

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

Гончарик К. И.

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
kostya.august2003@gmail.com*

Введение. 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 [1]. Одно из наиболее серьезных и долгосрочных последствий хронического периодонтита – резорбция альвеолярной кости, что приводит к расшатыванию и потере зубов. Недавние исследования отмечают важную роль гиперреактивности иммунной системы в патогенезе заболевания, что сопровождается повышенным уровнем экспрессии интерлейкина-17 (IL-17) [2].

Цель исследования: выяснить роль IL-17 в патогенезе хронического периодонтита и в качестве перспективной мишени для соответствующей иммунотерапии.

Материалы и методы. С использованием сайта IEDB для IL-17A были найдены 2 паратопа 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 осуществлялись с использованием сервиса NCBI Blast и Swiss Model. Для докинга целевого белка (PDB: 4HR9) и отобранных лигандов-антител использовалась программа HEX 8.0.0.

Результаты исследования. Первопричинный этиологический фактор в развитии периодонтита – развитие дисбактериоза с преобладанием патогенной микрофлоры в десневой борозде или при инфицировании периодонтальной связки при пульпите. В ответ на это развивается типовой патологический процесс – воспаление, направленное на элиминацию патогенного фактора, которое сопровождается увеличением продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов, включая IL-6, TGF- β , IL-23. Последние играют важную роль в дифференцировке Th0 в Th17-клетки, которые в указанных условиях значительно увеличивают секрецию IL-17, приводя к развитию ряда патологических процессов [3]. IL-17 находится преимущественно в форме димера (в соответствии с субъединицами выделяют AA, BB, CC, EE, FF, AF). В контексте остеокластогенеза наибольшее значение имеют IL-17AA, IL-17AF, IL-17FF и соответствующий рецептор IL-17RA/C [4].

IL-17 связывается с соответствующей субъединицей А своего рецептора на поверхности моноцитов, после чего объединяется с субъединицей С, образуя гетеродимер. К данному комплексу рекрутируется и фосфорилируется белок Act1, активная форма которого – убиквинтин-лигаза. Присоединяющийся TRAF6 подвергается убиквинтированию по остатку Lys63, что сопровождается фосфорилированием TAK1 (TGF- β -активируемая киназа 1). Данная киназа приводит к ковалентной модификации β -субъединицы IKK-комплекса (ингибитор κ В-киназы) и I κ B (ингибитор NF- κ B). Присоединение фосфатной группы к последнему индуцирует его фосфорилирование с последующей протеосомальной деградацией репрессорирующего фрагмента, что в свою очередь сопровождается активацией транскрипции соответствующих генов. Кроме того, TAK1 активирует митоген-активируемые протеинкиназы: MAPK1, MAPK3, MAPK14, которые участвуют в дерепрессии 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) [5]. Рецепторы к IL-17 имеет ряд других клеток, включая остеобласты, в которых происходит усиление экспрессии RANKL. Взаимодействие последних с RANK (непрямое действие в механизме остеокластогенеза) на поверхности мононуклеарных фагоцитов дополнительно активирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что приводит к их фенотипической поляризации в остеокласты (рисунок).

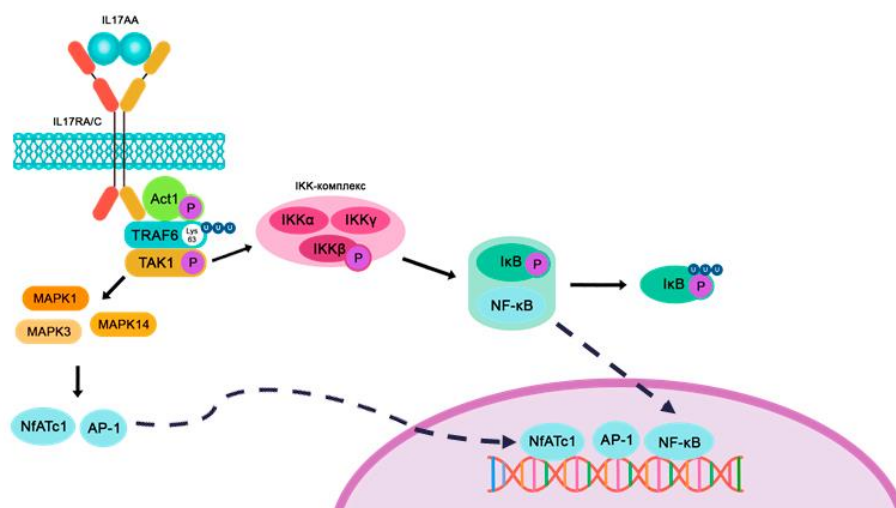


Рисунок 1. – Сигнальный путь IL-17-опосредованной дифференцировки моноцитов/макрофагов в остеокласты

Для определения потенциальных белков-ингибиторов структура В-клеточного рецептора к IL-17A была проанализирована для выявления фрагментов, вносящих наибольший вклад в межмолекулярные взаимодействия с соответствующим эндогенным лигандом. Таким образом, выявлены следующие две аминокислотные последовательности: ARDLINGVTRN, QTYPDYSVV. С использованием веб-сервиса IMGТ был осуществлен ретроспективный поиск гена, кодирующего структуру переменного V-домена тяжелой цепи IgG, имеющий соответствующую нуклеотидную последовательность. С учетом полученной кодирующей цепи был проведен скрининг для выявления генов с наибольшей степенью сходства. Таким образом, получены 52 разные нуклеотидные последовательности, которые были применены для построения молекул с использованием веб-сервиса SwissDock (потенциальные антитела). При расчете энергии учитывались конформационные и электростатические взаимодействия между белками, а также DARS. В качестве ориентира для оценки полученных данных использовались результаты, полученные при проведении докинга между IL17A и субъединицей A своего рецептора (-189,8 ккал/моль). Более высокая аффинность отмечалась у 4 белков: -190,99 ккал/моль (PDB: 4XНJ), -194,14 ккал/моль (PDB: 6RCV), -194,66 ккал/моль (PDB: 7PHU), максимальное значение – -218,9 ккал/моль (PDB: 7PS3). Таким образом, данные соединения потенциально могут оказывать ингибирующий эффект в отношении IL-17A.

Выводы. IL-17 играет важную роль в дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты путем индукции NF-κB и MAPK-зависимых факторов транскрипции.

Разные звенья каскадного механизма передачи сигнала при активации данного процесса могут служить мишенями для таргетной иммунотерапии с применением высокоселективных антител.

Литература

1. Oral health (who.int) [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – ВОЗ, 2023. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health#:~:text=Periodontal%20disease%20affects%20the%20tissues,loose%20and%20sometimes%20fall%20out> (дата обращения: 20.03.2023).
2. Kübra, B. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases / B. Kübra // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 33–94.
3. Niedźwiedzka-Rystwej, P. Characteristics of T lymphocyte subpopulations / P. Niedźwiedzka-Rystwej // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2013. – № 67 – P. 371–379.
4. Loreto, A. IL-17; overview and role in oral immunity and microbiome / A. Loreto // *Oral Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 854–865.
5. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks / S. A. Dulshara [et. al.] // *Immune Netw.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8.

IL-17-MEDIATED OSTEOCLASTOGENESIS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PERIODONTITIS. IMMUNOTHERAPY IN SILICO

Hancharyk K. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

kostya.august2003@gmail.com

The research describes the signaling pathway of activation of osteoclastogenesis mediated by interleukin-17, and its significance in the pathogenesis of periodontitis. The results of molecular docking of IL-17 with potential antibodies are also presented, which suggests them to be effective in the pathogenetic therapy of periodontitis.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ МОЛОДЫХ
УЧЁНЫХ В МЕДИЦИНЕ - 2023»**

*Сборник материалов
X Республиканской научно-практической конференции
с международным участием*

30 ноября 2023 г.

Гродно
ГрГМУ
2023