

П.С. Селицкая
ЭНЕРГИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ IL-6 С ОЛИГОПЕПТИДАМИ
Научный руководитель: ассист. В.С. Клачёк
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

P.S. Selitskaya
IL-6 INTERACTION ENERGY WITH OLIGOPEPTIDES
Tutor: assistant V.S. Klachok
Department of Biological Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов приводит к развитию цитокинового шторма. На сегодняшний день ведется активный поиск безопасных методов, позволяющих снизить долю цитокинов в плазме крови. Одно из актуальных направлений – конструирование синтетических олигопептидных лигандов.

Ключевые слова: интерлейкин 6, цитокиновый шторм, олигопептиды, свободная энергия.

Resume. Excessive secretion of proinflammatory cytokines leads to the development of cytokine storm. Today, there is an active search for safe methods that will reduce the proportion of cytokines in blood plasma. One of the current trends is the design of synthetic oligopeptide ligands.

Keywords: interleukin-6, cytokine storm, oligopeptides, free energy.

Актуальность. Интерлейкин 6 (IL-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]. Одним из перспективных и безопасных методов снижения концентрации цитокинов может стать конструирование синтетических олигопептидов иммобилизованных на полимерном носителе, которые способны избирательно связывать и удалять провоспалительные цитокины, в частности IL-6, из плазмы крови человека [3].

Цель: определить энергию связывания IL-6 с олигопептидами.

Задачи:

1. Определить максимальную по модулю энергию связывания интерлейкина 6 с ди-, три-, тетрапептидами.
2. Оценить зависимость изменения свободной энергии связывания от аминокислотного состава олигопептидов.

Материалы и методы. 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 AutoDock-Vina. Для молекулярного докинга использовали pdb-файлы IL6R, IL6ST и 1IL6.

Результаты исследования обрабатывали непараметрическими методами статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica10.0. Для представления результатов рассчитывали медиану и интерквартильный размах, Me (25 %; 75 %).

Результаты и их обсуждение. Для оценки свободной энергии связывания комплексов IL6-gp130 и IL6-RIL6 было сконструировано 36 олигопептидов различного аминокислотного состава.

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).

Табл.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 ИЛ-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).

Табл. 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).

Табл. 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).

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

Олигопептиды	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль	
	Содержат ароматические АК	Не содержат ароматические АК
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)

Выводы:

1. Возрастание свободной энергии связывания олигопептидов с ИЛ-6 наблюдается при увеличении количества аминокислотных остатков.

2. Из полученных результатов следует, что для снижения концентрации ИЛ-6 в плазме крови человека целесообразно использовать искусственно сконструированные тетрапептиды имеющие в своем составе ароматические аминокислоты.

Литература

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.