

Волченкова У. В., Дембский В. В.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ПРИНИМАЮЩИХ УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Научный руководитель ст. преп. Григорович В. В.

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Цитокиновый шторм характеризуется активацией ряда иммунных клеток, началом синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов. В результате устанавливается обостренная петля обратной связи воспаления, являющаяся одним из факторов, влияющих на летальность COVID-19. В связи с этим актуальна разработка лекарств для ингибирования чрезмерного развития цитокинового шторма, а также изучение взаимодействия цитокинов и их эволюция.

Цель: описать взаимодействия провоспалительных цитокинов, изучить распространенность их гомологов у животных, выявить структурные особенности цитокинов, которые могут служить основой для дизайна лекарственных средств.

Материалы и методы. Из материалов научных статей и базы GeneOntology выбраны цитокины, чьи концентрации в COVID-ассоциированном цитокиновом шторме отличаются от того же процесса, но запущенного другим фактором. Взаимодействие цитокинов показано с помощью платформы Cytoscape. Для дальнейшей работы выбран IL-6 (Interleukin-6). Для IL-6 проведен филогенетический анализ. На основе последовательности IL-6 проведен pBlast для поиска гомологов у представителей клады животных, а также выравнивание аминокислотной последовательности IL-6 и его гомологов при помощи алгоритма Mafft, на основе результатов которого с использованием алгоритма Iqtree построено филогенетическое дерево. Для построения модели взаимодействия IL-6 с его рецептором IL-6R использован сервис для белкового докинга HDock.

Результаты и их обсуждение. IL-6 – активный участник цитокинового шторма, что подтверждают данные научных статей и схема взаимодействия цитокинов. Филогенетический анализ выявил гомологи IL-6 человека у других амниот. Эти наблюдения являются довольно важными из-за возможной переспециализации зоонозных патогенов на организм человека и приобретения ими белков, мимикрирующих под IL-6.

Результаты молекулярного докинга IL-6 и рецептора IL-6R показали, что со стороны IL-6 во взаимодействии участвуют Arg-30, Lys-54, Gln-124, Gln-175, Arg-179, поэтому возможное лекарство должно обладать положительно заряженными группами, разнесенными на разные концы молекулы, а также группами, способными формировать водородные взаимодействия. Избыточная аффинность молекулы потенциального лекарства к IL-6R окажет отрицательный эффект на состояние пациентов, т.к. иммунные процессы, проходящие с участием IL-6, будут сильно подавлены.

Выводы. Межгенное взаимодействие указывает на различную роль иммунных агентов в запуске цитокинового шторма, что дает возможность определить цели для таргетной терапии. Опасность передачи вирусов, участвующих в активации цитокинового шторма, исходит от птиц, пресмыкающихся и самых разнообразных отрядов млекопитающих. Таргетная терапия цитокинов, перспективная в лечении тяжелых случаев заболевания, может быть основана на молекулярной мимикрии потенциального лекарственного препарата под IL-6.