

**Я.Д. Сушко**

**ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВ COVID-19 НА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ,  
ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ СВЁРТЫВАНИЯ**

*Научный руководитель: ст. преп. И.А. Мельников*

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Y.D. Sushko**

**INFLUENCE OF COVID-19 PROTEINS ON HEMATOPOIETIC FACTORS,  
CYTOKINES AND COAGULATION FACTORS**

*Tutor: head teacher I.A. Melnikov*

*Department of Histology, Cytology and Embryology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Статья посвящена изучению влияния белковых компонентов SARS-Cov-2 на гемопоэтические факторы, цитокины и факторы свёртывания крови с помощью методов компьютерного моделирования (in silico).

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, компьютерный эксперимент, «цитокиновый шторм», тромбозы.

**Resume.** The article is devoted to the study of the effect of protein components of SARS-Cov-2 on hematopoietic factors, cytokines and coagulation factors using computer simulation methods (in silico).

**Keywords:** coronavirus infection, computer experiment, cytokine storm, thrombosis.

**Актуальность.** На сегодняшний день коронавирусная инфекция COVID-19 широко распространилась по всему миру. Ее последствиями являются поражения различных органов и систем организма человека. К наиболее опасным относятся «цитокиновый шторм» и нарушения свертывания крови [1,2].

**Цель:** изучить возможность взаимодействия неструктурных белковых компонентов вируса COVID-19 с гемопоэтическими факторами, цитокинами и факторами свёртывания крови с помощью компьютерного моделирования молекулярных взаимодействий типа «лиганд-рецептор».

**Задачи:**

1. Экспериментально с помощью методов компьютерного моделирования проверить гипотезу о возможном влиянии белков вируса COVID-19 на гемопоэтические факторы, цитокины, факторы свёртывания крови.

2. Выявить наиболее подверженные влиянию вирусных белков гемопоэтические факторы, цитокины, факторы свёртывания с помощью программы Nex 8.0.0. [3,4]

3. Оценить возможную степень связывания указанных компонентов.

4. Оценить перспективу использованного подхода (компьютерного моделирования, in silico) для предварительного изучения проекционных точек воздействия неструктурных протеиновых компонентов на макромолекулы организма человека.

**Материал и методы.** Для исследования были использованы текстовые последовательности неструктурных протеинов коронавируса с сайта NCBI/GENE: nsp3, nsp4, nsp7, nsp8, nsp9, orf8, orf3, orf7; гемопоэтических факторов: CSF-1, EPO, G-

CSF, LDGF, TRO, SCF, VEGF-A – q- и h-изоформы, HGF, MCP1, СРБ, а также цитокинов: IL-1A, IL-1B, IL-3, IL-6, TNF-A и факторов свертывания: фибриногена, протромбина, тромбопластина, фактора Стюарта-Прауэр и некоторых предшественников каждой из групп.

Использовался метод компьютерного моделирования (*in silico*) для исследования взаимодействия между молекулами веществ. В ходе эксперимента текстовые последовательности белковых компонентов, факторов и цитокинов были промоделированы автором данной статьи на интернет-сайте SWISS-MODEL по предложенным шаблонам. Критерии отбора были таковы: схожесть более 60%, достаточное заполнение капсулы охвата, GMOE не более 1, QMEADISCO Global от 0.50, отсутствие у предложенного шаблона дополнительных лигандов (рисунок 1).

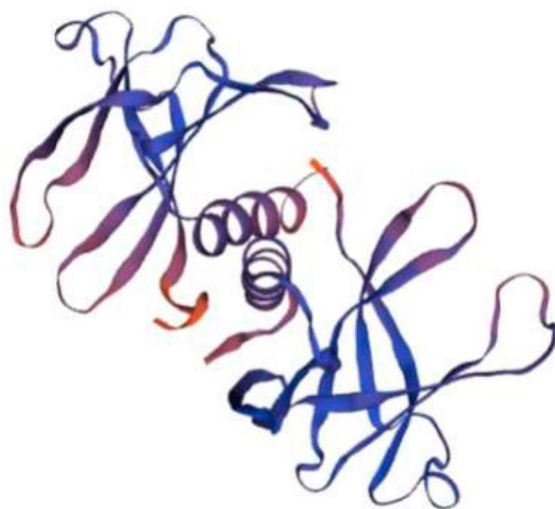


Рис. 1 - Модель белка nsp9 на сайте SWISS-MODEL.

Для моделирования взаимодействий между вирусными белками с одной стороны и гемопозитических факторов, цитокинов и факторов свёртывания – с другой, а также оценки «силы»/энергии такого взаимодействия была использована программа Nex 8.0.0.

Энергия связи (Kcal/mol) состоит из эффекта растворителя, конформационных изменений рецептора и лиганда, свободной энергии связывания рецептор-лиганд, внутренних вращений, энергии ассоциации рецептор+лиганд. Низкая энергия свидетельствует о том, что система стабильна, есть связывающее взаимодействие и лиганд оказывает влияние на «рецептор».

*C* – концентрация содержания факторов и цитокинов в крови (пг/мл). Высчитывалась следующим образом: отрицательная энергия связи переводилась в положительную (для удобства). Составлялась пропорция по типу: 4 Kкал соответствуют 1 г, рассчитанная энергия *E* соответствует *X* (г). Значение *X* (г) вводилось в онлайн-калькулятор, который переводил его в пг/мл (пикограмм/миллилитр).

Структуры SCF (фактора роста стволовых клеток) и nsp9 (неструктурного протеинового компонента SARS-Cov-2) до начала компьютерного моделирования эксперимента в программе Nex 8.0.0 (рисунок 2).

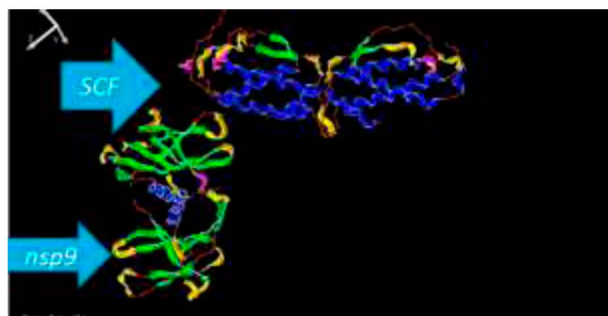


Рис. 2 – Исходные структуры SCF и nsp9 в программе Hex 8.0.0.

Модель взаимодействия SCF и nsp9 после проведения эксперимента, построенная в программе Hex 8.0.0, следует отметить, что вещества изменили свое расположение относительно друг друга — это из-за автоматического перебора конформаций и ориентаций лиганда в сайте связывания и оценке энергии взаимодействия (рисунок 3).

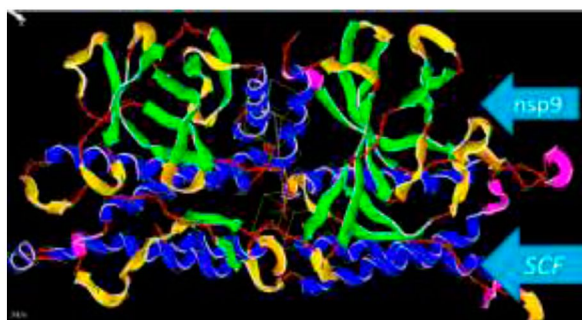


Рис. 3 – Модель взаимодействия SCF и nsp9, построенная в программе Hex 8.0.0.

**Результаты и их обсуждение.** После проведения компьютерного моделирования и анализа его результатов было выявлено, что лучший комплекс связывания из гемопоэтических факторов образуют SCF с nsp9 -220 Kcal/mol, при концентрации  $5.50 \times 10^{13}$ ; предшественник CSF-1 с nsp9 -201.4 Kcal/mol;  $5,04 \times 10^{13}$  пг/мл, среди цитокинов – IL-1B с nsp9 -180.6 Kcal/mol;  $4,52 \times 10^{13}$  пг/мл. IL-6-предшественник с orf8 -191.0 Kcal/mol;  $4,76 \times 10^{13}$  пг/мл. Факторы свёртывания – тромбопластин и nsp4 -188.8 Kcal/mol;  $4,72 \times 10^{13}$  пг/мл. Предшественник протромбина и nsp9 -184.4 Kcal/mol;  $4,61 \times 10^{13}$  пг/мл (таблица 1, 2, 3, рисунок 4).

Табл. 1. Гемопоэтический фактор SCF

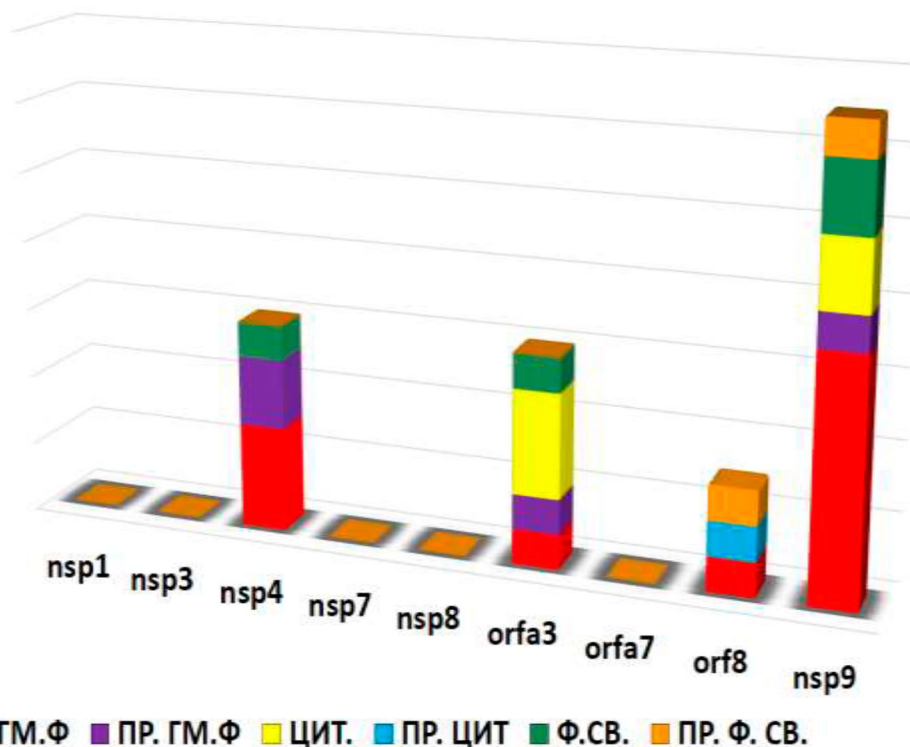
Forms	Energy Kcal/mol	с пг/мл
nsp9	-220.1	$5.50 \times 10^{13}$
nsp4	-207.3	$5.20 \times 10^{13}$
orfa3	-166.4	$4.20 \times 10^{13}$
orf8	-163.3	$4.08 \times 10^{13}$
nsp7	-161.6	$4.04 \times 10^{13}$
orfa7	-145.8	$3.70 \times 10^{13}$
nsp1	-141.5	$3.54 \times 10^{13}$
nsp8	-83.5	$2.01 \times 10^{13}$
nsp3	-69.7	$1.74 \times 10^{13}$

**Табл. 2.** Цитокин IL-1В

Forms	Energy Kcal/mol	с пг/мл
nsp9	-180.6	$4.52 \times 10^{13}$
orfa3	-159.7	$4.1 \times 10^{13}$
nsp4	-158.7	$4.0 \times 10^{13}$
orf8	-161.2	$4.03 \times 10^{13}$
orfa7	-142.5	$3.56 \times 10^{13}$
nsp1	-138.0	$3.50 \times 10^{13}$
nsp3	-120.0	$3.0 \times 10^{13}$
nsp8	-95.7	$2.39 \times 10^{13}$
nsp7	-83.2	$2.10 \times 10^{13}$

**Табл. 3.** Фактор свёртывания тромбопластин

Forms	Energy Kcal/mol	с пг/мл
nsp4	-188.8	$4.72 \times 10^{13}$
orf8	-182.9	$4.57 \times 10^{13}$
nsp9	-180.4	$4.51 \times 10^{13}$
orfa3	-160.0	$4.0 \times 10^{13}$
nsp7	-152.1	$3.80 \times 10^{13}$
orfa7	-151.8	$3.77 \times 10^{13}$
nsp1	-151.6	$3.76 \times 10^{13}$
nsp3	-129.0	$3.23 \times 10^{13}$
nsp8	-84.5	$2.11 \times 10^{13}$



**Рис. 4** – Взаимодействие белков COVID-19 с факторами и цитокинами. Обозначения: ГМ. Ф. – гемопозитические факторы, ПР. ГМ. Ф. – предшественники гемопозитических факторов, ЦИТ. – цитокины, ПР. ЦИТ. – предшественники цитокинов, Ф. СВ. – факторы свёртывания, ПР. Ф. СВ. – предшественники факторов свёртывания

### **Выводы:**

1. Существенное влияние на факторы и цитокины, среди изученных протеиновых компонентов SARS-Cov-2 оказал nsр9: его функция — димеризация и связывание РНК [3].

2. Наилучшее связывание вирусных белков — с гемопоэтическим фактором SCF, затем с тромбопластином и цитокином IL-1В. Среди предшественников — с CSF-1, IL-6, протромбином. Следует отметить, что связывание со зрелыми факторами и цитокинами протекает интенсивнее, чем с предшественниками.

3. Совместное повышение концентрации изученных факторов и цитокинов, вероятно, может быть одной из причин «цитокинового шторма» и тромбозов.

4. Проведенный эксперимент показал, что данный подход (компьютерное моделирование, эксперимент *in silico*) весьма перспективен для поиска и предварительного исследования проекционных точек воздействия неструктурных протеинов коронавирусной инфекции на макромолекулы человеческого организма.

### **Литература**

1. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н. А. Арсеньева, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов и др. // Медицинская иммунология. – 2021. – № 2. – С. 311-326.

2. Шатохин, Ю. В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябкина // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – № 2. – С. 6-15.

3. Супотницкий, М. В. Новый коронавирус SARSCoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций / М. В. Супотницкий // Вестник войск РХБ защиты. – 2020. – № 1. – С. 32-65.