

Смурага Д.Д., Шушко Т.А.

СВЯЗЫВАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА СИНТЕТИЧЕСКИМИ ОЛИГОПЕПТИДАМИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ

Научные руководители: ассист. Яковлев Ф.Д.,

канд. биол. наук, доц. Рябцева Т.В.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Цитокины – это большая группа белковых соединений с регуляторной активностью, которые участвуют в межклеточной передаче сигналов в ходе иммунного ответа. По механизму действия цитокины делятся на провоспалительные, которые инициируют воспалительный ответ, и противовоспалительные, регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления. Среди провоспалительных цитокинов, по мнению многих ученых, особая роль отводится фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкину-6 (IL-6), интерлейкину-8 (IL-8). ФНО-α является “медиатором воспаления” и участвует в развитии цитокинового шторма. Цитокиновый шторм возникает, когда высвобождается слишком много провоспалительных цитокинов, что дополнительно активирует иммунные клетки, которые начинают выделять еще больше цитокинов. Первоначально обнаруженный как противораковый агент, ФНО-α и члены его семейства в настоящее время считаются важными элементами патогенеза таких заболеваний как рак, некоторые неврологические, сердечно-сосудистые, легочные, аутоиммунные и метаболические заболевания. Можно сделать вывод, что существует необходимость в разработке методов для снижения концентрации цитокинов при их чрезмерной продукции. Для этого могут быть использованы олигопептиды.

Цель: сконструировать олигопептиды, которые являются аналогами полипептидной цепи цитокинсвязывающего домена рецептора ФНО-α (TNFRSF1B) и определить аминокислотную последовательность олигопептида, способного связываться с ФНО-α *in silico* с максимальной энергией связывания.

Материалы и методы. Визуализацию молекулярных комплексов, работу с pdb-файлами и оценку свободной энергии связывания олигопептидов с цитокинами проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDockVina. Для молекулярного докинга использовали pdb-файл 3ALQ. Результаты исследования были обработаны непараметрическими методами статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica10.0. Для представления результатов рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25 %; 75 %).

Результаты и их обсуждение. На основании анализа трехмерной модели комплекса ФНО-α с рецептором TNFRSF1B был выделен участок аминокислотной последовательности, который обеспечивает наиболее тесный контакт между цитокином и рецептором. Выделенная аминокислотная последовательность была разделена на олигопептиды, потенциально способные к взаимодействию с ФНО-α. Для этого было сконструировано и исследовано *in silico* 54 олигопептида (15 ди-, 14 три-, 13 тетра- и 12 пентапептидов).

Максимальный модуль энергии связывания был у пентапептидов. Минимальный модуль энергии связывания демонстрировали дипептиды. Медиана свободной энергии связывания ФНО-α с дипептидами составила [5,6 (5,0; 6,1)] ккал/моль, с трипептидами – [5,9 (5,4; 6,3)] ккал/моль, с тетрапептидами – [6,1 (5,5; 7,0)] ккал/моль, с пентапептидами [6,5 (5,4; 7,1)] ккал/моль.

Выводы. Оценка эффективности связывания олигопептидов с ФНО-α позволила установить особенности взаимодействия олигопептидов с провоспалительными цитокинами и определить наиболее перспективные олигопептиды для дальнейшего исследования. Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val среди всех исследуемых олигопептидов имеет максимальное по модулю значение свободной энергии связывания с ФНО-α [7,2 (7,1; 7,5)] ккал/моль и может быть использован в качестве лиганда для разработки гемосорбентов – изделий медицинского назначения для извлечения ФНО-α из плазмы крови человека.