

СВЯЗЫВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 СПЕЦИФИЧЕСКИМ ТЕТРАПЕПТИДОМ ЭКСПЕРИМЕНТЫ *IN SILICO* И *IN VITRO*

Т. В. Рябцева, Д. А. Макаревич

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Гиперпродукция цитокинов при цитокиновом шторме является результатом чрезмерной активации иммунной системы и обуславливает высокую летальность при развитии многих заболеваний. Синтетические олигопептиды являются безопасными (низкоиммуногенными) и достаточно специфическими кандидатами на роль лигандов в гемосорбентах для связывания и элиминации провоспалительных цитокинов из крови человека методом гемосорбции.

Цель исследования – изучение в условиях эксперимента эффективности связывания специфического тетрапептида Ser-Phe-Tyr-Arg и последующего удаления из плазмы крови человека ИЛ-6.

Материалы и методы исследования. Эксперименты *in silico* включали визуализацию молекулярного комплекса и работу с pdb-файлом проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 и молекулярный докинг с использованием утилиты AutoDocVina. Оригинальный синтетический тетрапептид Ser-Phe-Tyr-Arg производства Китай, иммобилизованный в объем полиакриламидного геля. Плазма крови человека, обогащенная цитокином ИЛ-6, получена путем активации клеток крови липополисахаридом грамотрицательных бактерий. На основании изменения концентрации цитокина в растворе до и после контакта с олигопептидами судили о взаимодействии олигопептида с цитокином. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Эксперименты *in silico* показали, что тетрапептид Ser-Phe-Tyr-Arg, являющийся структурным аналогом растворимого рецептора (IL6R) имеет самую высокую по модулю энергию связывания с ИЛ-6 среди других исследованных олигопептидов, которая составляет $|6,35 (6,14;6,47)|$ ккал/моль.

После контакта плазмы крови с ПААГ с иммобилизованным пептидом Ser-Phe-Tyr-Arg (ПААГ+SFYR) и с ПААГ без пептида в статическом режиме наблюдали уменьшение концентрации ИЛ-6 в плазме с 551,3 (507,5;568,8) пг/мл до 424,7 (410,4;468,3) пг/мл. Максимальный процент связывания для ПААГ с иммобилизованным пептидом составил 53,7 (48,9;58,5) %. В результате гель-хроматографии в ПААГ с иммобилизованным пептидом концентрация ИЛ-6 снижалась с 538,2 (512,2;561,1) пг/мл до 465,4 (421,7;467,7) пг/мл. Задерживающая способность геля с пептидом в 6 раз выше, чем геля без пептида. Исследование концентрации ИЛ-6 в элюате показало, что ПААГ с пептидом удерживает в 13 раз больше ИЛ-6 внутри гранул геля, чем ПААГ без пептида. Иммобилизация пептида Ser-Phe-Tyr-Arg в ПААГ увеличивает сродство геля к ИЛ-6 в 4,6 раза.

При цитокиновом шторме концентрация ИЛ-6 выше 30 пг/мл является риском развития цитокинового шторма. Объем циркулирующей крови (ОЦК) здорового человека составляет, в среднем, 5000 мл, из которых 3000 мл – плазма. Значит абсолютное количество ИЛ-6 при цитокиновом шторме будет

превышать 150 000 пг. Гемосорбционная колонка, заполненная ПААГ с иммобилизованным тетрапептидом сможет удалить данное количество цитокина за 10 сеансов гемосорбции

Заключение. ИЛ-6 энергетически выгодно связывается с тетрапептидом Ser-Phe-Tyr-Arg. Локализация взаимодействия ИЛ-6 с олигопептидов совпадает с местом связывания цитокина с растворимым рецептором IL6R. Иммобилизованный в ПААГ тетрапептид Ser-Phe-Tyr-Arg удаляет ИЛ-6 142,1(111,1;173,1) пг/мл из плазмы крови, константа распределения составила 1,4. Иммобилизованный тетрапептид Ser-Phe-Tyr-Arg является специфичным и безопасным для удаления ИЛ-6 из плазмы крови человека методом гемосорбции.



Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие
«Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси»

Republican Scientific Research Unitary Enterprise
“Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds
of the National Academy of Sciences of Belarus”

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

MODERN PROBLEMS OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
IV БЕЛОРУССКОГО БИОХИМИЧЕСКОГО КОНГРЕССА
(17 МАЯ 2024, ГРОДНО)

THE REPORTS OF THE IV BELARUSIAN BIOCHEMICAL CONGRESS
(MAY 17, 2024, GRODNO)

ПРИЛОЖЕНИЕ К ЖУРНАЛУ
«БИОХИМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ» № 1(4) 2024

ANNEX TO THE JOURNAL
"BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY" NO. 1(4) 2024

Минск
«ИВЦ Минфина»
2024