

冷大气压等离子体诱导的交变电场对 白细胞介素-6 结构及功能的影响*

邢人芳¹⁾ 陈明¹⁾ 李芮羽¹⁾ 李淑倩¹⁾ 张瑞²⁾ 胡笑钊^{1)3)†}

1) (长安大学能源与电气工程学院, 西安 710064)

2) (西安交通大学附属红会医院, 西安 710068)

3) (西安交通大学医学部, 西安 710049)

(2024 年 7 月 5 日收到; 2024 年 8 月 1 日收到修改稿)

冷大气压等离子体 (cold atmospheric plasma, CAP) 由于其具有“选择性”杀伤癌细胞的效果, 而被认为是一种极具潜力的癌症治疗手段. CAP 可以通过降低关键炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达, 抑制肿瘤炎症反应并激活免疫系统. 然而 CAP 携带的强交变电场对 IL-6 构象及功能的影响仍缺乏了解. 本文采用分子动力学方法, 模拟了不同频率及强度的交变电场对 IL-6 构象及其与受体对接过程的影响. 结果表明, 当电场频率小于 30 MHz 且电场强度大于 0.5 V/nm 时, IL-6 的平均偶极矩增大, 长螺旋间维持稳定的盐桥断裂, α 螺旋数量减少, 从而影响了 IL-6 与其受体的结合, 对其发挥正常生物效应机制产生潜在影响. 本文从微观层面上解释了 CAP 诱导的电场通过 IL-6 影响相关生物学效应的内部相互作用机制, 并为实际应用 CAP 治疗肿瘤炎症的参数选取、探索有效的癌症治疗策略提供重要的理论依据.

关键词: 冷大气压等离子体, 交变电场, 白细胞介素 6, 分子动力学模拟

PACS: 87.50.C-, 87.10.Tf, 87.14.E-, 87.15.B-

DOI: 10.7498/aps.73.20240927

1 引言

冷大气压等离子体 (cold atmospheric plasma, CAP) 由带电粒子、活性物质等组成, 并携带电磁场及紫外光, 被广泛地应用于癌症治疗中^[1-6]. 迄今为止, CAP 在肝癌^[7,8]、乳腺癌^[9]、头颈癌^[10]、白血病^[11]等二十多种癌症的治疗研究中均取得一定进展. 关于 CAP 的治疗原理, 一方面是由于 CAP 携带的电磁场会改变癌细胞膜的通透性^[12], 并且会对相关信号传导通路造成影响^[13], 从而影响癌细胞的正常增殖及分化等; 另一方面, CAP 在治疗过程中会产生大量的活性物质, 诱发癌细胞内的氧化应激

反应, 加速癌细胞凋亡^[14].

作为一种重要的细胞因子, 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 可以由内皮细胞、成纤维细胞、单核巨噬细胞等分泌, 广泛参与以炎症反应为代表的多种人体生理过程^[15]. 炎症因子与肿瘤的增殖、转移等密切相关, 是癌症预防与治疗的主要目标^[16]. 当机体的免疫系统受到刺激时, IL-6 会与其受体 IL-6R (interleukin-6 receptor, IL-6R) 中的受体结合部分 IL-6R α 结合, 之后进一步募集糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130), 即 IL-6R β , 形成 IL-6/IL-6R/gp130 六聚复合体^[17], 从而激活 JAK/STAT3 信号通路, 刺激靶向应答基因的转录表达, 被认为是引发肿瘤炎症的主要途径. 正常情况下, IL-6 在

* 中国博士后科学基金 (批准号: 2021M702629)、陕西省重点研发计划 (批准号: 2024SF-YBXM-386)、陕西省自然科学基金基础研究计划 (批准号: 2023-JC-YB-004) 和西安市科技计划项目科学家+工程师队伍建设项目 (批准号: 24KGDW0023) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: luxc@chd.edu.cn

人体内含量极低,当“炎症风暴”发生时,IL-6 作为整个炎症反应网络的上游会有明显的含量升高. 基于 IL-6 的生理代谢特点,可以将 IL-6 是否能正常表达的结果作为相应疾病治疗有效性的判断依据.

CAP 作为一种安全高效的治疗手段,可以广泛地参与到肿瘤炎症的过程中,通过抑制 IL-6 的表达来产生治疗作用. 例如, Hirasawa 等^[11]和 Akbari 等^[18]均在实验中发现 CAP 可以通过抑制 IL-6 的表达,干预到相关信号通路中,从而治疗白血病或乳腺癌. CAP 是通过施加强电场使气体电离产生的,其所携带的电场是否对 IL-6 有影响仍未可知. 而在以往的研究中发现电刺激能够显著降低 IL-6 细胞因子的表达,从而缓解炎症反应^[19,20]. 这预示着 CAP 携带的电场在治疗癌症的过程发挥着不可忽视的作用. 然而,有关电场对 IL-6 的影响大多数仅停留在实验阶段,并且受生理环境与温度的限制,难以扩大参数范围进行体外实验. 此外,宏观的实验结果缺乏对生物分子结构变化细节的描述,更无法从微观层面解释外部电场对 IL-6 的影响及相关信号通路发生调制的机理,很大程度上限制了 CAP 在癌症治疗方面的进一步应用.

近年来,分子动力学 (molecular dynamics, MD) 模拟已经成为在微观时间尺度上研究分子动态过程的有力工具^[21-23]. MD 模拟可以通过设定生理环境及外部条件,从原子层面上体现生物大分子在模拟过程中能量和构象的变化情况,从而对体系中的物质随外部条件的变化行为做出解释^[24-27]. 为了分析交变电场对 IL-6 的结构及功能影响,本文采用 MD 模拟的方法,通过计算 CAP 携带的交变电场作用下 IL-6 的均方根位移、均方根波动、偶极矩变化及二级结构含量,讨论不同参数电场对 IL-6 结构稳定性的影响. 并将一定电场作用后的 IL-6 结构与其受体 IL-6R 进行对接,分析电场对 IL-6 后续信号传导的影响.

2 白细胞介素-6 模型与分子动力学计算方法

2.1 白细胞介素-6 结构

首先, IL-6 的结构来源于结构数据库 (RCSB PDB:1ALU),并在计算之前补全原始结构中缺失的残基. 图 1(a) 是 IL-6 结构的正视图,该结构由 184 个氨基酸构成,包括 4 个长 α 螺旋以及连接处

的 3 个短螺旋. 在 IL-6 与 IL-6R 结合过程中, IL-6C 端的残基 Arg181-Arg184 能使 IL-6 保持刚性结构,在促进复合物形成过程中起到了重要作用^[28],也是后续分析电场对 IL-6 潜在生物效应影响的重要依据. 而 N 端的前 20 个残基结构较为灵活,容易被外界条件影响,对于 IL-6 的生物活性影响较小^[29].

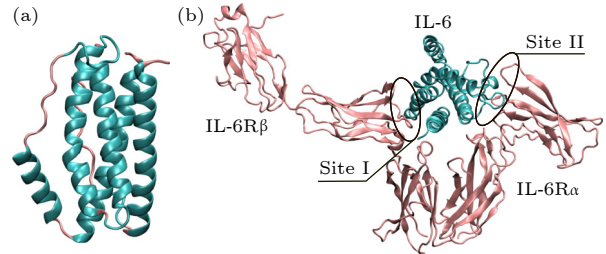


图 1 (a) IL-6 的结构,青色代表长螺旋,粉色代表短螺旋; (b) IL-6 与受体结合示意图

Fig. 1. (a) IL-6 structure, where cyan represents long helix, pink represents short helix; (b) diagram of IL-6 binding to IL-6R.

2.2 交变电场设置

在电场频率方面,用于治疗癌症的 CAP 射频发生器主要为 MHz 范围^[30,31]. 在电场强度方面, CAP 所产生的脉冲电场强度约为 0.01 V/nm 量级^[32],在微观程度上体现的强度比宏观电场强度大数十倍^[33]. 综合以上原因,我们设定 X 方向上的电场频率 f 的范围为 20—100 MHz, 电场强度 E 的范围为 0.1—0.7 V/nm. 对系统各进行步长为 2 fs, 步数为 5000 万步,即 100 ns 的 MD 模拟. 在无电场情况下也进行了同样时长的模拟用于对比. 交变电场表达式为

$$E(t) = E_0 \cos[\omega(t - t_0)], \quad (1)$$

其中, E_0 为电场幅值, ω 为角频率, t 为时间, t_0 为相位值.

2.3 模拟体系构建

所有的 MD 模拟均使用 GROMACS-2021.4 进行^[34], 分子力场和溶剂分别使用 Charmm36 力场模型^[35]和 TIP3P 水模型. 模拟之前, 将 IL-6 的 PDB 构象文件转化为 GROMACS 文件并生成相应的拓扑文件. 将转化后的结构放入边长为 1 nm 的立方体周期盒中, 填充 11117 个水分子以及 1 个氯离子中和整个体系, 用来模拟类似的生理环境. 使用最陡下降法进行了 5000 步能量最小化处理, 以消除添加水分子时产生的不合理能量聚

集, 此时 IL-6 在整个体系中处于最小能量构象的状态. 在模拟过程中, 所有的时间步长均设置为 2 fs, 温度耦合组为蛋白质组与非蛋白质组, 使用 V-rescale 控温方式^[36]以及 Parrinello-Rahman 控压方式^[37]将体系的温度与压力控制在 310 K 和 1 bar (1 bar = 10^5 Pa), 采用 LINCS 算法约束氢键作用力, 采用 PME 算法计算静电相互作用力. 在加入电场之前, 先进行 100 ns 的预平衡.

GROMACS 为用户提供了丰富的分析工具, 在结果分析中, 使用 gmx rms 来计算均方根偏差, 以此来反映在模拟过程中生物分子与初始构象之间的位置变化; 使用 gmx rmsf 表征氨基酸在模拟过程中的运动强度和柔韧性; 使用 gmx dipole 工具计算原子偶极矩随模拟时间的变化; 通过 DSSP 工具描述 IL-6 二级结构随时间的详细变化. 最后利用 PyMOL 和 VMD 软件作为可视化工具, 用 Origin 8.5 和 Xmgrace 软件对数据进行分析处理.

2.4 白细胞介素-6 与受体对接方法

分子对接是通过能量最小化以及空间结构互补原则, 计算受体与配体是否能够发生相互作用, 并给出受体与配体之间的最佳结合方式. 本研究中, 仅考虑如图 1(b) 所示 IL-6 与 IL-6R α (受体结合部分) 即 site II 的对接过程. 在对 IL-6 施加电场后, 通过该对接结果来体现 IL-6 构象发生变化对后续信号通路的影响.

PyDock 是一种评价刚体对接姿势的快速工具, 通过静电能、去溶剂化能和范德瓦耳斯能对产生的对接结果进行评分^[38]. 在该过程中, 使用基于 FFT 的 ZDOCK 方法从 IL-6 与 IL-6R α 的 PDB 文件生成对接位置, 生成的对接姿势的转换矩阵文件中共有 2000 种对接姿势, 从中随机选取 100 个构象进行评分和排序, 选择排序最高的构象生成 PDB 文件, 从而观测对接结果.

3 结果与分析

3.1 均方根位移

均方根位移 (root mean square deviation, RMSD) 能够反映体系总体构象随模拟时间的变化情况, 可以由该结果判断其是否达到了稳定状态. 设定 $E = 0.5$ V/nm, 不同电场频率下 IL-6 的 RMSD 值如图 2(a) 所示. 在较高频率 ($f = 50$ MHz 或

100 MHz) 下, 电场的快速换向使得 IL-6 的构象波动较大, 此时构象随机性很强, 取决于 IL-6 偶极矩与电场方向. 由于 IL-6 四个螺旋偶极矩的竞争效应, 使其结构改变过程复杂化, 尤其是在交变电场中, 会导致其重新排列的时间增加. 因此, 在相对较低的频率 ($f = 20$ MHz 或 30 MHz) 下, 可以观察到 RMSD 值与电场方向波动一致.

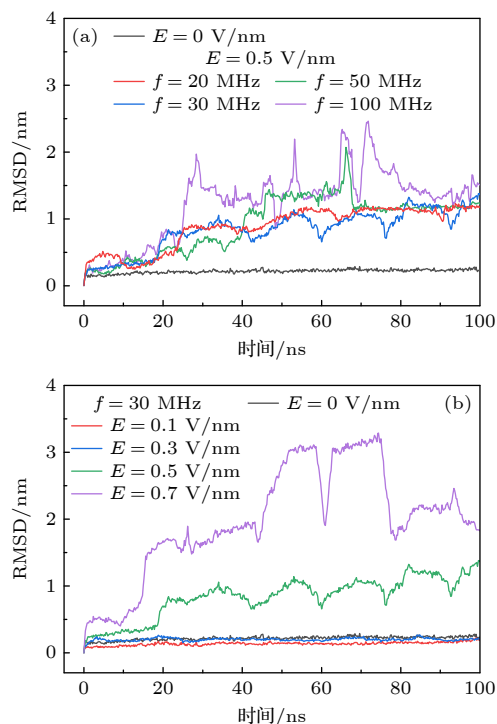


图 2 (a) 电场频率及 (b) 电场强度对 IL-6 的 RMSD 影响
Fig. 2. RMSD of the protein IL-6 at electric field with different (a) frequencies and (b) intensities.

此外, 在 $f = 30$ MHz 的条件下改变电场强度, RMSD 结果如图 2(b) 所示. 当 $E = 0.1$ V/nm 或 0.3 V/nm 时, RMSD 值均无波动出现. 当 $E = 0.5$ V/nm 时, RMSD 值明显增大并随着电场的变化而波动. 当 $E = 0.7$ V/nm 时, 波动更加剧烈, 并且在第 2 个周期出现了无规律的剧烈变化, 峰值达到了 3 nm 左右, 该结果表明此时 IL-6 的构象极不稳定, 并随着电场的波动发生无规则的构象改变.

3.2 均方根波动与结构稳定性

均方根波动 (root mean square fluctuation, RMSF) 能够评估模拟过程中每个氨基酸残基的平均波动水平, 反映体系的局部稳定性. 如图 3(a) 所示, IL-6 残基波动幅度随电场频率的增大而增大. 当电场频率较低时, 观察到 Cys 75 与其他残基相

反的波动情况, 这与 IL-6 本身的结构有关. 位于 IL-6AB 短螺旋的 Cys 75 参与了二硫键的形成, 该二硫键是保证 IL-6 整体结构构象稳定性的重要结构特征^[28]. 由于电场周期的延长, 增加了 IL-6 的极化, 导致二硫键的断裂, 从而降低了 IL-6 的稳定性. 因此, 在高频电场中, 由于电场的快速换向使得 IL-6 波动增大, 但是若要使维持 IL-6 结构稳定的部分发生变化, 需要选择合适的电场频率确保偶极矩有足够的上升时间.

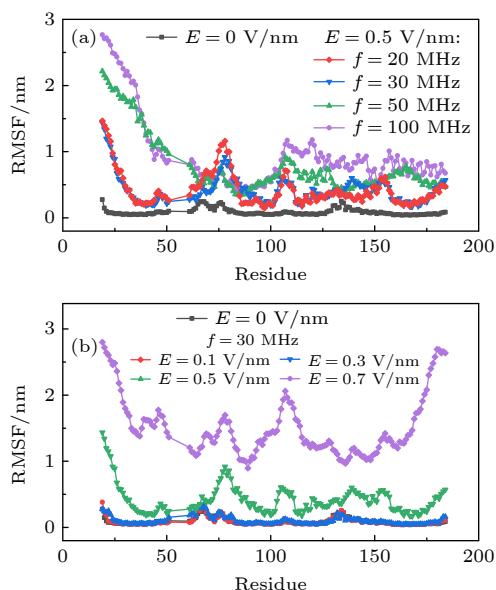


图 3 (a) 电场频率及 (b) 电场强度对 IL-6 的 RMSF 影响
Fig. 3. RMSF of the protein IL-6 at electric field with different (a) frequencies and (b) intensities.

此外, 我们选取电场频率为 30 MHz, 进一步分析电场强度对 IL-6 的影响. 如图 3(b) 所示, 当 $E \leq 0.3$ V/nm 时, IL-6 的残基几乎不发生波动. 当 $E = 0.5$ V/nm 时, 残基的波动性明显增加, 进一步增大电场强度到 0.7 V/nm 时, IL-6 波动程度

更剧烈, 并且可以观察到在 IL-6 的长螺旋连接处 (75 号及 110 号残基附近) 波动最明显. 因此, 随着电场强度的增大, 首先在 IL-6 的螺旋连接处发生变构, 其次再发生长螺旋的解绕.

对于 IL-6 结构而言, 在螺旋 B 与螺旋 C 中存在两对关键的盐桥来维持 IL-6 结构稳定, 分别在 Glu 95 与 Lys 120 以及 Glu 80 与 Lys 129 之间^[28]. 同样在螺旋 B 与螺旋 D 中, 也存在 Arg 104 与 Asp 160 形成的盐桥保持结构稳定. 然而, 螺旋 A 处于 IL-6 的 N 端, 对于维持 IL-6 的活性不是必须的^[29]. 因此, 本文计算了电场作用下 ($E = 0.5$ V/nm, $f = 30$ MHz) 该 3 对残基的质心距离随时间的变化, 如图 4 所示. 与无电场相比, 电场使得螺旋间维稳的残基对距离均有增大的趋势. 其中 Glu 95-Lys 120 与 Glu 80-Lys 129 距离改变较为明显, 在峰值处的最大距离均大于 3 nm. 螺旋 B 与螺旋 D 间的盐桥 Arg 104-Asp 160 距离峰值约为 2 nm. 该结果表明, 电场使 IL-6 长螺旋之间维持稳定的盐桥发生断裂, 并且 B 螺旋与 C 螺旋之间变化更为明显.

3.3 二级结构

为了探究电场对于维持 IL-6 刚性结构以及促进复合物形成的 C 端是否造成影响, 本文进一步计算了 C 端残基的二级结构数量, 包括 α 螺旋、 β 折叠、 β 桥、卷曲、转角、弯曲等^[39]. 其中, α 螺旋是判断 IL-6 是否维持原结构的重要依据. 图 5(a) 为 $E = 0.5$ V/nm 时不同电场频率下 IL-6C 端残基二级结构总数分布情况. 当 $f = 100$ MHz 时, α 螺旋占比最大; 当 f 减小到 50 MHz 时, α 螺旋数量开始减少; 随着 f 的继续降低, α 螺旋解旋更加明显. 由此可见, 只有当 f 较小时, IL-6 的 C 端刚

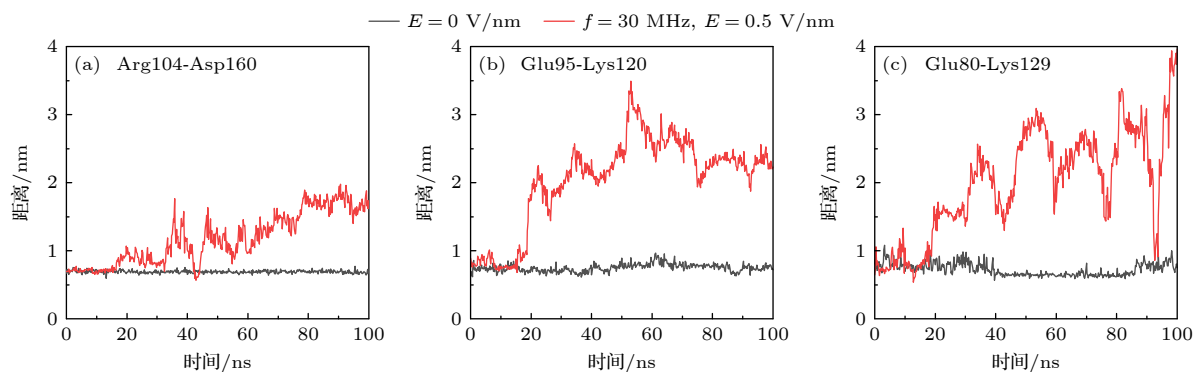


图 4 电场对形成盐桥的残基质心距离的影响
Fig. 4. Effect of electric field on the center distance of residual salt bridge.

性结构才能有足够时间增加极化程度,从而使 α 螺旋变构.

此外,计算了 $f = 30$ MHz时不同电场强度对IL-6C端残基二级结构总数分布的影响,如图5(b)所示.当 $E \leq 0.3$ V/nm时, α 螺旋数量并无明显变化;当 E 增至0.5 V/nm时, α 螺旋数量明显减少;进一步增大 E 至0.7 V/nm时, α 螺旋数量仅为 $E = 0.5$ V/nm时的一半.因此,提高电场强度可以增强IL-6C端 α 螺旋的解旋程度.

另外,使用DSSP程序计算了不同电场强度下IL-6每个残基随时间的变化情况.如图6所示,相比于无电场的情况,当 $E = 0.1$ V/nm或0.3 V/nm

时,IL-6只有本就不稳定的N端结构略微发生变化.当 $E = 0.5$ V/nm时,螺旋连接处结构改变,但主体螺旋仍存在.直到 $E = 0.7$ V/nm,IL-6螺旋基本全部解旋.结合图3(b)的RMSF结果来看,电场强度的增大首先引起连接长螺旋B和C的短BC环大幅度波动,进而导致螺旋整体的变构.此外,通过VMD截取了不同电场强度中IL-6随时间变化的构象快照,如图7所示,展现了电场强度的增加对IL-6解旋的促进作用.电场导致的蛋白变构,甚至长螺旋的解旋在以往的实验中已被证实,并且电场强度的增大也会使蛋白结构变化更加剧烈^[40,41].

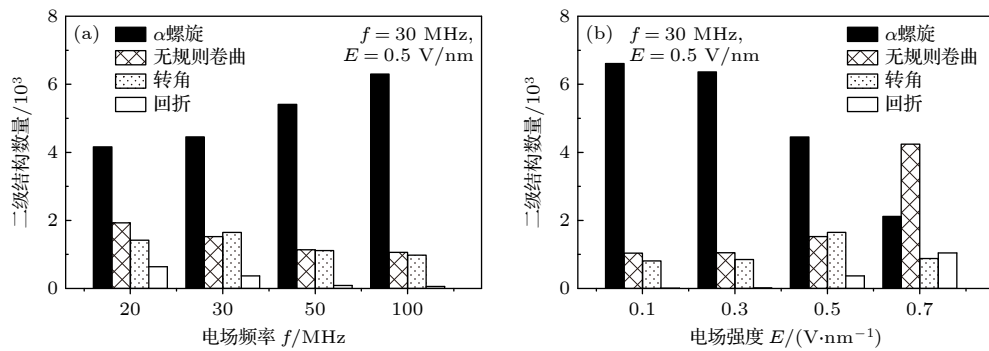


图5 (a) 电场频率及 (b) 电场强度对IL-6C端二级结构总数的影响

Fig. 5. Total number of secondary structures of the C-terminal of IL-6 at electric field with different (a) frequencies and (b) intensities.

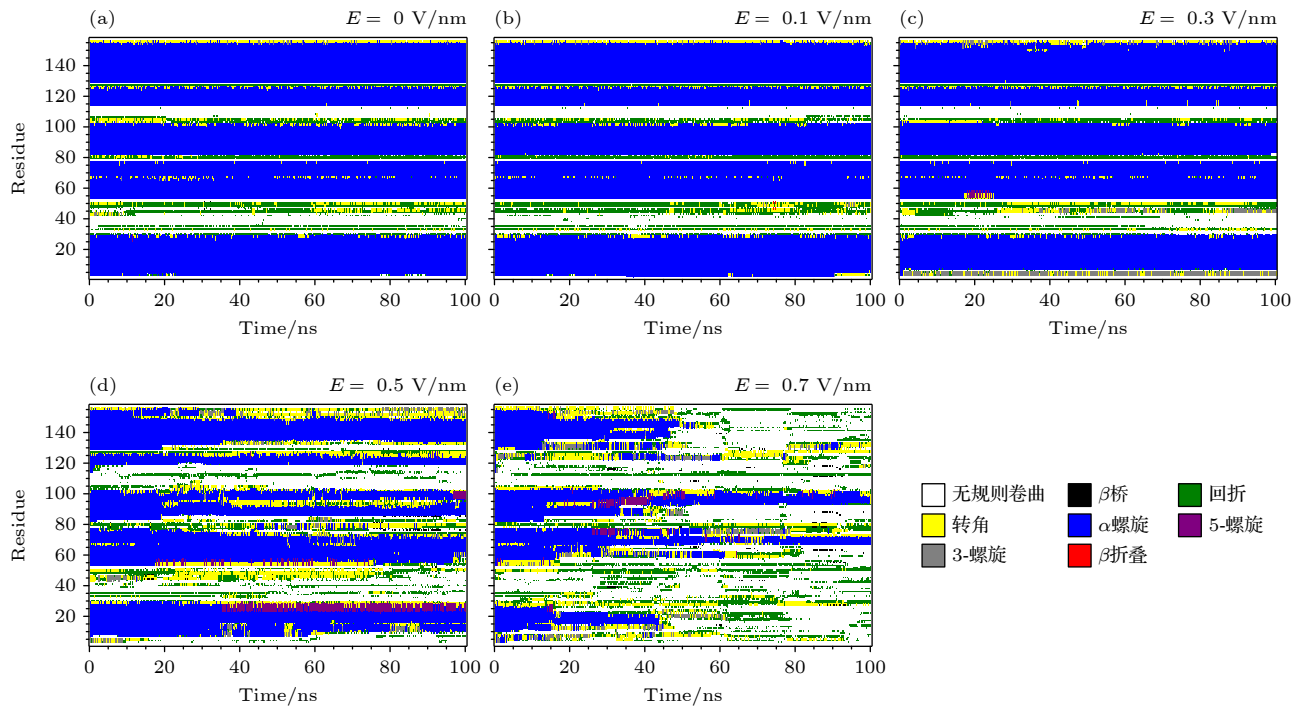


图6 不同强度电场下IL-6二级结构变化

Fig. 6. Stride evolution of secondary structures of protein IL-6 at different electric field intensities.

3.4 偶极矩

生物分子总偶极矩由各肽键单位的偶极矩组成,通过分析偶极矩随时间的变化情况,对于理解生物分子同环境下的稳定性和电荷分布有重要的意义. 在 α 螺旋中,各肽键单位的偶极矩沿螺旋轴

方向定向排列,由带负电的一端指向带正电的一端. IL-6 的结构主要由 α 螺旋组成,施加电场后, α 螺旋的方向会逐渐与电场方向趋向一致.

图 8(a) 展示了 $E = 0.5 \text{ V/nm}$ 时,不同电场频率下 IL-6 总偶极矩的变化规律. 可以看出当 $f = 50 \text{ MHz}$ 或 100 MHz 时,尽管偶极矩在随电场变

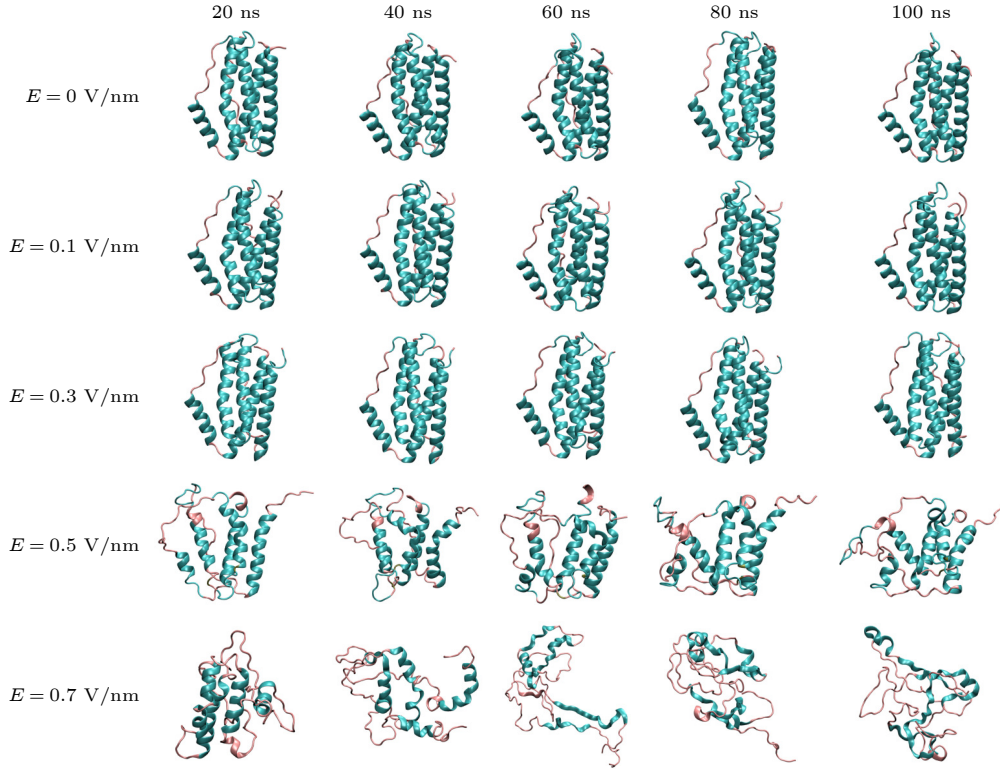


图 7 不同电场强度下 IL-6 结构快照

Fig. 7. Three-dimensional structures of protein IL-6 at different electric field intensities.

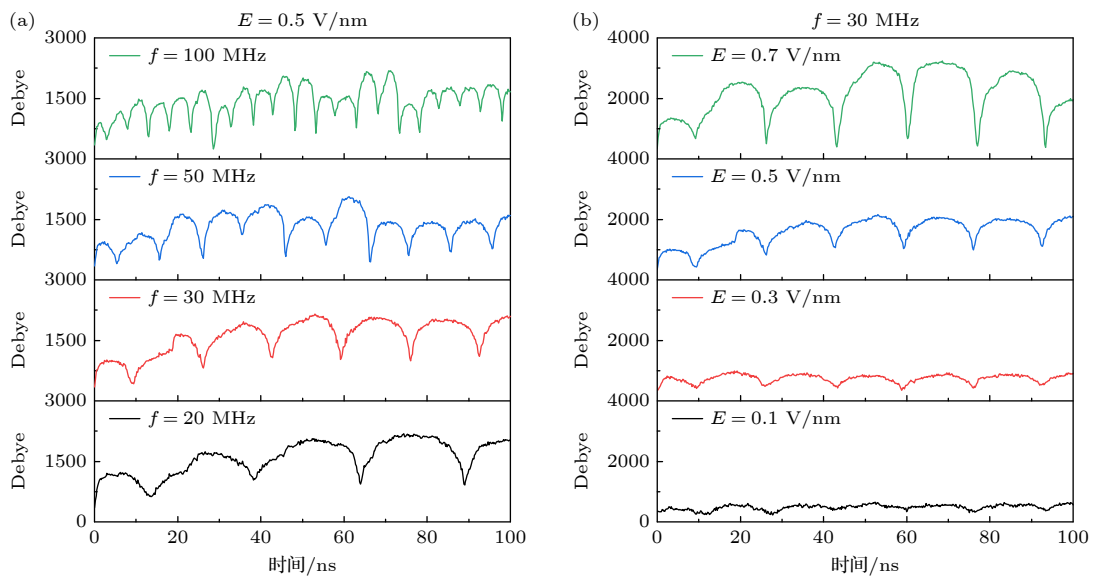


图 8 (a) 电场频率及 (b) 电场强度对偶极矩的影响

Fig. 8. Total dipole moment of the protein IL-6 at electric field with different (a) frequencies and (b) intensities.

化而波动,但是平均峰值较小,约为 1500 Debye,在该频率范围内仅能引起 IL-6 部分不稳定结构构象改变,但是不足以影响 IL-6 的刚性螺旋结构.当 $f = 20$ MHz 或 30 MHz 时, IL-6 的总偶极矩仅经过一个周期就达到了 2000 Debye,这是由于电场频率较低, IL-6 的总偶极矩有足够的上升时间,进而造成 IL-6 的结构改变.

此外,计算了 $f = 30$ MHz 时不同电场强度对 IL-6 偶极矩的影响,结果如图 8(b) 所示.当 $E = 0.1$ V/nm 或 0.3 V/nm 时,总偶极矩波动不超过 1000 Debye,不足以引起 IL-6 构象的变化;在 $E = 0.5$ V/nm 时,偶极矩峰值达到了 2000 Debye;当 $E = 0.7$ V/nm 时,最大偶极矩超过了 3000 Debye.该结果表明电场强度的增大增强了 IL-6 的极化反应,并且当电场强度高于 0.5 V/nm 时,偶极矩才会有明显的增大.

3.5 与受体的结合能力

在关于 IL-6 与其受体结合的实验中^[42],发现 IL-6 的 Arg 179-Arg 182 残基在与受体接触时波动很小,以此保持 IL-6 的刚性结构,促进复合物的形成.若将 IL-6 的 Arg 179 突变为赖氨酸,导致了生物活性急剧下降^[43].因此,本文在 IL-6 与 IL-6R 的复合物中选择 IL-6 刚性部位中的 Arg 179 与受体 Glu 277 形成的残基对,通过 Arg 179 (IL-6)-Glu 277 (IL-6R) 的距离来判断 IL-6 是否能与受体正常结合,以此预测电场对 IL-6 后续信号通路的影响.

对 IL-6 施加一定电场 ($f = 30$ MHz, $E = 0.5$ V/nm) 并持续作用 100 ns 后,与其受体进行对接.采用 pyDock3 软件计算了 IL-6 中 Arg 179 与 IL-6R 中 Glu 277 的距离位置,在不同电场条件下进行多次模拟,选择接近平均距离的构象,以减小其误差.如图 9 所示,在无电场的情况下,Arg 179 与 Glu 277 结合紧密,空间距离约为 4 Å.而在电场作用后,该结合位点的空间距离增大到 60.7 Å,此时 IL-6 与其受体无法进行正常对接.与此同时,电场也会对 IL-6R 的结构及功能造成影响^[13],意味着电场进一步影响其对接功能,并抑制了 IL-6 激活后续信号通路的能力.除电场之外, CAP 产生的自由基与相关生物分子的相互作用也是不可忽视的, Yang 等^[44]通过反应分子动力学证实了 CAP 产生的 O 原子会破坏新型冠状病毒刺

突蛋白的结构,从而影响其功能.由此推测自由基与 IL-6 作用后会改变 IL-6 的正常生理功能,该结果将在之后的研究中进一步展开讨论.

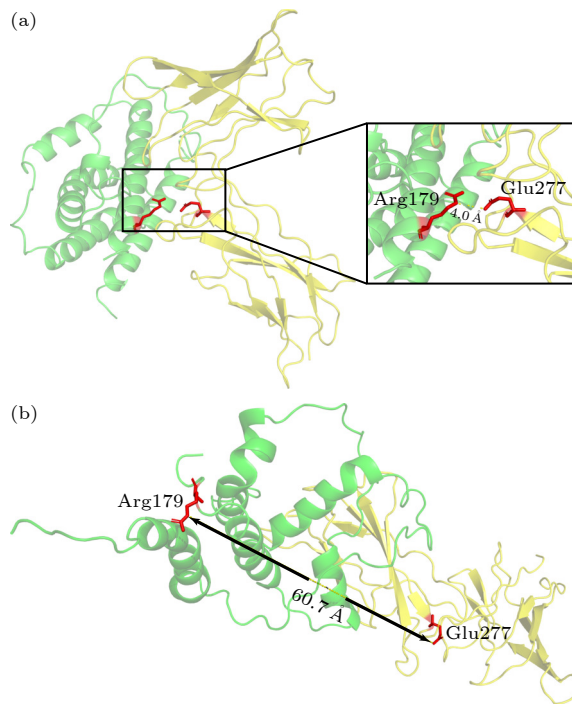


图 9 (a) 无电场与 (b) $f = 30$ MHz, $E = 0.5$ V/nm 电场作用下, IL-6 与其受体结合能力,其中绿色代表配体 IL-6,黄色代表受体 IL-6R α

Fig. 9. Effect of electric field on the docking of IL-6 and IL-6R: (a) No electric field; (b) $f = 30$ MHz, $E = 0.5$ V/nm. Green, ligand IL-6; yellow, receptor IL-6R α .

4 结 论

CAP 已被证实为一种安全高效的癌症治疗方法,然而有关其诱导的交变电场对癌症关键生物分子间相互作用的动力学行为和结构及功能的影响仍缺乏研究.本文采用分子动力学和分子对接方法,通过统计在不同交变电场频率及强度下, IL-6 的 RMSF、RMSD、二级结构含量及偶极矩,分析了电场参数对 IL-6 的结构影响,并结合与受体的对接结果,讨论了电场作用下 IL-6 潜在功能的变化.本研究突破了以往仅考虑静电场的作用,将交变电场应用于 IL-6 结构及功能的探讨中,对电场作用下 IL-6 的构象变化规律进行了全新的解释,主要结论如下:

1) 当 f 较高时, IL-6 偶极矩较小,只能引起 IL-6 的 N 端结构发生变化.当 f 较低时,偶极矩增大,从而使得 IL-6 维持结构稳定的刚性部位发生

改变.

2) 引起 IL-6 结构变化的阈值电场强度为 0.5 V/nm, 当 $E \geq 0.5$ V/nm 时, IL-6 的螺旋连接处首先开始发生构象变化, 再进一步造成 IL-6 长螺旋的解旋.

3) 在一定电场作用下, IL-6 与其受体的关键结合残基距离增大, 无法进行正常的受体结合, 从而对其生物效应机制产生潜在的影响.

可见, CAP 治疗过程中激发的电场会对 IL-6 结构及其相关功能产生复杂的影响. 值得注意的是, 相比高频电场, 低频电场更容易引起 IL-6 的 C 端的刚性结构及关键受体对接部分发生结构变化, 同时造成 AB 短螺旋间维稳的二硫键波动更剧烈. 在实际应用中, 可以依据相关的理论计算结果, 调整 CAP 源参数达到抑制高表达炎症因子或其他负面因子的作用. 反之, 对于一些有益于癌症治疗的生物分子, 也可以通过提高电场频率的方式使其保持其完整性. 本文提出的相关模型及结果丰富了 CAP 治疗作用的微观理论研究, 并发现了电场参数与生物分子结构之间的新关系, 为进一步理解电场对相关生物学功能的影响提供了有力的理论依据, 也为后续等离子体、乃至高压脉冲电场治疗肿瘤的参数选取提供了重要的参考价值.

参考文献

- [1] Yan D, Sherman J H, Keidar M 2017 *Oncotarget* **8** 15977
- [2] Graves D B 2014 *Phys. Plasmas* **21** 080901
- [3] Limanowski R, Yan D, Li L, Keidar M 2022 *Cancers (Basel)* **14** 3461
- [4] Dubuc A, Monsarrat P, Virard F, et al. 2018 *Ther. Adv. Med. Oncol.* **10** 1
- [5] Zhang H, Zhang J K, Xu D H, Liu D X, Rong M Z 2023 *Trans. China Electrotech. Soc.* **38** 231 (in Chinese) [张浩, 张基坤, 许德晖, 刘定新, 荣命哲 2023 *电工技术学报* **38** 231]
- [6] Dai X, Wu J, Lu L, Chen Y 2023 *Biomolecules & Therapeutics* **31** 496
- [7] Hu X C, Zhang X W, Liu Y X, Zhou G X, Lü Y 2022 *Chin. J. Hepatobil. Surg.* **28** 6 (in Chinese) [胡笑钊, 张晓伟, 刘样溪, 周古翔, 吕毅 2022 *中国肝胆外科杂志* **28** 6]
- [8] Li Y, Tang T Y, Lee H J, Song K 2021 *Int. J. Mol. Sci.* **22** 3956
- [9] Dejonckheere C S, Torres-Crigna A, Layer J P, et al. 2022 *Pharmaceutics* **14** 1767
- [10] Schuster M, Seebauer C, Rutkowski R, et al. 2016 *J. Craniomaxillofac. Surg.* **44** 1445
- [11] Hirasawa I, Odagiri H, Park G, Sanghavi R, Oshita T, Togi A, Yoshikawa K, Mizutani K, Takeuchi Y, Kobayashi H, Katagiri S, Iwata T, Aoki A 2023 *Plos One* **18** e0292267
- [12] Yusupov M, Van der Paal J, Neyts E C, Bogaerts A 2017 *Bba-Gen Subjects* **1861** 839
- [13] Jin X R, Hu X C, Chen J Y, Shan L Q, Hao D J, Zhang R 2024 *J. Biomol. Struct. Dyn.* DOI: 10.1080/07391102.2024.2329288
- [14] Negi M, Kaushik N, Lamichhane P, Jaiswal A, Borkar S B, Patel P, Singh P, Ha Choi E, Kaushik N K 2024 *J. Hazard. Mater.* **472** 134562
- [15] Song M H, Tang Y, Cao K M, Qi L, Xie K P 2024 *Front. Endocrinol.* **15** 1408312
- [16] Zhao H K, Wu L, Yan G F, Chen Y, Zhou M Y, Wu Y Z, Li Y S 2021 *Signal. Transduct. Tar.* **6** 263
- [17] Wolf J, Rose-John S, Garbers C 2014 *Cytokine* **70** 11
- [18] Akbari Z, Saadati F, Mahdikia H, Freund E, Abbasvandi F, Shokri B, Zali H, Bekeschus S 2021 *Appl. Sci.* **11** 4527
- [19] Fu L, Fung F K, Lo A C, Chan Y K, So K F, Wong I Y, Shih K C, Lai J S 2018 *Transl. Vis. Sci. Technol.* **7** 7
- [20] Tan J F, Song H W, Sun B F, Ji Y D, Long S F, Yang D 2024 *Acta Anatom. Sin* **55** 260 (in Chinese) [覃建锋, 宋海旺, 孙宝飞, 吉杨丹, 龙思方, 杨丹 2024 *解剖学报* **55** 260]
- [21] Filipe H A L, Loura L M S 2022 *Molecules* **27** 2105
- [22] Wu X, Xu L Y, Li E M, Dong G 2022 *Chem. Biol. Drug. Des.* **99** 789
- [23] Sun Y K, Guo L H, Wang K C, Wang S M, Gong Y B 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 248701 (in Chinese) [孙远昆, 郭良浩, 王凯程, 王少萌, 宫玉彬 2021 *物理学报* **70** 248701]
- [24] Zhang Q, Shao D Q, Xu P, Jiang Z T 2022 *Polymers-Basel* **14** 123
- [25] Fallah Z, Jamali Y, Rafii-Tabar H 2016 *Plos One* **11** e0166412
- [26] Hu X, Jin X, Xing R, Liu Y, Feng Y, Lyu Y, Zhang R 2023 *Results in Physics* **51** 106621
- [27] Zhou H, Geng Y, Yan S 2024 *Acta Phys. Sin.* **73** 048701 (in Chinese) [周晗, 耿轶钊, 晏世伟 2024 *物理学报* **73** 048701]
- [28] Gupta M, Ha K, Agarwal R, Quarles L D, Smith J C 2021 *Proteins* **89** 163
- [29] Schillinger O, Panwalkar V, Strodel B, Dingley A J 2017 *J. Phys. Chem. B* **121** 8113
- [30] Arisi M, Soglia S, Pisani E G, et al. 2021 *Dermatology Ther.* **11** 855
- [31] Uchida G, Ito T, Ikeda J, Suzuki T, Takenaka K, Setsuhara Y 2018 *Jpn. J. Appl. Phys.* **57** 096201
- [32] Lin A, Truong B, Patel S, Kaushik N, Choi E H, Fridman G, Fridman A, Miller V 2017 *Int. J. Mol. Sci.* **18** 966
- [33] Hu Q, Joshi R P, Schoenbach K H 2005 *Phys. Rev. E* **72** 031902
- [34] Pronk S, Páll S, Schulz R, et al. 2013 *Bioinformatics* **29** 845
- [35] Huang J, MacKerell A D 2013 *J. Comput. Chem.* **34** 2135
- [36] Bussi G, Donadio D, Parrinello M 2007 *J. Chem. Phys.* **126** 014101
- [37] Parrinello M, Rahman A 1981 *J. Appl. Phys.* **52** 7182
- [38] Cheng T M, Blundell T L, Fernandez-Recio J 2007 *Proteins* **68** 503
- [39] Biggin P C, Smith G R, Shrivastava I, Choe S, Sansom M S 2001 *Biochim. Biophys. Acta* **1510** 1
- [40] Urabe G, Katagiri T, Katsuki S 2020 *Bioelectricity* **2** 33
- [41] Zhao W, Yang R J, Zhang W B, Hua X, Tang Y L 2011 *Food Sci.* **32** 91 (in Chinese) [赵伟, 杨瑞金, 张文斌, 华霄, 唐亚丽 2011 *食品科学* **32** 91]
- [42] Leebeek F W, Kariya K, Schwabe M, Fowlkes D M 1992 *J. Biol. Chem.* **267** 14832
- [43] Fontaine V, Savino R, Arcone R, de Wit L, Brakenhoff J P, Content J, Ciliberto G 1993 *Eur. J. Biochem.* **211** 749
- [44] Yang Z H, Xiao A, Liu D W, Shi Q, Li Y 2023 *Plasma Process Polym.* **20** 2200242

Effect of alternating electric field induced by cold atmospheric plasma on conformation and function of interleukin-6*

Xing Ren-Fang¹⁾ Chen Ming¹⁾ Li Rui-Yu¹⁾ Li Shu-Qian¹⁾

Zhang Rui²⁾ Hu Xiao-Chuan^{1)3)†}

1) (School of Energy and Electrical Engineering, Chang'an University, Xi'an 710064, China)

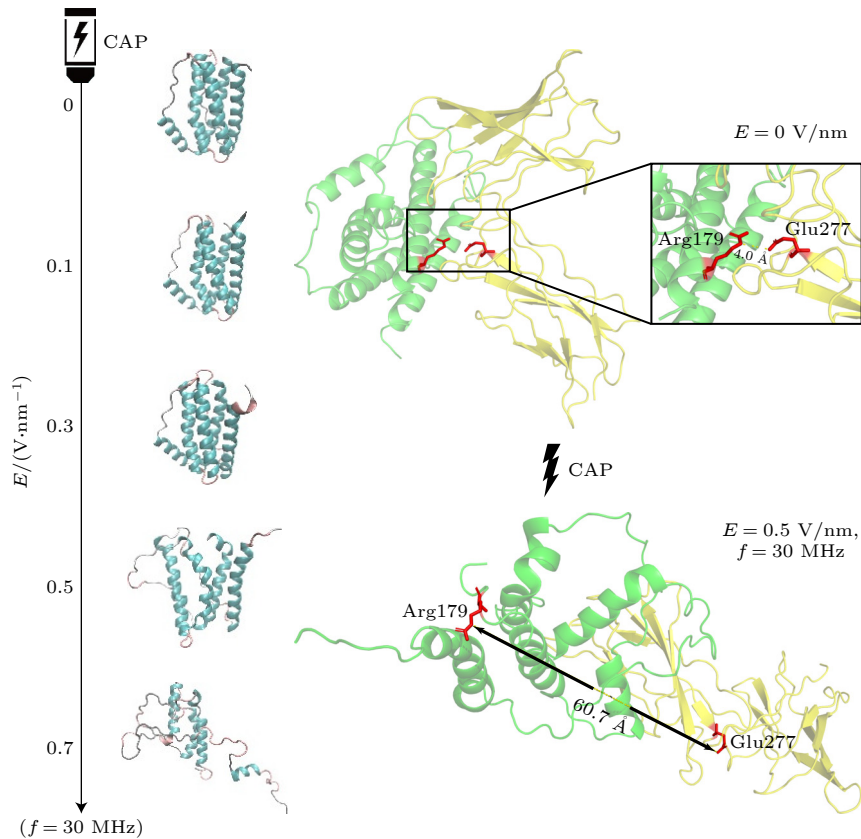
2) (Honghui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710068, China)

3) (Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

(Received 5 July 2024; revised manuscript received 1 August 2024)

Abstract

Cold atmospheric plasma (CAP) is considered to be a very promising cancer treatment method due to its “selective” killing effect on cancer cells. The CAP can inhibit tumor inflammatory responses and activate the immune system by reducing the expression of the key inflammatory factor Interleukin-6 (IL-6). However, the



* Project supported by the China Postdoctoral Science Foundation (Grant No. 2021M702629), the Key Research and Development Program of Shaanxi Province, China (Grant No. 2024SF-YBXM-386), the Natural Science Basic Research Plan of Shaanxi Province, China (Grant No. 2023-JC-YB-004), and the Scientists + Engineers Team Construction Project of Xi'an, China (Grant No. 24KGDW0023).

† Corresponding author. E-mail: huxc@chd.edu.cn

influence of the strong alternating electric field induced by CAP on the conformation and function of IL-6 remains unclear. In this study molecular dynamics simulation is used to investigate the effects of alternating electric fields with different frequencies and intensities on the conformation of IL-6. We statistically analyze the root mean square fluctuations, root mean square deviation, secondary structural alterations, and dipole moment changes of IL-6 under different electric field parameters. Furthermore, molecular docking is utilized to assess the influence on the receptor-binding process. The results show that when the electric field frequency is below 30 MHz and the intensity exceeds 0.5 V/nm, the average dipole moment of IL-6 increases, leading to changes in the rigid regions at the C-terminus which maintain structural stability. Specifically, the salt bridges that stabilize the long helices rupture, and the number of α -helices decreases. The docking outcomes reveal that the distance between the key binding residues of the conformationally altered IL-6 and its receptor increases, thereby disrupting the normal binding process and potentially impairing its normal biological functionality. This study explains the internal interaction mechanism of CAP-induced electric fields affecting IL-6-related biological effects at the micro level, and provides important theoretical basis for optimizing parameters in the practical application of CAP in tumor inflammation treatment and the development of effective cancer therapy strategies.

Keywords: cold atmospheric plasma, alternating electric field, interleukin-6, molecular dynamics simulation

PACS: 87.50.C-, 87.10.Tf, 87.14.E-, 87.15.B-

DOI: [10.7498/aps.73.20240927](https://doi.org/10.7498/aps.73.20240927)

冷大气压等离子体诱导的交变电场对白细胞介素-6结构及功能的影响

邢人芳 陈明 李芮羽 李淑倩 张瑞 胡笑钊

Effect of alternating electric field induced by cold atmospheric plasma on conformation and function of interleukin-6

Xing Ren-Fang Chen Ming Li Rui-Yu Li Shu-Qian Zhang Rui Hu Xiao-Chuan

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 73, 188703 (2024) DOI: 10.7498/aps.73.20240927

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.73.20240927>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

大气压脉冲放电等离子体射流特性及机理研究

Discharge characteristics and mechanism of plasma plume generated by atmospheric pulsed discharge

物理学报. 2021, 70(9): 095202 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20202246>

大气压非平衡等离子体甲烷干法重整零维数值模拟

Zero-dimensional numerical simulation of dry reforming of methane in atmospheric pressure non-equilibrium plasma

物理学报. 2021, 70(7): 075206 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201700>

大气压电晕等离子体射流制备氧化钛薄膜

Deposition of titanium oxide films by atmospheric pressure corona discharge plasma jet

物理学报. 2021, 70(9): 095205 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20202181>

固定功率下大气压交流氩气等离子体射流的光谱特性

Spectral diagnosis of atmospheric pressure AC argon plasma jet at constant power

物理学报. 2023, 72(11): 115201 <https://doi.org/10.7498/aps.72.20230307>

大气压氩气刷形等离子体羽的特性研究

Discharge characteristics of argon brush plasma plume operated at atmospheric pressure

物理学报. 2021, 70(15): 155201 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20202091>

屏蔽气体流速对同轴双管式氦气大气压等离子体射流粒子分布的影响

Effect of flow rate of shielding gas on distribution of particles in coaxial double-tube helium atmospheric pressure plasma jet

物理学报. 2022, 71(16): 165201 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20220421>