

Гончарик К.И.

ИНТЕРЛЕЙКИН-17-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА. ИММУНОТЕРАПИЯ IN SILICO

Научный руководитель: ассист. Яковлев Ф.Д.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Хронический периодонтит представляет собой распространенное инфекционно-воспалительное заболевание, которое часто встречается среди взрослого населения и пожилых людей. Согласно оценкам ВОЗ, тяжелая форма заболевания в настоящее время затрагивает до 19% населения мира. Одним из наиболее серьезных и долгосрочных последствий хронического периодонтита является резорбция альвеолярной кости, что в конечном итоге приводит к потере зубов. Недавние исследования отмечают важную роль гиперреактивности иммунной системы в патогенезе заболевания, что сопровождается повышенным уровнем экспрессии интерлейкина-17 (IL-17).

Цель: выяснить значение сигнального пути трансформации моноцитов крови в остеокласты при активации интерлейкином-17. Провести молекулярный докинг между белком-мишенью и предполагаемыми антителами.

Материалы и методы. С использованием сайта IEDB для IL-17A были найдены 2 пептида в составе В-клеточного рецептора. На основании полученных аминокислотных последовательностей с использованием веб-сервиса IMGT был осуществлен поиск подходящего гена, кодирующего тяжелую цепь потенциального антитела. Скрининг схожих последовательностей и моделирование соответствующих белков осуществлялось с использованием сервисов NCBI Blast и SwissModel. Для докинга целевого белка (PDB: 4HR9) и отобранных лигандов-антител использовалась программа HEX 8.0.0.

Результаты и их обсуждение. Макрофаги в очаге воспаления продуцируют ряд клеточных цитокинов, включая IL-6, TGF- β , IL-23. Последние индуцируют поляризацию фенотипа незрелых Т-лимфоцитов в Th17-клетки, что сопровождается повышением секреции соответствующих интерлейкинов. IL-17A связывается с соответствующей субъединицей А своего рецептора на поверхности моноцитов (макрофагов), после чего объединяется с субъединицей С, образуя гетеродимер. К данному комплексу присоединяется и активируется TRAF6. Последний фосфорилирует TAK1 (TGF- β -активируемая киназа 1), обладающий киназной активностью. Данная киназа приводит к последовательному фосфорилированию IKK (ингибитор κ B-киназы) и I κ B (ингибитор NF- κ B), что приводит к отсоединению последнего от NF- κ B и активации транскрипции соответствующих генов. Кроме того, TAK1 активирует митоген-активируемые протеинкиназы: MAPK1, MAPK3, MAPK14, которые участвует в активации AP-1 (активирующий белок-1) и NfATc1 (ядерный фактор активации Т-клеток семейства C1). Транслокация указанных факторов в ядро индуцирует транскрипцию соответствующих генов, в частности RANK (рецептор активатора NF- κ B). Рецепторы к IL-17 имеет ряд других клеток, включая остеобласты, в которых происходит усиление экспрессии RANKL. Взаимодействие последних с RANK дополнительно активирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK в остеокластах, что приводит к их дифференцировке, выживанию и активации для резорбции кости. Для проведения молекулярного докинга было отобрано 52 потенциальных антитела. В качестве ориентира для оценки полученных данных, использовались результаты, полученные при стыковке IL17A с субъединицей А своего рецептора (-189,8 ккал/моль). Более высокая аффинность отмечалась у 4 белков, максимальное значение – -218,9 ккал/моль (PDB: 7PS3).

Выводы: IL-17 оказывает многостороннее действие на ряд физиологических процессов в организме человека, вместе с тем, большинство из них остается до конца не изученными. Описанный сигнальный путь имеет важное значение в понимании механизмов патогенеза хронического периодонтита, что может быть использовано в диагностических и лечебно-профилактических целях, например, при таргетной иммунотерапии с применением высокоселективных антител.