
Рябцева Т.В., Смурага Д.Д., Макаревич Д.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЛ-6 С СИНТЕТИЧЕСКИМ СТРУКТУРНЫМ АНАЛОГОМ РЕЦЕПТОРА IL6R

Актуальность. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии связи активации воспалительной реакции и продукции цитокинов, в частности ИЛ-6, с повреждением клеток. Это запускает патологический круг молекулярных событий, приводящий к нарушению

функции органов и обуславливающий высокую летальность при развитии цитокинового шторма. Лекарственные средства на основе моноклональных антител являются высокоэффективными, но их применение ограничено развитием серьезных побочных эффектов. В связи с этим синтетические олигопептиды являются хорошей альтернативой моноклональным антителам, так как обладают достаточной специфичностью и в силу своей малой молекулярной массы низкой иммуногенностью. Олигопептиды могут быть специфическими кандидатами на роль лигандов для связывания с ИЛ-6.

Цель. Изучить в условиях эксперимента эффективности связывания ИЛ-6 олигопептидом Ser-Phe-Tyr-Arg, являющимся структурным аналогом полипептидной цепи растворимого рецептора IL6R.

Методы исследования. С помощью молекулярного моделирования и виртуального докинга на основе полипептидной цепи рецептора IL6R был разработан оригинальный тетрапептид, потенциально способный связывать ИЛ-6. В исследовании использовали синтетический тетрапептид и рекомбинантный белок ИЛ-6 (Китай). Раствор олигопептида (1 μM) и раствор рекомбинантного цитокина (в соответствующем разведении от 0,25 до 6,7 пмоль/мл) смешивали и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. Концентрацию цитокина определяли методом иммуноферментного анализа. Степень связывания цитокина с пептидом рассчитывали, как долю цитокина, находящегося в комплексе с пептидом, от всего внесенного количества.

Результаты и их обсуждение. При регистрации оптической плотности обнаружили ее снижение в растворе, в котором присутствовал тетрапептид. Снижение оптической плотности свидетельствует о снижении количества цитокина, способного к взаимодействию с детектирующими антителами, что подтверждает связывание ИЛ-6 с олигопептидом.

Увеличение концентрации ИЛ-6 в исходном растворе с 0,25 пмоль/мл до 6,70 пмоль/мл приводило к росту концентрации ИЛ-6 связанного с Ser-Phe-Tyr-Arg. Между количеством связанного с пептидом цитокина и его исходной концентрацией была обнаружена прямолинейная зависимость.

Степень связывания ИЛ-6 от его исходной концентрации описывается гиперболической зависимостью и по результатам математического

анализа соответствует модели специфического связывания лиганда рецептором с одним сайтом связывания.

Анализ графика позволил определить равновесную концентрацию или концентрацию цитокина, при которой степень связывания составляет $\frac{1}{2}$ от максимальной. Для связывания ИЛ-6 тетрапептидом Ser-Phe-Tyr-Arg она составила 0,8 (0,5;1,1) пмоль/мл или 17,9 (11,2;26,6) пг/мл.

В результате экспериментальной оценки было обосновано, что тетрапептид Ser-Phe-Tyr-Arg специфически связывается с ИЛ-6. Степень связывания составляет 58,8 (51,7;66,0) %.

Гродненский государственный медицинский университет

Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы

Сборник материалов
республиканской научно-практической конференции
с международным участием, посвященной 65-летию
Гродненского государственного медицинского университета

Гродно, 28–29 сентября 2023 г.

ISBN 978-985-7291-54-0

© Гродненский государственный медицинский университет, 2023
© Оформление. УП «Профессиональные издания», 2023