



## МОДИФИКАЦИЯ ОЛИГОПЕПТИДОВ С ЦЕЛЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-8 В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

© 2020 г. О. В. Грибовская\*.,#, В. П. Мартинович\*, Д. А. Макаревич\*,  
В. П. Голубович\*, Т. В. Рябцева\*\*, В. В. Кирковский\*\*

\*Институт биоорганической химии НАН Беларуси,  
Беларусь, 220141, Минск, ул. Ак. Купревича, 5/2

\*\*Белорусский государственный медицинский университет,  
Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

Поступила в редакцию 21.06.2019 г.

После доработки 02.09.2019 г.

Принята к публикации 24.10.2019 г.

С целью поиска соединений, способных уменьшать концентрацию интерлейкина-8 в плазме крови человека проведено молекулярное моделирование, позволившее выявить ряд пептидных последовательностей. Показано, что замена остатка глутаминовой кислоты в пептидах Glu-His-OMe и Glu-His-Trp-OMe на ее циклическую форму, а также введение остатков DTyr и DAla в последовательность Asp-Tyr-Ala-Pro, приводит к двукратному увеличению способности их связывания интерлейкина-8.

*Ключевые слова:* пептидный синтез, интерлейкин-8, связывание в плазме крови, молекулярный докинг

**DOI:** 10.31857/S0132342320020104

### ВВЕДЕНИЕ

Интерлейкин 8 (IL-8) — альфа-хемокин, продукт многих клеток, включая кератиноциты, фибропласты и макрофаги, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов, кератиноцитов, а также стимулирует освобождение ферментов нейтрофилами [1, 2]. В настоящее время он включается в семейство хемокинов. Основные биологические эффекты хемокинов связаны с их хемотрактантной активностью, особенно это касается IL-8. Так, у больных идиопатическим фиброзом легких была обнаружена повышенная экспрессия mRNA для IL-8, что коррелировало с содержанием IL-8, числом нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости и с тяжестью заболевания. Высокий уровень IL-8 в легких обнаружен при остром воспалении. У больных респираторным дистресс-синдромом содержание IL-8 и количество нейтрофилов коррелировало со смертностью. Хемокины

также являются медиаторами аллергического воспаления. У больных бронхиальной астмой наблюдается повышенная экспрессия IL-8 эпителиальными клетками бронхов [3, 4]. В научной литературе имеется также информация об участии IL-8 в патогенезе сепсиса [5, 6].

Таким образом, поиск способов регулирования концентрации IL-8 в плазме крови является актуальной и перспективной задачей современной медицинской науки. Это подтверждается результатами эффективного применения следующих известных ингибиторов:

1. Репариксин (химическая формула —  $(\alpha R)$ - $\alpha$ -метил-4-(2-метилпропил)- $N$ -(метилсульфонил)-бензенацетамид  $L$ -лизина) является неконкурентным аллостерическим ингибитором активации рецепторов хемокинов CXCR1 и CXCR2 под действием IL-8 ( $IC_{50} = 1$  и 100 нМ соответственно). Он блокирует ряд активностей, связанных с передачей сигналов IL-8, включая рекрутирование лейкоцитов ( $IC_{50} = 1$  нМ) и другие воспалительные реакции [7].

2. NuMax-IL8 — полностью гуманизованное моноклональное антитело, которое связывает и ингибирует IL-8 [8]. Сейчас проходит 1-я фаза клинических испытаний данного препарата.

Сокращения: IL-8 — интерлейкин 8; Вос — *трет*-бутилоксикарбонил; DCC —  $N,N'$ -дициклогексилкарбодиимид; DMF —  $N,N$ -диметилформамид; HOBT —  $N$ -гидроксисбензотриазол; Bzl — бензил; TEA — триэтиламин; Pfp — пентафторфенил; ESI — ионизация распылением в электрическом поле.

# Автор для связи: (тел.: +375-(17)2678263; эл. почта: olymel-nik@yandex.ru).



бежать стадии щелочного гидролиза Glp-His-OMe для отщепления метильной защиты (схема 1).

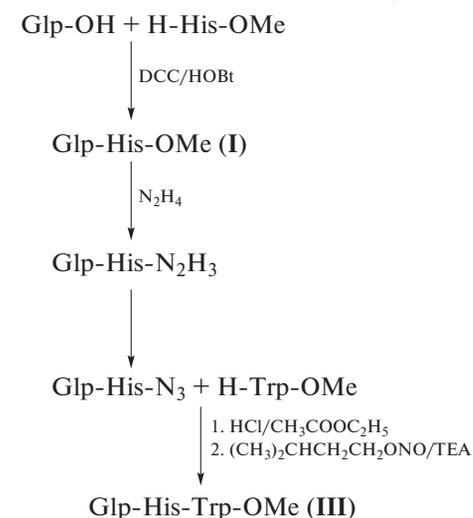


Схема 1. Схема синтеза Glp-His-OMe (I) и Glp-His-Trp-OMe (III).

Вторая стадия синтеза трипептида Glp-His-Trp-OMe – получение гидрозида Glp-His-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub>. Для полного перевода метилового эфира в гидразид использовали пятикратный избыток гидразингидрата, выход продукта практически количественный. Азидную конденсацию Glp-His-N<sub>3</sub> и Trp-OMe проводили в DMF – растворителе, обеспечивающем хорошую растворимость всех компонентов и способствующем протеканию реакции. Для перевода гидрозида в азид использовали изоамилнитрит, необходимую реакцию среды создавали добавлением HCl в этилацетате и триэтиламина. Реакцию проводили при температуре –15...–20°C. Для получения хроматографически однородного пептида (III) проводили очистку путем многократных переосаждений на первом этапе, заключительной стадией являлась колоночная хроматография на силикагеле с использованием в качестве элюэнта смеси хлороформ–метанол 2 : 1.

Тетрапептиды Asp-DТур-Ala-Pro (IX) и Asp-DТур-DAla-Pro (X) синтезировали по схеме 2 + 2 (схема 2).

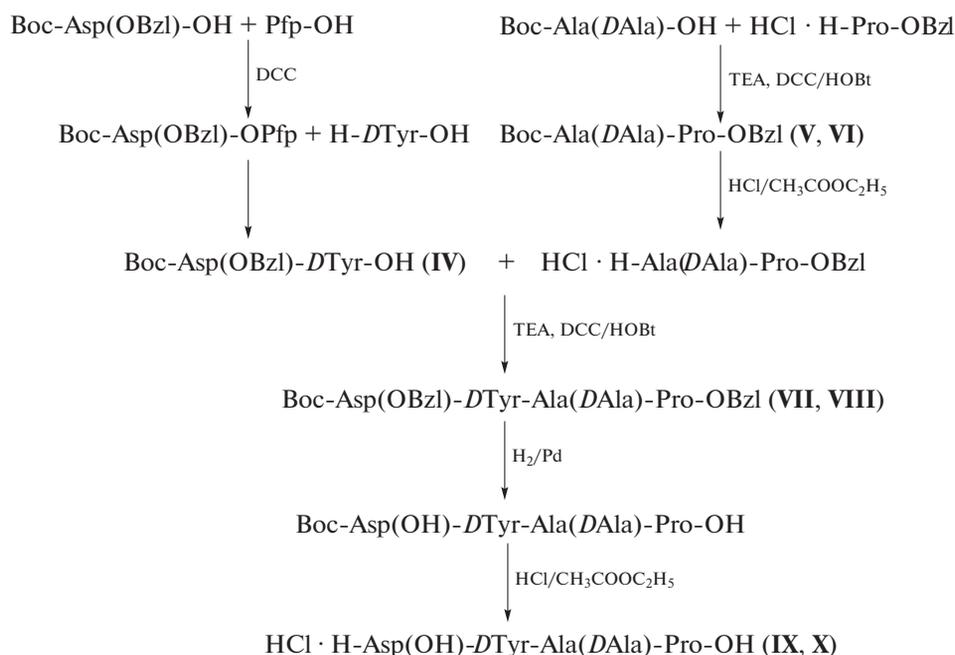


Схема 2. Схема синтеза тетрапептидов Asp-DТур-Ala-Pro (IX) и Asp-DТур-DAla-Pro (X).

Дипептид Boc-Asp(OBzl)-DТур-OH (IV) получали методом активированных эфиров, пентафторфениловый эфир эфира β-бензилового эфира трет-бутилоксикарбонил-аспарагиновой кислоты вводили в реакцию с DТур без выделения. С-Концевой пролин в виде бензилового эфира вводили в синтез с Boc-Ala-OH или Boc-DAla-OH для получения Boc-Ala-Pro-OBzl и Boc-DAla-Pro-OBzl соответственно. В качестве основного кон-

денсировочного агента использовали DCC с добавлением NOBt. Для блокирования α-аминогрупп применяли Boc-защитную группу. Ее отщепление проводили обработкой 4.5 М раствором HCl в этилацетате. Гидрохлориды пептидов после отщепления Boc-защитной группы, которое протекало с выходами, близким к количественным (93–98%), использовали в синтезе после определения их однородности методом тонкослойной

**Таблица 2.** Эффективность связывания IL-8 из плазмы крови экспериментальными олигопептидами *in vitro* (результаты представлены в виде Me (25%о; 75%о))

№ п/п	Олигопептид	Эффективность связывания IL-8, %
1	Glu-His-OMe	12.36 (10.47; 15.38)
2	Glu-His-Trp-OMe	13.25 (8.35; 15.46)
3	pGlu-His-OMe	35.72 (23.11; 37.24)*
4	pGlu-His-Trp-OMe	21.54 (8.33; 48.51)*
5	Asp-Tyr-Ala-Pro	44.41 (32.60; 51.47)
6	Asp-DTyr-Ala-Pro	46.63 (40.12; 50.32)
7	Asp-DTyr-DAla-Pro	84.00 (75.14; 88.11)*

хроматографии. Полной характеристики гидрохлоридов не проводили, так как кислотный гидролиз Вос-группы протекает, как правило, без рацемизации и изменения структуры пептидной цепи [12].  $\beta$ -Бензильные группы аспарагиновой кислоты и С-концевого пролина удаляли гидрированием пептида над катализатором – палладиевой чернью, в растворе уксусной кислоты.

Идентификацию целевых соединений выполняли методом масс-спектрометрии, гомогенность подтверждали хроматографическими методами.

Иммунологическое тестирование пептидов заключалось в исследовании их связывания с IL-8. Оценку связывания пептидов проводили с использованием плазмы крови 5 условно здоровых доноров ( $N = 35$ ) с IL-8 в концентрации  $>300.00$  нмоль/мл. Концентрацию IL-8 определяли методом ИФА с применением иммуноферментного набора Интерлейкин-8-ИФА-Бест (Вектор Бест, Россия). Работу проводили согласно утвержденной для набора инструкции от 30.06.2017. Эффективность олигопептидов оценивали как процент уменьшения концентрации интерлейкина в опытной пробе по сравнению с контролем. Результаты представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что модификация пептидов существенно увеличивает их эффективность связывания IL-8. Замена двух аминокислот в последовательности Asp-Tyr-Ala-Pro на D-форму увеличивает процент связывания в 2 раза. Аналогичный результат наблюдается при замене в пептиде Glu-His-OMe глутаминовой кислоты на ее циклическую форму.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать доказанным связывание синтезированных соединений с IL-8. Мы предполагаем, что на основе исследуемых соединений возможно создание эффективного гемосорбента, способного элиминировать IL-8 при ряде патологических процессов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Синтез пептидов

В работе были использованы аминокислоты, реагенты, растворители (Sigma, США, Fluka, Швейцария, Acros Organics, Бельгия). Процессы синтеза соединений, удаления защитных групп контролировали методом ТСХ на пластинках с закрепленным слоем силикагеля (Sorbfil, Россия) в системах растворителей: хлороформ–метанол–20%-ный аммиак, 60 : 40 : 10 (А); бутанол–уксусная кислота–вода, 40 : 10 : 10 (Б), этилацетат–пиридин–уксусная кислота–вода, 50 : 30 : 30 : 10 (В). Вещества обнаруживали на пластинках с помощью хлор-бензидинового реагента.

Аналитическую ВЭЖХ проводили на хроматографе Agilent 1200 с масс-детектором QQQ (Triple Quadrupole) Agilent 6410, колонка Vydac 201HS52 RP C18 ( $2.1 \times 250$  мм). Использовали градиент концентраций ацетонитрила от 10 до 95% в 8 мМ растворе ацетата аммония. Скорость потока 1 мл/мин.

Масс-спектры с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI-MS) регистрировали на масс-хроматографе Accela-LCQ Fleet (Thermo Scientific, США).

Температуры плавления (некорректируемые) определяли на приборе Кофлера. Удельное вращение соединений измеряли на спектрополяриметре J-20 “Jasco” (Япония). Аминокислотный состав пептидов, гидролизированных 6 М HCl в запаянных ампулах при 110°C в течение 20 ч, проводили на автоматическом аминокислотном анализаторе LMV (Швеция).

**Glp-His-OMe (I).** К охлажденной до 3°C взвеси 0.65 г (5.0 ммоль) пироглутаминовой кислоты в 18.0 мл хлористого метилена прибавляли 0.68 г (5.0 ммоль) NOVt и охлажденный раствор 1.24 г (6.0 ммоль) DCC в 2.5 мл хлористого метилена. После перемешивания в течение 30 мин к реакционной смеси добавляли 1.21 г (5.0 ммоль) His-OMe · 2HCl и прикапывали 1.38 мл (10.0 ммоль) TEA, продолжали перемешивание при 4–8°C в течение 1 и 15 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали хлористым метиленом ( $2 \times 3.0$  мл), затем метанолом ( $5 \times 3.0$  мл). Метанольный фильтрат упаривали, твердый остаток переносили на фильтр и промывали хлороформом ( $5 \times 3.0$  мл), смесью эфир–метанол, 3 : 1 ( $4 \times 3.0$  мл). Сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход Glp-His-OMe – 0.91г (65%) с т. пл. 193–195°C,  $[\alpha]_D^{20} - 20^\circ$  ( $c$  1, MeOH),  $R_f$  0.45 (А), 0.62 (В). Данные аминокислотного анализа: Glu 1.02 (1), His 0.97 (1).

**Glp-His-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub> (II).** К раствору 0.84 г (3.0 ммоль) соединения (I) в 6.0 мл этанола, охлажденному до 3–5°C, прибавляли по каплям при перемешивании 0.73 мл (15.0 ммоль) гидразингидрата. Реак-

ционную смесь перемешивали 2 ч при охлаждении и оставили на 15 ч в холодильнике при 5°C. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали его изопропанолом, метанолом, эфиром. Получили 0.75 г (89%) GIp-His-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub> с т. пл. 241–244°C,  $[\alpha]_D^{20} - 15^\circ$  (с 1, вода),  $R_f$  0.14 (A), 0.28 (B).

**GIp-His-Trp-OMe (III).** К взвеси 0.56 г (2.0 ммоль) GIp-His-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub> в 15.0 мл DMF, охлажденной до –20°C, прибавляли по каплям 3.0 мл (12.0 ммоль) 4 М HCl в этилацетате при интенсивном перемешивании, при этом происходило растворение взвеси, затем 0.38 мл (2.8 ммоль) изоамиленитрита. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при –15...–20°C, затем прибавляли 1.66 мл (14.0 ммоль) TEA и 0.94 г (2.0 ммоль) H-Trp-OMe · HCl, следя за температурными границами. Реакционную смесь перемешивали при –10...–15°C 1 ч и 1 ч при –5°C. Осадок соли триэтиламина отделяли фильтрованием, к фильтрату прибавляли 55.0 мл эфира до полного осаждения продукта реакции. Выпавший осадок промывали эфиром, затем пересаждали из метанола эфиром и сушили в вакууме. Высушенный трипептид с примесями растворяли в 1.5 мл метанола и наносили на колонку с силикагелем Merk 40–60 mesh. В качестве элюента использовали смесь хлороформ–метанол, 2 : 1. Фракции, содержащие трипептид, объединяли, упаривали, пересаждали из метанола эфиром и сушили до постоянного веса. Выход GIp-His-Trp-OMe 0.57 г (59%), т. пл. 241–244°C,  $[\alpha]_D^{20} - 20^\circ$  (с 1, вода),  $R_f$  0.34 (A), 0.48 (B). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 485.2  $[M + H]^+$ . Данные аминокислотного анализа: Glu 1.01 (1), His 0.98 (1), Trp не определяли.

**Вос-Asp(OBzl)-DTyr-OH (IV).** К раствору 1.61 г (5.0 ммоль) Вос-Asp(OBzl)-OH в 7.0 мл диоксана прибавляли 1.01 г (5.5 ммоль) пентафторфенола. После охлаждения до 0°C в реакционный сосуд прибавляли 1.23 г (6.0 ммоль) DCC. Перемешивали 1 ч при охлаждении и 2 ч при комнатной температуре. После окончания реакции осадок дициклогексимочевины отфильтровали, а полученный раствор пентафторфенилового эфира β-бензилового эфира *трет*-бутилоксикарбониласпарагиновой кислоты добавляли к 6.0 мл охлажденного водного раствора, содержащего 0.72 г (4.0 ммоль) *D*-тирозина и 1.0 мл 1 М NaOH. После окончания реакции (12 ч) диоксан упаривали, реакционную смесь нейтрализовали до pH 4–5 9% лимонной кислотой. Продукт экстрагировали этилацетатом трижды по 5.0 мл. Этилацетатный раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После сушки этилацетат упаривали, а к маслообразному остатку добавляли 10.0 мл петролейного эфира. После сушки в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> получили 1.51 г (78%) кристаллического соединения (IV) с т. пл. 135–138°C,  $R_f$  0.86 (B), 0.79 (B).

**Вос-Ala-Pro-OBzl (V).** К раствору 1.21 г (5.0 ммоль) хлоргидрата бензилового эфира пролина в 5.5 мл DMF прибавляли 0.73 мл (6.0 ммоль) TEA. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли 0.94 г (5.0 ммоль) Вос-Ala-OH. После охлаждения до 0°C в реакционный сосуд прибавляли последовательно 0.70 г (5.2 ммоль) HOBT и 1.23 г (6.0 ммоль) DCC. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 4 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 1.0 мл DMF. В фильтрат добавляли 15.0 мл этилацетата, и полученный раствор промывали 9% раствором лимонной кислоты, 5% раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором NaCl, водой, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После сушки этилацетат упаривали, а образовавшийся маслообразный остаток дважды пересаждали из эфира метанолом и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. После сушки в эксикаторе получили 1.58 г (84%) маслообразного соединения (V).  $R_f$  0.93 (A), 0.74 (B). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 276.93  $[M - 100]^+$ , 377.4  $[M + H]^+$ , 399.0  $[M + Na]^+$ .

**Вос-DAla-Pro-OBzl (VI).** К раствору 1.21 г (5.0 ммоль) хлоргидрата бензилового эфира пролина в 5.5 мл DMF прибавляли 0.73 мл (6.0 ммоль) TEA. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли 0.94 г (5.0 ммоль) Вос-DAla-OH. После охлаждения до 0°C в реакционный сосуд прибавляли последовательно 0.70 г (5.2 ммоль) HOBT и 1.23 г (6.0 ммоль) DCC. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 4 ч при комнатной температуре. Очистку и выделение дипептида (VI) проводили аналогично описанному для соединения (V). Выход маслообразного продукта составил 1.45 г (77%).  $R_f$  0.94 (A), 0.70 (B). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 276.93  $[M - 100]^+$ , 377.40  $[M + H]^+$ , 399.00  $[M + Na]^+$ .

**Вос-Asp(OBzl)-DTyr-Ala-Pro-OBzl (VII).** К раствору 0.34 г (1.1 ммоль) хлоргидрата бензилового эфира аланилпролина (получен обработкой соединения (V) 4.5 М HCl в этилацетате) в 3.0 мл DMF добавляли 0.19 мл (1.4 ммоль) TEA, перемешивали в течение 20 мин и вносили 0.55 г (1.1 ммоль) соединения (IV). Охладив реакционную колбу до 0°C, в реакционный сосуд добавляли последовательно 0.13 г (1.1 ммоль) HOBT и 0.29 г (1.4 ммоль) DCC. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 10 ч при комнатной температуре. Очистку и выделение тетрапептида (VII) проводили как описано для соединения (V). Выход продукта составил 0.61 г (74%), т. пл. 86–89°C,  $R_f$  0.93 (A), 0.74 (B). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 643.68  $[M - 100]^+$ , 743.08  $[M - H]^+$ , 767.04  $[M + Na]^+$ .

**Вос-Asp(OBzl)-DTyr-DAla-Pro-OBzl (VIII).** К раствору 0.45 г (1.4 ммоль) хлоргидрата бензилового эфира *D*-аланил-пролина (получен обработкой соединения (VI) 4.5 М HCl в этилацетате) в

3.5 мл DMF добавляли 0.23 мл (1.7 ммоль) TEA, перемешивали в течение 20 мин и внесли 0.68 г (1.4 ммоль) соединения (IV). Охладив реакционную колбу до 0°C, в реакционный сосуд вносили последовательно 0.20 г (1.5 ммоль) HOBT и 0.35 г (1.7 ммоль) DCC. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C и 4 ч при комнатной температуре. Очистку и выделение тетрапептида (VIII) проводили как описано для соединения (V). Выход продукта составил 0.78 г (75%) с т. пл. 90–92°C,  $R_f$  0.93 (A), 0.74 (B). Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 643.68  $[M - 100]^+$ , 743.08  $[M - H]^+$ , 767.04  $[M + Na]^+$ .

**HCl · H-Asp-DTyr-Ala-Pro-OH (IX).** Через раствор 0.22 г (0.3 ммоль) соединения (VII) в смеси 1.0 мл уксусной кислоты и 2.0 мл метанола пропускали в течение 2 ч ток водорода в присутствии катализатора – 2.5 мг палладиевой черни – при постоянном перемешивании. После деблокирования пептида (контроль ТСХ) катализатор отделяли фильтрованием, фильтрат упаривали, а к остатку добавляли 1.0 мл этилацетата и 1.7 мл 4.5 М раствора HCl в этилацетате. Перемешивали взвесь в течение 45 мин, растворитель упаривали, а остаток промывали этилацетатом, эфиром, сушили в эксикаторе над NaOH. Выход соединения (IX) составил 0.14 г (94%),  $R_f$  0.90 (A), 0.82 (B). По данным ВЭЖХ содержание целевого пептида (IX) – 96%. Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 465.16  $[M + H]^+$ , 463.35  $[M - H]^+$ , 929.54  $[2M]^+$ , 950.00  $[2M - H + Na]^+$ . Данные аминокислотного анализа: Asp 1.06 (1), Ala 1.00 (1), DTyr 0.94 (1), Pro 1.02(1).

**HCl · H-Asp-DTyr-DAla-Pro-OH (X).** Получали аналогично соединению (IX). Выход тетрапептида (X) составил 0.16 г (82.5%) в перерасчете на 0.23 г (0.4 ммоль) исходного соединения (VIII),  $R_f$  0.60 (A), 0.86 (B). По данным ВЭЖХ содержание целевого пептида (X) – 98%. Масс-спектр ESI,  $m/z$ : 465.16  $[M + H]^+$ , 463.35  $[M - H]^+$ , 501.35  $[M + HCl]^+$ , 929.54  $[2M]^+$ , 950.00  $[2M - H + Na]^+$ . Данные аминокислотного анализа: Asp 1.04 (1), DAla 1.02 (1), DTyr 0.96 (1), Pro 0.98 (1).

### Молекулярное моделирование

Построение пептидной последовательности экспериментальных пептидов в PDB-формате проводили в программе PyMol. Визуализацию комплекса лиганд-рецептор – в программе Chimera. Молекулярный докинг осуществляли в программе Chimera с помощью программного обеспечения AutodockVina. Для решения задач докинга использовали модели белковых молекул, находящиеся в базе данных NCBI [13]. Для изучения и анализа использовали следующие структуры: 1ILQ (комплекс IL-8 с цитокинесвязывающей областью CXCR-1), 1IKL (мономерная форма IL-8) и 1IL8 (димерная форма IL-8).

### Иммуноферментный анализ

Поскольку концентрация IL-8 в плазме крови практически здоровых доноров низкая, проводили предварительную активацию продукции IL-8 нейтрофилами крови человека. Для этого к 2.0 мл цельной крови человека добавляли 1.0 мл дрожжевого экстракта (гликопротеин клеточной стенки пекарских дрожжей), инкубировали в течение 90 мин при 37°C, затем центрифугировали, отбирали надосадок, содержащий плазму крови с высокой концентрацией IL-8, и замораживали для дальнейших исследований. Для определения эффективности олигопептидов размораживали заготовленную заранее фракцию, содержащую плазму крови человека с IL-8 в концентрации >300.00 нмоль/мл. Затем в опытной пробе к 100 мкл фракции добавляли 100 мкл раствора олигопептида (1.0 мг/мл), в контрольной – к 100 мкл фракции добавляли 100 мкл 0.9% раствора NaCl. Инкубировали 1 ч при 37°C и 18 ч при 20°C (для достижения термодинамического равновесия). Изменение концентрации IL-8 оценивали методом ИФА до и после контакта надосадочной фракции с исследуемыми пептидами на спектрофотометре Bio-rad T100 Termal (США). Статистическую обработку и построение графиков проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Graph PadPrism 6. Разницу считали статистически достоверной при  $p < 0.05$ . Все данные представлены медианой (25–75 квартили).

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы при работе с людьми были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием животных в качестве объектов исследований.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pease J.E., Sabroe I. // Am. J. Respir. Med. 2002. V. 1. P. 19–25.
2. Caroline A.H., Baker J.B. // Cancer Investigation. 1993. V. 6. P. 743–750.
3. Baggolini M., Clark-Lewis I. // FEBS Letter. 1992. V. 307. P. 97–101.
4. Baggolini M. // J. Intern. Med. 2001. V. 250. P. 91–104.
5. Fujishima S., Sasaki J., Shinozawa Y., Takuma K., Kimura H., Suzuki M., Kanazawa M., Hori Sh., Aikawa N. // Intensive Care Med. 1996. V. 22. P. 1169–1175.
6. Charalampos P., Jean-Louis V. // Critical Care. 2010. V. 14. P. 1–18.

7. Bertini R., Allegretti M., Bizzarri C., Moriconi A., Locati M., Zampella G., Cervellera M.N., Di Cioccio V., Cesita M.C., Galliera E., Martinez F.O., Di Bitondo R., Troiani G., Sabbatini V., D'Anniballe G., Anacardio R., Cutrin J.C., Cavalieri B., Mainiero F., Strippoli R., Villa P., Di Girolamo M., Martin F., Gentile M., Santoni A., Corda D., Poli G., Mantovani A., Ghezzi P., Colotta F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 32. P. 11791–11796.
8. Collins J. M., Heery C.R., Donahue R.N., Palena C., Madan R.A., Strauss J., Gatti-Mays M.E., Schlom J., Gulley J.L., Bilusic M. // J. Clinical Oncology. Supp. 2018. V. 36. P. 3091.
9. Tekamp-Olson P., Mullenbach G., Wernette-Hammond M.E. Патент US, no. 6436390B1, 2002.
10. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки: Пер. с нем. М.: Мир, 1985. 456 с. [Jakubke H.-D., Jeschkeit H. Aminosäuren Peptide Protein. Berlin: Academie, 1982].
11. Гершкович А.А., Кибурев В.К. Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев: Наукова думка, 1987. 264 с.
12. Крит Н.А., Филатова Н.П., Ковальчук О.В., Бесчастная Н.В. // Биоорг. химия. 1981. Т. 7. С. 965–970. [Krit N.A., Filatova M.P., Kovalchuk O.V. Beschastnaya N.V. // Russ. J. of Bioorganic Chem. 1981. V. 7. P. 965–970.]
13. Sotriuffer C.A., Flader W., Winger R.H. Rode B.M., Liedl K.R., Varga J.M. // Methods. 2000. V. 20. P. 280–291.

## Modification of Oligopeptides in Order to Increase the Effectiveness of Their Interaction with Interleukin-8 in Human Blood Plasma

O. V. Gribovskaya\*., V. P. Martinovich\*, D. A. Makarevich\*, V. P. Golubovich\*, T. V. Ryabtseva\*\*, and V. V. Kirkovskiy\*\*

<sup>#</sup>Phone: +375-(17) 2678263; e-mail: olymelnik@yandex.ru

\*Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, ul. Ak. Kuprevicha 5/2, Minsk, 220141 Belarus

\*\*Belarusian State Medical University, prosp. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116 Belarus

In order to search for compounds capable of reducing the concentration of interleukin-8 in human blood plasma, molecular modeling was carried out, which made it possible to identify a number of peptide sequences. It is shown that the replacement of the glutamic acid residue in the compounds Glu-His-OMe and Glu-His-Trp-OMe by its cyclic form, as well as the introduction of the residues *DTyr* and *DAla* into the sequence Asp-Tyr-Ala-Pro, leads to double the ability to bind interleukin-8.

*Keywords: peptide synthesis, interleukin-8, plasma binding, molecular docking*