (|5,3 (5,2; 5,4)| ккал/моль) (таблица 3).

Таблица 3 - Свободная энергия связывания ИЛ-6 с тетрапептидами

Тетрапептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль
Trp-Ala-Thr-His	6,35 (6,075; 6,625)
Val-Tyr-Phe-Val	6,05 (5,8; 6,425)
Lys-Asp-Leu-Gln	5,4 (5,2; 5,5)
Ser-Pro-Leu-Ser	5,3 (5,2; 5,4)
Glu-Glu-Phe-Gly	5,95 (5,5; 6,3)
Glu-Phe-Gly-Gln	5,35 (5,3; 5,425)
Phe-Gly-Gln-Gly	6,1 (5,975; 6,225)

Среди исследуемых олигопептидов максимальной по модулю энергией связывания (|6,05 (5,7; 6,2)| ккал/моль) с ИЛ-6 обладают сконструированные тетрапептиды содержащие ароматические аминокислоты (Trp, Phe, Tyr), радикалы которых обеспечивают прочность связывания за счет гидрофобного взаимодействия (таблица 4).

Таблица 4 - Свободная энергия связывания ИЛ-6 с олигопептидами различного аминокислотного состава

Олигопептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль	
	Содержат ароматические аминокислоты	Не содержат ароматические аминокислоты
Ди-	5,7 (5,5; 5,9)	4,8 (4,7; 5,05)
Три-	5,75 (5,7; 6,2)	5,05 (5,0; 5,4)
Тетра-	6,05 (5,7; 6,2)	5,35 (5,2; 5,5)

В результате анализа полученных данных было установлено, что наибольшей связывающей способностью обладает тетрапептид Trp-Ala-Thr-His, который в дальнейшем может стать основой для снижения интерлейкина-6 в плазме крови.

Список литературы

1. Василевский, И. В. Роль цитокинов при инфекции SARS-Co V-2 и пути блокады цитокинового шторма / И. В. Василевский // *Здравоохранение*. – 2020. – № 3. – С. 31–41.
2. Галактионов, В. Г. Иммунология : учебник / В. Г. Галактионов. – М.: Издательство МГУ, 1998. – 480 с.
3. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом / В. Н. Каркищенко, И. А. Помыткин, Н. В. Петрова, М. С. Нестеров [и др.] // *Биомедицина*. – 2020. – № 4. – С. 34–43.
4. Потапнев, М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия / М. П. Потапнев // *Иммунология*. – 2021. – № 2. – С.175–188.
5. Шипилов, М. В. Молекулярные механизмы «цитокинового шторма» при острых инфекционных заболеваниях / М. В. Шипилов // *Лечебное дело*. – 2013. – № 1. – С. 81–85.
6. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for Coronavirus disease 2019 cytokine storm / S. Narain, D. G. Stefanov, A. S. Chau et al. // *CHEST journal*. – 2021. – Vol. 159. – P. 933–948.