

DOI 10.18699/vjgb-24-38

Компьютерное моделирование особенностей взаимодействий IL-1 с его рецепторами при шизофрении

Н.Ю. Часовских , А.А. Бобрышева, Е.Е. Чижик 

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
 nch03@mail.ru

Аннотация. Одной из основных теорий развития шизофрении является генетическая, свидетельствующая о вовлечении наследственных факторов в различные процессы, в том числе воспаление. Показано, что воспалительные реакции, протекающие в микроглии, могут влиять на развитие заболевания. Также установлено, что генетически обусловленные изменения IL-1 могут способствовать шизофрении, подтверждая роль кластера генов IL-1 в восприимчивости к болезням. Целью работы была компьютерная оценка структурных взаимодействий белков IL-1 с их рецепторами при шизофрении. Использовалась база данных DisGeNET, позволяющая оценить достоверность выявленных полиморфизмов IL-1. Проведен поиск полиморфизмов с помощью NCBI PubMed. Сервис NCBI Protein использовался для поиска и анализа положения на хромосоме найденных полиморфизмов. Из базы данных Protein Data Bank были извлечены структуры для проведения моделирования. Моделирование белков выполнялось с помощью сервера SWISS-MODEL, а моделирование белковых взаимодействий – с помощью PRISM. В настоящем исследовании впервые проведено прогнозирование взаимодействий белков IL-1 α , IL-1 β и IL-1RA с учетом наличия в последовательности соответствующих генов однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с шизофренией. Показано, что наличие ассоциированного с шизофренией полиморфизма rs315952 гена белка IL-1RA может привести к ослаблению связи IL-1RA с рецепторами и, предположительно, к запуску сигнального пути IL-1 путем разрыва либо ослабления связи IL-1RA с рецепторами и связыванием IL-1 с ними, что, возможно, вызовет изменение иммунного ответа. Полученные данные вносят теоретический вклад в развитие представлений о молекулярных механизмах влияния наследственных факторов шизофрении на взаимодействия белков семейства IL-1, играющих важную роль в процессах иммунной системы.

Ключевые слова: IL-1; шизофрения; моделирование; SNP; однонуклеотидные полиморфизмы; PRISM.

Для цитирования: Часовских Н.Ю., Бобрышева А.А., Чижик Е.Е. Компьютерное моделирование особенностей взаимодействий IL-1 с его рецепторами при шизофрении. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024; 28(3):332-341. DOI 10.18699/vjgb-24-38

Computer modeling of the peculiarities in the interaction of IL-1 with its receptors in schizophrenia

N.Yu. Chasovskikh , A.A. Bobrysheva, E.E. Chizhik 

Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia
 nch03@mail.ru

Abstract. One of the primary theories regarding the development of schizophrenia revolves around genetics, indicating the involvement of hereditary factors in various processes, including inflammation. Research has demonstrated that inflammatory reactions occurring in microglia can impact the progression of the disease. It has also been established that genetically determined changes in IL-1 can contribute to schizophrenia, thereby confirming the role of the IL-1 gene cluster in disease susceptibility. The aim of this study is a computer-based assessment of the structural interactions of IL-1 proteins with their receptors in schizophrenia. The study utilized the DisGeNET database, enabling the assessment of the reliability of identified IL-1 polymorphisms. Polymorphisms were also sought using NCBI PubMed. The NCBI Protein service was employed to search for and analyze the position of the identified polymorphisms on the chromosome. Structures for modeling were extracted from the Protein Data Bank database. Protein modeling was conducted using the SWISS-MODEL server, and protein interaction modeling was performed using PRISM. Notably, this study represents the first prediction of the interactions of IL-1 α , IL-1 β , and IL-1RA proteins, taking into account the presence of single-nucleotide polymorphisms associated with schizophrenia in the sequence of the corresponding genes. The results indicate that the presence of SNP rs315952 in the IL-1RA protein gene, associated with schizophrenia, may lead to a weakening of the IL-1RA binding to receptors, potentially triggering the initiation of the IL-1 signaling pathway by disrupting or weakening the IL-1RA binding to receptors and facilitating the binding of IL-1 to them. Such alterations could potentially lead to a change in the

immune response. The data obtained contribute theoretically to the development of ideas about the molecular mechanisms through which hereditary factors in schizophrenia influence the interactions of proteins of the IL-1 family, which play an important role in the processes of the immune system.

Key words: IL-1; schizophrenia; molecular modeling; SNP; single-nucleotide polymorphisms; PRISM.

For citation: Chasovskikh N.Yu., Bobrysheva A.A., Chizhik E.E. Computer modeling of the peculiarities in the interaction of IL-1 with its receptors in schizophrenia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(3):332-341. DOI 10.18699/vjgb-24-38

Введение

Актуальной проблемой современной медико-биологической науки является исследование причин мультифакториальных заболеваний, которые имеют сложный характер наследования и связаны с действием многих генов (англ. factor – ген) (Бочков, 2011). При изучении таких заболеваний особое внимание уделяют их возможным ассоциациям с однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP), а также участию соответствующих генов в реализации молекулярных механизмов патологий.

В настоящее время большую актуальность приобретает исследование механизмов развития такого распространенного заболевания, как шизофрения. Данное заболевание имеет несколько концепций этиопатогенеза, одна из основных теорий – генетическая. В частности, она свидетельствует о вовлечении генетических факторов шизофрении в различные процессы функционирования организма, в том числе в воспалительные. Активация системы воспалительного ответа, связанная с патофизиологией шизофрении, была показана во многих работах (Xu, He, 2010; Sommer et al., 2015; Kapelski et al., 2016; Miyaoka et al., 2017; Müller, 2019). Исследования модели шизофрении на мышах и приматах свидетельствуют о том, что воспалительные реакции, возникающие во время беременности, могут влиять на развитие мозга и вносить вклад в этиологию данного заболевания (Frodal, Amico, 2014). Показано, что клетки микроглии активируются при шизофрении и играют важную роль в воспалительных процессах (Müller, 2019). Также обнаружено, что нестероидное противовоспалительное средство «Целекоксиб» оказывает терапевтическое действие на пациентов с шизофренией. С учетом вышеприведенных фактов в настоящее время иммуномодуляция широко обсуждается как потенциальный подход к лечению данного заболевания (Müller, 2019).

Описание клинических случаев пациентов с трансплантацией костного мозга демонстрирует воспалительную природу шизофрении. Так, Т. Миаока с коллегами (Miyaoka et al., 2017) представили случай 24-летнего мужчины с устойчивой к лечению шизофренией, перенесшего трансплантацию костного мозга для лечения острого миелоидного лейкоза. После операции он показал значительное уменьшение симптомов шизофрении без применения нейролептиков. В работе (Sommer et al., 2015) описан обратный случай, когда причиной заболевания стала передача шизофрении от сиблинга. На данный момент механизм изменений, которые вносит трансплантация костного мозга от здорового человека в развитие шизофрении, не изучен, но показано, что при этом нормализуются изменения микроглии, которые являются значимыми

для данного заболевания (Miyaoka et al., 2017). Хотя по рассмотрению единичных случаев нельзя однозначно подтвердить иммунный патогенез шизофрении, участие иммунной системы может быть одним из ключевых факторов в развитии данного заболевания (Sommer et al., 2015).

Генетически обусловленные изменения регуляции метаболизма IL-1, одного из важнейших элементов иммунного ответа, могут способствовать шизофрении, подтверждая роль кластера генов IL-1 в восприимчивости к болезням (Zanardini et al., 2003). Провоспалительные цитокины могут модифицировать метаболизм нейротрансмиттеров, влиять на развитие нервной системы. IL-1 участвует как в острой, так и в хронической нейродегенерации, поэтому цитокины, индуцированные запуском сигнального пути IL-1, могут иметь первостепенное значение как при остром заболевании, так и на тех стадиях развития мозга, которые влияют на чувствительность человека к факторам шизофрении в более позднем возрасте (Katila et al., 1999).

Накопленные к настоящему времени данные предоставляют возможность для более детального изучения влияния отдельных генов цитокинов, и в частности IL-1, на механизм развития шизофрении. Биоинформационные методы позволяют исследовать изменения последовательности генов, ассоциированных с данным заболеванием, и оценить свойства соответствующих молекул белка, их участие в интерлейкин-рецепторных взаимодействиях, влияющих на реализацию провоспалительного эффекта IL-1. Последнее способствует расширению теоретических знаний и выявлению подходов для дальнейших исследований возможных механизмов участия иммунной системы в развитии шизофрении.

Целью работы является компьютерная оценка взаимодействий белков IL-1 с их рецепторами при шизофрении.

Материалы и методы

Оценка генетических факторов шизофрении проводилась с помощью платформы DisGeNET, содержащей одну из крупнейших общедоступных коллекций генов и вариантов, связанных с заболеваниями человека (Piñero et al., 2020). Поиск SNP и белков, относящихся к семейству IL-1, осуществлялся с помощью сервиса NCBI (National Center for Biotechnology Information) PubMed и базы данных Protein (Sayers et al., 2021).

Для анализа доказательности полученных данных на сервисе DisGeNET была использована оценка найденных полиморфизмов Evidence Index (индекс доказательности). EI = 1 указывает на то, что все публикации поддерживают GDA (Gene-Disease Associations) или VDA (Variant-Disease Associations). Значение EI < 1 говорит об отсутствии связи между геном/вариантами и заболеванием (Piñero et al., 2020).

После отбора полиморфизмов генов белков, относящихся к семейству IL-1, анализировалось их положение на хромосоме при помощи функционала ресурса NCBI (Sherry et al., 2001). Для моделирования белка, соответствующего гену с полиморфизмом, обязательным условием было нахождение его в кодирующей области.

Последовательность аминокислот для моделирования белков была взята с ресурса NCBI из базы данных Protein (Sayers et al., 2021). Затем вручную производилась замена аминокислоты в последовательности в соответствии с положением полиморфизма. Моделирование белков по полученным последовательностям проведено с помощью сервера моделирования белковой структуры SWISS-MODEL (Waterhouse et al., 2018).

Из базы данных PDB (Protein Data Bank), которая содержит в себе известные пространственные структуры белков, был извлечен комплекс IL-1R1+IL-1RAP+IL-1 β . В последующем IL-1 β из этой структуры был удален, так как анализировался комплекс рецепторов без интерлейкина.

Полученные комплексы рецепторов импортировались в PRISM (Protein Interactions by Structural Matching) (Baspinar et al., 2014), где их поверхности структурно сравнивались с интерфейсами шаблона, т.е. с уже известными областями связывания. Интерфейсом (областью связывания) называется пара множеств аминокислотных остатков $\{(A_1, \dots, A_N), (B_1, \dots, B_M)\}$, если для любого аминокислотного остатка A_i из белка A найдется по крайней мере один аминокислотный остаток B_j из белка B, такой, что расстояние между данными остатками не превосходит некоторого порога (как правило, величина порога варьирует от 6 до 12 Å) (Хадарович и др., 2020). В области связывания располагаются горячие точки – аминокислотные остатки, вносящие наибольший вклад в энергию связывания (Tuncbag et al., 2012).

PRISM представляет собой алгоритм прогнозирования и моделирования белковых взаимодействий путем структурного сопоставления и включает в себя четыре основных этапа: извлечение поверхности белка-мишени; оценку структурного сходства поверхности белка-мишени с партнерами интерфейса шаблона; наложение участков поверхности белка, аналогичных интерфейсу шаблона, на этот шаблон; гибкое уточнение полученных комплексов и расчет энергии (Aytuna et al., 2005; Tuncbag et al., 2011).

В результате моделирования взаимодействия молекул сервис PRISM предоставляет интерфейс, используемый для прогноза, структуру комплекса, а также показатель энергии. Последний отражает энергию связей, которая равна минимальной работе, необходимой для разделения системы на составляющие ее частицы. Она характеризует стабильность системы и всегда имеет отрицательное значение. Стабильнее считается та система, которая имеет наименьший показатель энергии связи (Acuner Ozbabacan et al., 2014).

Для определения энергетически благоприятных прогнозов использовалось значение порога энергии –10 кДж/моль. Конформационно выгодными по экспериментальным данным и IS-оценке (оценка схожести интерфейсов) считались взаимодействия с энергией выхода

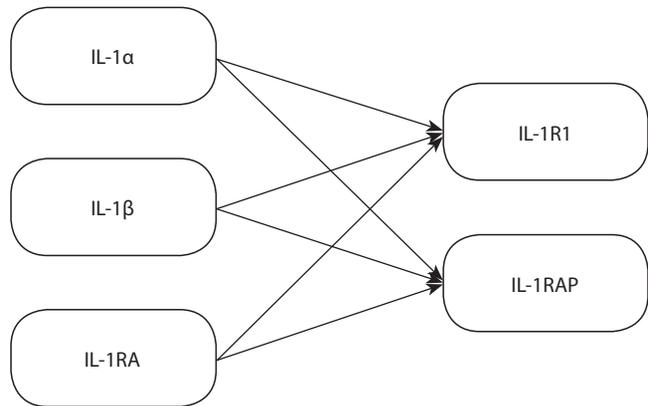


Рис. 1. Молекулы IL-1 и их взаимодействие с рецепторами клетки, по данным (Acuner Ozbabacan et al., 2014; Dinarello, 2018).

менее –10 кДж/моль (Gao, Skolnick, 2011; Kuzu et al., 2013). IS-оценка служит метрикой для оценки прогнозов белок-белкового взаимодействия и учитывает не только геометрические расстояния, но и сохранение межфазных контактов. Для алгоритма PRISM $IS > 0.12$; данное значение свидетельствует, что прогнозируемая модель является приемлемой (Gao, Skolnick, 2011).

Для визуализации локализации аминокислотной замены и взаимодействий IL-1 с рецепторами в полученных белковых комплексах использовалась программа YASARA (Krieger, Vriend, 2014).

Результаты

Выявление молекул, иницирующих сигнальный путь IL-1

Исследовались структуры белков IL-1 α , IL-1 β и IL-1RA, непосредственно относящиеся к инициации пути IL-1 (Dinarello, 1994). Известно, что данные белки взаимодействуют со специфическими рецепторами – IL-1R1 и IL-1RAP (Acuner Ozbabacan et al., 2014). На следующих этапах оценивалось наличие полиморфизмов в генах белков IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-1R1, IL-1RAP и проводилось моделирование взаимодействий по следующей схеме (рис. 1).

Поиск однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-1, ассоциированных с шизофренией

Поиск в каталоге DisGeNET выявил четыре однонуклеотидных полиморфизма генов, иницирующих путь IL-1, которые ассоциированы с шизофренией.

Для белка IL-1 α было найдено два SNP: rs113129609 и rs1800587. У первого SNP индекс доказательности равнялся 1, однако анализ текста соответствующей статьи не подтвердил наличия данного полиморфизма. У SNP rs1800587 индекс EI был менее 0.001, что говорит об отсутствии доказательности. Для белка IL-1 β обнаружен полиморфизм rs16944, индекс доказательности которого равен 1. Связь этого SNP с шизофренией подтверждается несколькими исследованиями (Shirts et al., 2006; Xu, He, 2010; Fatjó-Vilas et al., 2012), и полиморфизм был включен в список SNP для дальнейшего исследования. Для белка

Таблица 1. Анализ локализации и замены изменения аминокислоты в последовательности

Полиморфизм	Наименование гена	Литературный источник	Тип замены аминокислоты	Локализация полиморфизма
rs16944	<i>IL-1B</i>	Papiol et al., 2007; Xu, He, 2010	Отсутствует информация о замене аминокислоты	Полиморфизм находится вне кодирующей зоны белка
rs1794068	<i>IL-1RA</i>	Ben Nejma et al., 2013		Интрон
rs1143627	<i>IL-1B</i>	Hudson, Miller, 2018		Интрон
rs1143623	<i>IL-1B</i>	Kapelski et al., 2015		Полиморфизм находится вне кодирующей зоны белка
rs4848306	<i>IL-1B</i>	Yoshida et al., 2012; Kapelski et al., 2015	Нет информации	Нет информации
rs4251961	<i>IL-1RA</i>	Kapelski et al., 2015	Отсутствует информация о замене аминокислоты	Полиморфизм находится вне кодирующей зоны белка
rs9005	<i>IL-1RA</i>	Kapelski et al., 2016		Нет информации
rs1143633	<i>IL-1B</i>	Sasayama et al., 2011		Интрон
rs11677416	<i>IL-1A</i>	McClay et al., 2011	Нет информации	Нет информации
rs315952	<i>IL-1RA</i>	Kapelski et al., 2016	Серин заменяется на аргинин	Положение 130
rs419598	<i>IL-1RA</i>	Kapelski et al., 2016	Синонимичный вариант, замена тимина на цитозин (Т>С), не приводит к изменению аминокислоты аланина	Положение 57
rs1143634	<i>IL-1B</i>	Xu, He, 2010	Изменение не приводит к замене аминокислоты фенилаланина	Положение 27

IL-1RA установлен полиморфизм rs1794068, у которого E1 был меньше 0.001. Из-за отсутствия доказательности дальше с этим SNP работа не велась.

Поиск по статьям PubMed позволил проанализировать 39 публикаций. Из данных статей были взяты полиморфизмы, представленные в табл. 1.

Анализ локализации однонуклеотидных полиморфизмов генов, иницирующих сигнальный путь IL-1

На этом этапе для каждого полиморфизма проводился анализ локализации и информации о замене аминокислоты в последовательности с использованием ресурса dbSNP (Sherry et al., 2001) (см. табл. 1). Согласно выполненному анализу, для дальнейшего моделирования подходит полиморфизм IL-1RA rs315952, поскольку при его наличии происходит замена серина на аргинин.

Моделирование белков, иницирующих сигнальный путь IL-1

Полиморфизм rs315952 находится в аминокислотной последовательности *IL-1RA*, поэтому данный белок был использован для моделирования. Исходная последовательность была извлечена из базы данных последовательностей аминокислот Protein NCBI: >NP_776214.1 interleukin-1 receptor antagonist protein isoform 1 precursor [Homo sapiens].

На сервисе SWISS-MODEL были смоделированы трехмерные структуры белка IL-1RA как с полиморфизмом, так и без него. Полученные модели молекул представляли собой файлы с расширением .pdb.

Поскольку IL-1RA взаимодействует с IL-1R1, IL-1RAP и с комплексом IL-1R1+IL-1RAP (см. рис. 1), для моделирования и анализа этих взаимодействий необходимы трехмерные структуры соответствующих белков. На сервисе PDB была взята структура сигнального комплекса IL-1 β , в которую входят следующие молекулы и цепи: IL-1 β (цепи A, D), IL-1R1 (цепи B, E), IL-1RAP (цепи C, F). С помощью программы PyMol получены комплекс IL-1R1+IL-1RAP, молекулы IL-1RAP и IL-1R1.

Моделирование взаимодействий белков, иницирующих сигнальный путь IL-1

Моделирование взаимодействия отобранных структур проводилось по схеме, представленной ниже (рис. 2). Поочередно моделировались взаимодействия эталонного (не содержащего в себе полиморфизм) IL-1RA с рецепторами IL-1R1, IL-1RAP и комплексом рецепторов IL-1R1+IL-1RAP. Далее аналогично моделировались взаимодействия IL-1RA rs315952.

Моделирование взаимодействий IL-1RA с IL-1R1

Моделирование взаимодействия эталонного IL-1RA с IL-1R1. В полученных моделях минимальные показатели энергии были продемонстрированы при взаимодействии, протекающем по шаблону 1itbAB. Оно характеризуется наиболее вероятное взаимодействие, при котором структура максимально стабильна (табл. 2).

Поскольку при наличии полиморфизма rs315952 происходит замена серина на аргинин в положении 130 (см. табл. 1), необходимо оценить взаимодействие в данной точке в норме и при наличии полиморфизма. Согласно

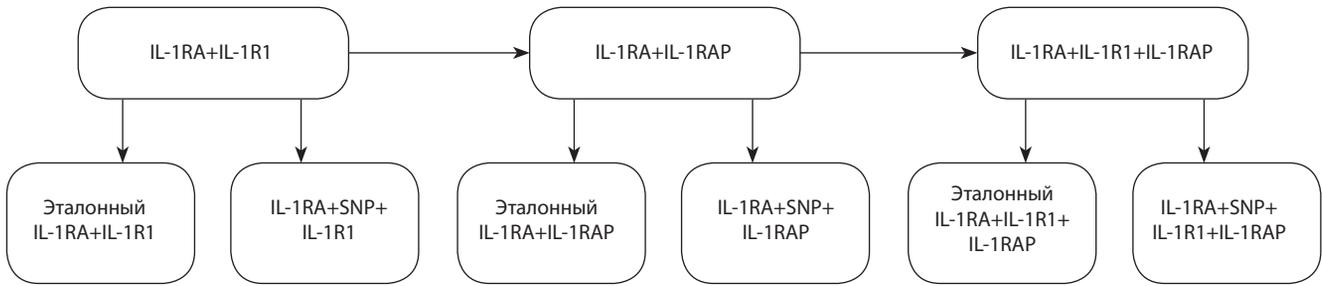


Рис. 2. Схема этапов моделирования взаимодействий белков.

Таблица 2. Интерфейсы (области связывания) и энергии взаимодействий эталонного IL-1RA с IL-1R1

Область связывания	Расшифровка наименования области связывания	Энергия, кДж/моль
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-29.35
3kxyGH	Взаимодействие цепей G (белок С синтеза экзофермента S) и H (белок С синтеза экзофермента S) структуры 3kxy из базы данных PDB	-13.68
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-5.03
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-4.62

Таблица 3. Интерфейсы (области связывания) и энергии взаимодействий IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с IL-1R1

Область связывания	Расшифровка наименования области связывания	Энергия, кДж/моль
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-30.08
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-28.18
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-18.28
3kxyGH	Взаимодействие цепей G (белок С синтеза экзофермента S) и H (белок С синтеза экзофермента S) структуры 3kxy из базы данных PDB	-6.62
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-6.38

списку контактов шаблонных остатков, серин в положении 130 молекулы IL-1RA связывается с лейцином в положении 237 IL-1R1 (см. табл. 4).

Моделирование взаимодействия IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с IL-1R1. Для моделирования использовались структуры молекул IL-1RA с полиморфизмом rs315952 и IL-1R1.

В результате моделирования данного интерфейса минимальные показатели энергии обнаружены у шаблона 1iraXY (табл. 3). Но, поскольку при моделировании взаимодействия без наличия полиморфизма в структуре IL-1RA (IL-1RA+IL-1R1) минимальной энергией взаимодействия обладало взаимодействие по шаблону 1itbAB, то сравнение энергий необходимо производить по этому же шаблону.

При сравнении таблиц 2 и 3 можно сделать вывод, что наиболее энергетически выгодно взаимодействие IL-1RA

с полиморфизмом rs315952 с IL-1R1 (-30.08 кДж/моль), однако при сравнении по одному и тому же шаблону 1itbAB данное взаимодействие становится менее энергетически выгодным (-29.35 и -28.18 кДж/моль соответственно). Интерпретируя это изменение, можно предположить, что при наличии полиморфизма rs315952 в IL-1RA (наличие замены серина в положении 130 на аргинин (табл. 4)) происходит ослабление комплекса взаимодействия интерлейкина с рецептором – он становится менее устойчивым и более подверженным распаду.

Таким образом, по взаимодействиям IL-1RA и IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с IL-1R1 невозможно сделать достоверный вывод о влиянии полиморфизма на его вовлеченность в инициализацию сигнального пути IL-1. В то же время по смоделированным взаимодействиям установлено, что полиморфизм принимает участие в образовании белок-белкового комплекса.

Таблица 4. Контакты остатков интерфейсов 1itbAB IL-1RA и IL-1R1 и 1itbAB IL-1RA с SNP rs315952 и IL-1R1

1itbAB IL-1RA и IL-1R1		1itbAB IL-1RA с SNP rs315952 и IL-1R1	
IL-1RA	IL-1R1	IL-1RA с SNP	IL-1R1
SER_97	ASN_30	ARG_51	GLU_11
VAL_95	PRO_31	ASN_64	GLN_108
GLU_100	PRO_28	GLN_154	PRO_31
PRO_132	SER_263	GLN_61	TYR_127
LYS_121	ARG_163	ARG_117	ASP_251
LYS_121	ASP_162	ARG_117	GLU_252
TRP_144	ILE_13	ARG_117	ASP_253
GLY_131	LEU_237	ARG_130	THR_300
GLN_119	ARG_163	GLU_77	ILE_250
ASP_99	LEU_15	ARG_51	ILE_13
PRO_142	VAL_124	GLN_45	LEU_123
TRP_144	TYR_127	GLN_45	VAL_124
LYS_96	GLU_129	LYS_34	LEU_237
ASP_120	ARG_163	LEU_60	TYR_127
SER_97	CYS_27	LYS_34	SER_263
CYS_141	LEU_115	GLU_77	VAL_249
ASP_120	VAL_124	GLU_77	ILE_240
SER_97	PRO_28	TYR_59	GLN_113
SER_97	LEU_29	PRO_78	ILE_240
GLY_98	CYS_27	GLY_131	THR_300
GLY_98	PRO_26	GLN_61	LEU_15
GLU_100	ILE_13	GLN_61	ILE_13
GLY_98	LEU_29	PRO_63	ILE_13
GLY_98	PRO_28	GLY_62	ILE_13
PRO_142	GLN_113	PRO_63	ILE_14
SER_130	LEU_237	GLN_45	GLN_113
ASP_99	PRO_28		
ASN_160	ILE_13		
ASP_99	PRO_26		

Моделирование взаимодействий IL-1RA с IL-1RAP

Для моделирования было проведено также два исследования: связывание эталонного IL-1RA с IL-1RAP и IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с IL-1RAP. В обоих случаях алгоритм не создал модель взаимодействия белков.

Моделирование взаимодействий IL-1RA с комплексом IL-1R1+IL-1RAP

Моделирование взаимодействия эталонного IL-1RA с комплексом IL-1R1+IL-1RAP. Взаимодействие IL-1RA с комплексом рецепторов по шаблону 1raXY показало наличие устойчивого соединения (минимальный показатель энергии равен -34.27 кДж/моль) (табл. 5). Однако в случае шаблона 1itbAB мы наблюдали очень слабое взаимодействие (-2.67 кДж/моль).

Согласно списку контактов шаблонных остатков, серин в положении 130 также является горячей точкой (см. табл. 7).

Результаты, приведенные в табл. 5, свидетельствуют о том, что шаблон 1itbAB подходит для взаимодействия с добавленным белком IL-1RAP, но его устойчивость минимальна (т.е. полученный комплекс быстро распадется). Поэтому для дальнейшего анализа мы будем использовать шаблон 1raXY.

Моделирование взаимодействия IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с комплексом IL-1R1+IL-1RAP. По списку контактов шаблонных остатков аргинин также является горячей точкой. Согласно результатам моделирования, представленным в табл. 6, минимальная энергия комплекса (-25.27 кДж/моль) наблюдается у шаблона 1raXY.

При сравнении по шаблону 1raXY взаимодействия с комплексом без полиморфизма оказалось, что минимальная энергия составляет -34.27 кДж/моль, тогда как с полиморфизмом — -25.27 кДж/моль. Таким образом, можно сделать предположение, что исследуемый полиморфизм

Таблица 5. Интерфейсы (области связывания) и энергии взаимодействий эталонного IL-1RA с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP

Область связывания	Расшифровка наименования области связывания	Энергия, кДж/моль
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-34.27
3fmpCD	Взаимодействие цепей C (белок комплекса ядерных пор Nup214) и D (АТФ-зависимая РНК-геликаза DDX19B) структуры 3fmp из базы данных PDB	-15.92
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-2.67

Таблица 6. Интерфейсы (области связывания) и энергии взаимодействий IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP

Область связывания	Расшифровка наименования области связывания	Энергия, кДж/моль
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-25.27
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-19.03
1iraXY	Взаимодействие цепей X (антагонист рецептора IL-1) и Y (рецептор IL-1) структуры 1ira из базы данных PDB	-15.47
1itbAB	Взаимодействие цепей A (IL-1 β) и B (рецептор IL-1 β 1-го типа) структуры 1itb из базы данных PDB	-12.36

оказывает влияние на образование связи IL-1RA с рецепторным комплексом IL-1R1+IL-1RAP, а именно создается менее устойчивый к распаду комплекс.

Результаты исследования позволяют сделать допущение о том, что мутация p.Ser130Arg в гене белка IL-1RA, вероятно, приводит к образованию ослабленного комплекса между белком IL-1RA и связанными рецепторами IL-1R1+IL-1RAP, что может влиять на механизмы шизофрении.

Обсуждение

Известно, что функции молекул семейства IL-1 в первую очередь связаны с врожденным иммунитетом. Врожденный иммунитет проявляется воспалением, которое в норме функционирует в качестве защитного механизма, но может наносить ущерб организму, когда становится неконтролируемым (Dinarello, 2018). Показано, что IL-1 способен влиять на повреждение нейрональных клеток (Allan et al., 2005), а чрезмерный фагоцитоз может способствовать развитию патологии при болезни Альцгеймера, шизофрении и старении (Vilalta, Brown, 2018). Так, именно IL-1 является одним из факторов запуска фагоцитоза в головном мозге за счет того, что играет роль хемоаттрактанта для нейтрофилов. Также запуск сигнального пути IL-1 приводит к выделению цитокинов TNF α и IFN- γ , которые являются активаторами макрофагов (Sasayama et al., 2011).

Исследования подтверждают рост уровня IL-1 в крови больных шизофренией (Chu et al., 2018; Zhou et al., 2019). Используемая репортерная система генетического нокаута у мышей для отслеживания реципрокного удаления или экспрессии рецептора IL-1 (IL-1R1) в клетках эндотелия, желудочков, периферических миелиноидных клет-

ках, микроглии, астроцитах и нейронах выявила, что эндотелиальный IL-1R1 необходим и достаточен для опосредования болезненного поведения. Показано, что он стимулирует пролиферацию лейкоцитов в центральной нервной системе (ЦНС) и ослабляет нейрогенез. Желудочковый IL-1R1 является критическим для пролиферации моноцитов в ЦНС. Хотя микроглия не экспрессирует IL-1R1, стимуляция эндотелиальных клеток IL-1 приводит к индукции IL-1 в микроглии (Liu et al., 2019).

Для белка IL-1RA, являющегося антагонистом рецепторов IL-1 и обладающего противовоспалительной функцией (Dinarello, 1994), тоже была найдена связь с шизофренией (Kim et al., 2004). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что ген белка IL-1RA может вносить вклад в изменения желудочка головного мозга, наблюдаемые у пациентов с данным заболеванием (Pariol et al., 2005).

Выявлена связь между однонуклеотидными полиморфизмами белков, входящих в путь IL-1, и риском развития шизофрении (Xu, He, 2010). Обнаружена тенденция к ассоциации SNP гаплотипа GAGG (rs1143627, rs16944, rs1143623, rs4848306) гена *ILB*; гаплотипов TG (rs315952, rs9005) и TT61 rs5254 (rs4) *ILIRN*, гаплотипа CT (rs4251961, rs419598) в *ILIRN* с риском шизофрении. Статистически значимая связь показана для rs1143634 (ген *ILIB*; T3953C). Это позволяет сделать вывод о наличии связи провоспалительных факторов, и в частности полиморфизмов генов инициаторов пути IL1, с развитием данного заболевания (Xu, He, 2010; Kapelski et al., 2016).

Будучи антагонистом рецептора IL-1, IL-1RA обладает противовоспалительными свойствами. В свою очередь IL-1 α и IL-1 β , связываясь с рецептором IL-1, запускают

Таблица 7. Контакты остатков интерфейса 1itbAB эталонного IL-1RA с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP и 1itbAB IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP

1itbAB эталонного IL-1RA с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP		1itbAB IL-1RA с полиморфизмом rs315952 с комплексом белков IL-1R1+IL-1RAP	
IL-1RA	IL-1R1+IL-1RAP	IL-1RA с полиморфизмом rs315952	IL-1R1+IL-1RAP
pdb1_A_SER_130	pdb2_C_ILE_184	pdb1_A_ARG_130	pdb2_C_ILE_184
pdb1_A_ARG_51	pdb2_B_GLU_11	pdb1_A_ARG_51	pdb2_B_GLU_11
pdb1_A_MET_150	pdb2_C_ASN_168	pdb1_A_ARG_51	pdb2_B_ILE_13
pdb1_A_MET_150	pdb2_B_ARG_163	pdb1_A_ASN_64	pdb2_B_ALA_109
pdb1_A_ASN_116	pdb2_B_GLU_252	pdb1_A_ASN_64	pdb2_B_ALA_107
pdb1_A_GLY_165	pdb2_C_PHE_167	pdb1_A_ASN_44	pdb2_B_VAL_124
pdb1_A_MET_161	pdb2_C_TYR_162	pdb1_A_GLN_154	pdb2_B_PRO_31
pdb1_A_TYR_59	pdb2_B_TYR_127	pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_ILE_110
pdb1_A_ARG_117	pdb2_B_ASP_251	pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_PHE_111
pdb1_A_GLN_154	pdb2_B_PRO_31	pdb1_A_ARG_117	pdb2_B_ASP_251
pdb1_A_SER_130	pdb2_B_THR_300	pdb1_A_ARG_117	pdb2_B_GLU_252
pdb1_A_LYS_170	pdb2_C_SER_185	pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_GLU_259
pdb1_A_ASP_129	pdb2_B_THR_300	pdb1_A_ARG_130	pdb2_B_THR_300
pdb1_A_ASP_163	pdb2_C_MET_159	pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_ILE_250
pdb1_A_ASP_163	pdb2_C_SER_185	pdb1_A_LYS_170	pdb2_C_SER_185
pdb1_A_VAL_43	pdb2_B_LYS_114	pdb1_A_ASP_129	pdb2_B_THR_300
pdb1_A_GLU_164	pdb2_C_MET_159	pdb1_A_ASN_64	pdb2_B_GLN_108
pdb1_A_LYS_170	pdb2_C_LEU_183	pdb1_A_GLU_164	pdb2_C_TYR_162
pdb1_A_GLU_164	pdb2_C_TYR_162	pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_VAL_124
pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_VAL_249	pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_PRO_126
pdb1_A_TYR_59	pdb2_B_PHE_111	pdb1_A_GLU_175	pdb2_B_LEU_237
pdb1_A_LEU_67	pdb2_B_ILE_13	pdb1_A_ARG_130	pdb2_C_ARG_286
pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_TYR_242	pdb1_A_LYS_34	pdb2_B_LEU_237
pdb1_A_GLY_131	pdb2_B_THR_300	pdb1_A_ASN_64	pdb2_B_ILE_110
pdb1_A_GLY_165	pdb2_C_MET_159	pdb1_A_LYS_34	pdb2_B_SER_263
pdb1_A_GLN_61	pdb2_B_GLU_11	pdb1_A_VAL_43	pdb2_C_LEU_183
pdb1_A_GLN_61	pdb2_B_ILE_13	pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_VAL_249
pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_LYS_12	pdb1_A_ASP_153	pdb2_B_PRO_31
pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_ILE_13	pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_TYR_261
pdb1_A_ARG_30	pdb2_B_ASP_260	pdb1_A_GLU_77	pdb2_B_ILE_240
pdb1_A_GLY_62	pdb2_B_ILE_13	pdb1_A_PRO_78	pdb2_B_ILE_240
pdb1_A_LYS_170	pdb2_C_ASN_168	pdb1_A_GLY_131	pdb2_B_THR_300
pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_ILE_14	pdb1_A_HIS_79	pdb2_B_ILE_240
pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_PHE_111	pdb1_A_GLN_61	pdb2_B_ILE_13
pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_LYS_112	pdb1_A_VAL_65	pdb2_B_LYS_112
pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_GLN_113	pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_ILE_13
		pdb1_A_GLY_62	pdb2_B_ILE_13
		pdb1_A_PRO_63	pdb2_B_ILE_14
		pdb1_A_ASN_44	pdb2_C_ASN_168
		pdb1_A_GLN_45	pdb2_B_GLN_113
		pdb1_A_GLY_165	pdb2_C_TYR_162

сигнальный путь IL-1, участвуя в реализации воспалительного ответа. При повышенном синтезе IL-1RA данный путь блокируется, что приводит к торможению иммунного ответа и ослаблению воспалительного процесса.

При анализе взаимодействия исследуемых белков выявлено различий энергетических выходов при соединении эталонного IL-1RA и IL-1RA с rs315952 с IL-1R1. При взаимодействии эталонного IL-1RA с комплексом IL-1R1+IL-1RAP наблюдается более низкий показатель энергии, чем в случае IL-1RA с полиморфизмом, что, предположительно, свидетельствует об ослаблении контакта между IL-1RA и IL-1R1+IL-1RAP; при этом отдельно IL-1RA с IL-1RAP не образуют соединения.

Белок IL-1RA при связывании с IL-1R1 и IL-1R1+IL-1RAP блокирует связывание IL-1 и, соответственно, активацию сигнального пути IL-1 (Weber et al., 2010). При шизофрении появление однонуклеотидного полиморфизма в гене белка IL-1RA (p.Ser130Arg), возможно, приводит к образованию ослабленного комплекса между белком IL-1RA и связанными рецепторами IL-1R1+IL-1RAP, что в последующем, предположительно, может привести к запуску сигнального пути IL-1 и, как следствие, развитию неконтролируемого иммунного ответа.

Результаты исследования показали, что функции интерлейкина 1, а именно взаимодействия белков семейства IL-1, могут быть связаны со структурными изменениями соответствующих генов. Анализ ассоциаций SNP данных генов с шизофренией, наряду со сведениями о влиянии воспаления на механизмы ее развития, может служить теоретической основой для более детального и пристального изучения механизмов воспалительного ответа.

Заключение

Известно, что мутагенез *in silico* и сравнение изменения энергий взаимодействий между эталоном и мутирующим вариантом проливают свет на механизм развития ряда заболеваний. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что при шизофрении структурные изменения генов могут влиять на функции интерлейкина 1 (взаимодействия белков семейства IL-1). Это, в свою очередь, позволяет соотнести имеющиеся данные о влиянии воспаления на развитие шизофрении с данными об ассоциациях с ней SNP генов белков семейства IL-1. Проведенное исследование вносит теоретический вклад в изучение деталей механизмов реализации воспалительного ответа при шизофрении, а результаты могут послужить основой для дальнейших исследований (*in silico* и экспериментальных) в данной области.

Список литературы / References

Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Bochkov N.P. Clinical Genetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)]
Хадарович А.Ю., Калиновский А.А., Тузиков А.В. Предсказание структуры гомодимерных белковых комплексов на основе глубокой нейронной сети. *Информатика*. 2020;17(2):44-53. DOI 10.37661/1816-0301-2020-17-2-44-53
[Hadarovich A.Y., Kalinowski A.A., Tuzikov A.V. Protein homodimers structure prediction based on deep neural network. *Informatica = Informatics*. 2020;17(2):44-53. DOI 10.37661/1816-0301-2020-17-2-44-53 (in Russian)]

Acuner Ozbabacan S.E., Gursoy A., Nussinov R., Keskin O. The structural pathway of interleukin 1 (IL-1) initiated signaling reveals mechanisms of oncogenic mutations and SNPs in inflammation and cancer. *PLoS Comput. Biol.* 2014;10(2):e1003470. DOI 10.1371/journal.pcbi.1003470
Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(8):629-640. DOI 10.1038/nri1664
Aytuna A.S., Gursoy A., Keskin O. Prediction of protein-protein interactions by combining structure and sequence conservation in protein interfaces. *Bioinformatics*. 2005;21(12):2850-2855. DOI 10.1093/bioinformatics/bti443
Baspinar A., Cukuroglu E., Nussinov R., Keskin O., Gursoy A. PRISM: a web server and repository for prediction of protein-protein interactions and modeling their 3D complexes. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(W1):W285-W289. DOI 10.1093/nar/gku397
Ben Nejma M., Zaabar I., Zaafrane F., Thabet S., Mechri A., Gaha L., Ben Salem K., Bel Hadj Jrad B. A gender-specific association of interleukin 1 receptor antagonist polymorphism with schizophrenia susceptibility. *Acta Neuropsychiatr.* 2013;25(6):349-355. DOI 10.1017/neu.2012.32
Chu C.S., Li D.J., Chu C.L., Wu C.C., Lu T. Decreased IL-1ra and NCAM-1/CD56 serum levels in unmedicated patients with schizophrenia before and after antipsychotic treatment. *Psychiatry Invest.* 2018;15(7):727-732. DOI 10.30773/pi.2017.11.10
Dinarello C.A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J.* 1994;8(15):1314-1325
Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.* 2018;281(1):8-27. DOI 10.1111/imr.12621
Fatjó-Vilas M., Pomarol-Clotet E., Salvador R., Monté G.C., Gomar J.J., Saró S., Ortiz-Gil J., Aguirre C., Landín-Romero R., Guerrero-Pedraza A., Papiol S., Blanch J., McKenna P.J., Fañanás L. Effect of the interleukin-1 β gene on dorsolateral prefrontal cortex function in schizophrenia: a genetic neuroimaging study. *Biol. Psychiatry*. 2012;72(9):758-765. DOI 10.1016/j.biopsych.2012.04.035
Frodl T., Amico F. Is there an association between peripheral immune markers and structural/functional neuroimaging findings? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014;48:295-303. DOI 10.1016/j.pnpbp.2012.12.013
Gao M., Skolnick J. New benchmark metrics for protein-protein docking methods. *Proteins*. 2011;79(5):1623-1634. DOI 10.1002/prot.22987
Hudson Z.D., Miller B.J. Meta-analysis of cytokine and chemokine genes in schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2018;12(3):121-129B. DOI 10.3371/CSRP.HUMI.070516
Kapelski P., Skibinska M., Maciukiewicz M., Wilkosc M., Frydecka D., Groszewska A., Narozna B., Dmitrzak-Weglarz M., Czerski P., Pawlak J., Rajewska-Rager A., Leszczynska-Rodziewicz A., Slopian A., Zaremba D., Twarowska-Hauser J. Association study of functional polymorphisms in interleukins and interleukin receptors genes: IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, IL10, IL10RA and TGFB1 in schizophrenia in Polish population. *Schizophr. Res.* 2015;169(1-3):1-9. DOI 10.1016/j.schres.2015.10.008
Kapelski P., Skibinska M., Maciukiewicz M., Pawlak J., Dmitrzak-Weglarz M., Szczepankiewicz A., Zaremba D., Twarowska-Hauser J. An association between functional polymorphisms of the interleukin 1 gene complex and schizophrenia using transmission disequilibrium test. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2016;64(Suppl.1):161-168. DOI 10.1007/s00005-016-0434-6
Katila H., Hänninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 1999;4(2):179-181. DOI 10.1038/sj.mp.4000483
Kim S.J., Lee H.J., Koo H.G., Kim J.W., Song J.Y., Kim M.K., Shin D.H., Jin S.Y., Hong M.S., Park H.J., Yoon S.H., Park H.K., Chung J.H. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 2004;14(3):165-167. DOI 10.1097/00041444-200409000-00009

- Krieger E., Vriend G. YASARA View – molecular graphics for all devices – from smartphones to workstations. *Bioinformatics*. 2014; 30(20):2981-2982. DOI 10.1093/bioinformatics/btu426
- Kuzu G., Gursoy A., Nussinov R., Keskin O. Exploiting conformational ensembles in modeling protein-protein interactions on the proteome scale. *J. Proteome Res.* 2013;12(6):2641-2653. DOI 10.1021/pr400006k
- Liu X., Nemeth D.P., McKim D.B., Zhu L., DiSabato D.J., Berdysz O., Gorantla G., Oliver B., Witcher K.G., Wang Y., Negray C.E., Vegesna R.S., Sheridan J.F., Godbout J.P., Robson M.J., Blakely R.D., Popovich P.G., Bilbo S.D., Quan N. Cell-type-specific interleukin 1 receptor 1 signaling in the brain regulates distinct neuroimmune activities. *Immunity*. 2019;50(2):317-333.e6. DOI 10.1016/j.immuni.2018.12.012
- McClay J.L., Adkins D.E., Aberg K., Bukszár J., Khachane A.N., Keefe R.S., Perkins D.O., McEvoy J.P., Stroup T.S., Vann R.E., Beardsley P.M., Lieberman J.A., Sullivan P.F., van den Oord E.J. Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(3):616-626. DOI 10.1038/npp.2010.193
- Miyaoka T., Wake R., Hashioka S., Hayashida M., Oh-Nishi A., Azis I.A., Izuhara M., Tsuchie K., Araki T., Arauchi R., Abdullah R.A., Horiguchi J. Remission of psychosis in treatment-resistant schizophrenia following bone marrow transplantation: a case report. *Front. Psychiatry*. 2017;8:174. DOI 10.3389/fpsy.2017.00174
- Müller N. COX-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders. *Front. Psychiatry*. 2019; 10:375. DOI 10.3389/fpsy.2019.00375
- Papiol S., Molina V., Desco M., Rosa A., Reig S., Gispert J.D., Sanz J., Palomo T., Fañanás L. Ventricular enlargement in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism at the interleukin-1 receptor antagonist gene. *Neuroimage*. 2005;27(4):1002-1006. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.05.035
- Papiol S., Molina V., Rosa A., Sanz J., Palomo T., Fañanás L. Effect of interleukin-1 β gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(8):1090-1093. DOI 10.1002/ajmg.b.30542
- Piñero J., Ramírez-Angueta J.M., Saüch-Pitarch J., Ronzano F., Centeno E., Sanz F., Furlong L.I. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D845-D855. DOI 10.1093/nar/gkz1021
- Sasayama D., Hori H., Teraishi T., Hattori K., Ota M., Iijima Y., Tatum M., Higuchi T., Amano N., Kunugi H. Possible association between interleukin-1 β gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav. Brain Funct.* 2011;7:35. DOI 10.1186/1744-9081-7-35
- Sayers E.W., Beck J., Bolton E.E., Bourexis D., Brister J.R., Canese K., Comeau D.C., Funk K., Kim S., Klimke W., Marchler-Bauer A., Landrum M., Lathrop S., Lu Z., Madden T.L., O'Leary N., Phan L., Rangwala S.H., Schneider V.A., Skripchenko Y., Wang J., Ye J., Trawick B.W., Pruitt K.D., Sherry S.T. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D10-D17. DOI 10.1093/nar/gkaa892
- Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):308-311. DOI 10.1093/nar/29.1.308
- Shirts B.H., Wood J., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Association study of IL10, IL1 β , and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: suggestive association with rs16944 at IL1 β . *Schizophr. Res.* 2006;88(1-3):235-244. DOI 10.1016/j.schres.2006.06.037
- Sommer I.E., van Bekkum D.W., Klein H., Yolken R., de Witte L., Talamo G. Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(1):153-154. DOI 10.1038/bmt.2014.221
- Tuncbag N., Gursoy A., Nussinov R., Keskin O. Predicting protein-protein interactions on a proteome scale by matching evolutionary and structural similarities at interfaces using PRISM. *Nat. Protoc.* 2011;6(9):1341-1354. DOI 10.1038/nprot.2011.367
- Tuncbag N., Keskin O., Nussinov R., Gursoy A. Fast and accurate modeling of protein-protein interactions by combining template-interface docking with flexible refinement. *Squirrels*. 2012;80(4):1239-1249. DOI 10.1002/prot.24022
- Vilalta A., Brown G.C. Neurophagy, the phagocytosis of live neurons and synapses by glia, contributes to brain development and disease. *FEBS J.* 2018;285(19):3566-3575. DOI 10.1111/febs.14323
- Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R., Heer F.T., Beer T.A.P., Rempfer C., Bordoli L., Lepore R., Schwede T. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W296-W303. DOI 10.1093/nar/gky427
- Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci. Signal.* 2010;3(105):cm1. DOI 10.1126/scisignal.3105cm1
- Xu M., He L. Convergent evidence shows a positive association of interleukin-1 gene complex locus with susceptibility to schizophrenia in the Caucasian population. *Schizophr. Res.* 2010;120(1-3):131-142. DOI 10.1016/j.schres.2010.02.1031
- Yoshida M., Shiroya K., Mouri K., Ishiguro H., Supriyanto I., Rattapha W., Eguchi N., Okazaki S., Sasada T., Fukutake M., Hashimoto T., Inada T., Arinami T., Shirakawa O., Hishimoto A. Haplotypes in the expression quantitative trait locus of interleukin-1 β gene are associated with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012;140(1-3):185-191. DOI 10.1016/j.schres.2012.06.031
- Zanardini R., Bocchio-Chiavetto L., Scassellati C., Bonvicini C., Tura G.B., Rossi G., Perez J., Gennarelli M. Association between IL-1 β -511C/T and IL-1RA (86bp)_n repeats polymorphisms and schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2003;37(6):457-462. DOI 10.1016/S0022-3956(03)00072-4
- Zhou Y., Peng W., Wang J., Zhou W., Zhou Y., Ying B. Plasma levels of IL-1RA are associated with schizophrenia. *Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2019;73(3):109-115. DOI 10.1111/pcn.12794

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.02.2023. После доработки 19.09.2023. Принята к публикации 22.12.2023.