

## ПОИСК И АНАЛИЗ ГОМОЛОГИЧНЫХ КОНСЕРВАТИВНЫХ УЧАСТКОВ БЕЛКА SP-D

**И.А. Осинкина, студент**  
Волгоградский государственный университет  
(Россия, г. Волгоград)

*DOI:10.24412/2500-1000-2023-5-4-23-26*

**Аннотация.** В данной статье были изучены структурные изменения белка SP-D человека и различных видов млекопитающих с целью поиска консервативных участков аминокислотной последовательности белка и участков с наибольшим расхождением. Данное исследование направлено на анализ связи структуры белка с его функциональной эффективностью, что может быть использовано для понимания и эффективного лечения воспалительных болезней легких. В результате работы выяснено, что наибольшее количество различий накоплено в структурных доменах белка, что вероятно обусловлено его функциональной сформированностью.

**Ключевые слова:** суфрактант-ассоциированный белок D, SP-D, аминокислотная структура белка, гомологичные участки последовательности.

Суфрактант-ассоциированный белок легких типа D (SP-D) является одним из ключевых белковых регуляторов легочных макрофагов, которые, в свою очередь, являются основой легочного иммунитета. Снижение эффективности работы белка SP-D связывают с повышением риска развития воспалительных заболеваний легких: таких как ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз [1]. Было выяснено, что у мышей при отсутствии гена белка SP-D в разы повышаются риски и тяжесть проявления подобных заболеваний [2]. В связи с этим, исследование структурных особенностей данного белка напрямую связано с пониманием причин и улучшением методов лечения воспалительных болезней легких, что является несомненно важным в

условиях прогрессирования тенденции увеличения числа людей, страдающих от этих болезней. Задачей данного исследование стало изучение структурных особенностей SP-D белка у животных различных видов и поиск консервативных участков, с которыми могут быть связаны проявления иммунорегуляторных свойств белка.

Суфрактант-ассоциированный белок легких типа D (SP-D) у человека представляет собой олигомерную структуру (рис. 1), мономер которой имеет молекулярную массу 43кДа и состоит из 375 аминокислот. Белок локализуется в межклеточном матриксе для повышения способности взаимодействия с макрофагами [3].



Рис. 1. Олигомерная структура белка SP-D человека

Олигомер белка включает четыре домена: два структурных – Коллагеноподобный домен, С-концевой лектиновый домен и два функциональных – NH<sub>2</sub>-хвостовой домен и домен «шейки» [3] (рис. 2).

Структурные домены (особенно домен «шейки») непосредственно участвуют в

олигомеризации белка, объединяя мономеры в додекамерную структуру.

Функциональные домены непосредственно связаны с иммунорегуляторной функцией белка: они способны активировать иммунный ответ провоспалительной и противовоспалительной направленности [1].

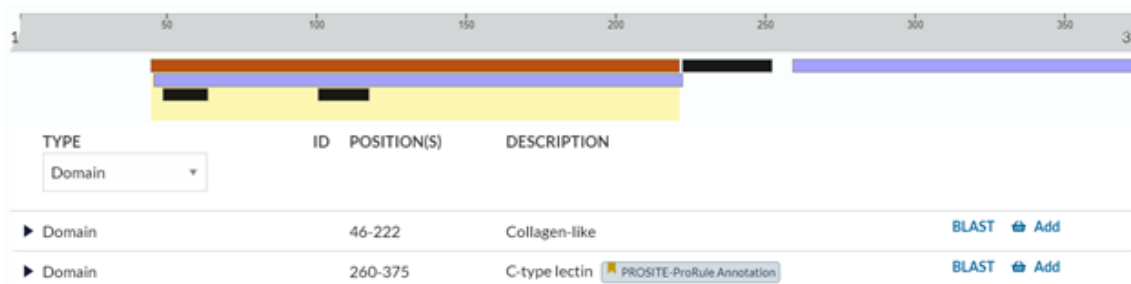


Рис. 2. Доменная структура белка SP-D человека

Для исследования были взяты аминокислотные последовательности белка SP-D шести видов млекопитающих (Homo sapiens, Macaca Mulatta, Mus Musculus, Rattus Norvegicus, Sus Scofa, Bos Taurus) из банка данных аминокислотных последовательностей UniProt:

- >sp|P35247|Homo sapiens (Человек)
- >sp|P50404|Mus musculus (Мышь)

- >sp|Q1PBC5|Macaca mulatta (Макака)
- >sp|Q9N1X4|Sus scrofa(Свинья)
- >sp|P35248|Rattus norvegicus (Крыса)
- >sp|P35246|Bos Taurus (Бык)

При помощи алгоритмов выравнивания последовательностей было построено множественное выравнивание данных аминокислотных последовательностей (рис. 3).

Protein Sequences	
Species/Abbrv	
1. spP35247HomoSapience	M L L F L L S A L V L L L T P L G Y L E A D M K T Y S R T A P S A C T L V M C S V E V E G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A A G A G M P G G A S P V G P K G D N G S V G E P G P K G D G P S G P P G
2. spQ1PBC5MakakaMulata	M L L F L L S A L V L L L T P L G Y L E A D M K T Y S R T A P S A C T L V M C S V E V E G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A A G A G M P G G A S P V G P K G D N G S I G E P P K G D G P S G P P G
3. spP50404MusMusculus	M L F F L S M L V L L V P L G L E A E K R S R S P P F C T L V M C S P E N G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A A G L S G L P P R P V G P K E N G S A E P P K E R L S G P P G
4. spP35248Rattus	M L H F L S M L V L L L V P L G L E A E K R L S R S I T H C I T L V L C S P E N G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A A G L S G L P P R P V G P K E N G S A E P P K E R L S G P P G
5. spQ9N1X4SusScrofa	M L L L P L S V L L L L T P P R R L G A E M K T Y S R A V A M A C A L V M C S P E N G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A V G R A G M P G L A P V G P K G D N G S I G E P P K G D G P S G P P G
6. spP35246BosTaurus	M L L L P L S V L L L L T P P R R L G A E M K T Y S R K T M A A C I L V M C S P E N G L P G R D G R D G R E G P R G E K G G P G L P G A G R A G M P G L A P I L I K G D N G S A E P P K G D G P S G P P G
Species/Abbrv	
1. spP35247HomoSapience	P P G V P G A R G P P G K G I G G G K P S P K E A P K G E V A P G M G G A G A R G L A G P K G R E V P G E R V P G N G A A G A G A M P G G A S P V G P K G D N G S I G E P P K G D G P S G P P G
2. spQ1PBC5MakakaMulata	P P G V P G A R G P P G K G I G G G K P S P K E A P K G E V A P G M G G A G A R G L A G P K G R E V P G E R V P G N G A A G A G A M P G G A S P V G P K G D N G S I G E P P K G D G P S G P P G
3. spP50404MusMusculus	L P G I P G P A G K E G P S G K G I G P P G K P S P K E A P K G E V A P G M G G T G A K G S T G P K E R G A P V G G A P N A G A A G A P A G P G A P G R P P L K G D R V P G D R G I K G E G G
4. spP35248Rattus	L P G I P G P A G K E G P S G K G I G P P G K P S P K E A P K G E V A P G M G G T G A K G S T G P K E R G A P V G G A P N A G A A G A P A G P G A P G R P P L K G D R V P G D R G I K G E G G
5. spQ9N1X4SusScrofa	P P G I P G P A G K E G P S G K G I G P P G K P S P K E A P K G E V A P G M G G A G A R G L A G P K G R E V P G E R V P G N G A A G A G A M P G G A S P V G P K G D N G S I G E P P K G D G P S G P P G
6. spP35246BosTaurus	P P G M P G A R G P S G K G I G P P G K P S P K E A P K G E V A P G I G S R - - - P A G L K E R E A P E P G A P R A G A P A G I G P G P S G A R P P L K G D R G T P E R G A K G E S
Species/Abbrv	
1. spP35247HomoSapience	L P D V A L R Q Q V E A L G G V D H L Q A A F S Q Y K K V E L F P P G R V G G E K I F K T A G F V K F F E A G L L C T A G G Q L A P R S A A T A A L D Q L V V A K N E A A F L M T D K T E G K F T Y P T G E
2. spQ1PBC5MakakaMulata	L P D S A A L R Q Q M E A L G K L R L E V A F S H Y K K A A L F P P G R V G G K I F R A A D S E K P F E A G E M C K G A G G L A P R S A T E N A A I D Q L I T A H N K A A F L M T D V G T E G K F T Y P T G E
3. spP50404MusMusculus	L P D S A A L R Q Q M E A L G K L R L E V A F S H Y K K A A L F P P G R V G G K I F R A A D S E K P F E A G E M C K G A G G L A P R S A T E N A A I D Q L I T A H N K A A F L M T D V G T E G K F T Y P T G E
4. spP35248Rattus	L P D S A A L R Q Q M E A L G K L R L E V A F S H Y K K A A L F P P G R V G G K I F R A A D S E K P F E A G E M C K G A G G L A P R S A T E N A A I D Q L I T A H N K A A F L M T D V G T E G K F T Y P T G E
5. spQ9N1X4SusScrofa	L P S I A L R Q Q V E I L G G V D H L Q A A F S Q Y K K V E L F P P G R V G G E K I F K T G E G E K F F Q G A G V C T A G G M A P R E E N E A L D Q L V T A N K A A F L M T D K R E G K F T Y P T G E
6. spP35246BosTaurus	L A E V N A L R R V G I L E G L R L Q N A F S Q Y K K A M L F P G R V G G E K I F K T E G E K F F Q G A G V C T A G G L P P R S A A E N E A L T Q L A T A N K A A F L M S D T R K E G F T Y P T G E
Species/Abbrv	
1. spP35247HomoSapience	S L V Y S N W A P G E P N D D G S - - - E D C V E I F T N G K W N D R A C G E K R L V V C E F
2. spQ1PBC5MakakaMulata	S L V Y S N W A P G E P N D D G S - - - E D C V E I F T N G K W N D R A C G E K R L V V C E F
3. spP50404MusMusculus	P L V Y S N W A P G E P N N N G G A - - - E N C V E I F T N G W N D K A C G E R L V I C E F
4. spP35248Rattus	P L V Y S N W A P G E P N N N G G A - - - E N C V E I F T N G W N D K A C G E R L V I C E F
5. spQ9N1X4SusScrofa	P L V Y A W A P G E P N N D G S - - - E N C V E I F P N G K W N D K V G E R L V I C E F
6. spP35246BosTaurus	P L V Y S N W A P G E P N D D G S - - - E N C V E I F P N G K W N D K V G E R L V I C E F

Рис. 3 Результаты множественного выравнивания аминокислотных последовательностей

Анализируя результаты построения множественного выравнивания можно заметить, что максимально консервативными, с минимальным количеством изменений, являются участки 44-70, 106-155, 160-221, 326-378 аминокислоты. А наибольшие расхождения присутствуют на участках 1-43, 71-83, 221-325. Причем, если обратиться к доменной структуре данного белка, то можно заметить, что области наибольшей консервативности соответствуют функциональным доменам, а области наименьшей консервативности – в большей части принадлежат доменам структурным, из чего можно сделать выводы, что структурная

часть данного белка претерпела наибольшие изменения. Также, если анализировать видовое соответствие, то виды, близкие между собой (человек-макака, крыса-мышь, свинья-бык) имеют большее сходство, что говорит о факте изменения структуры белка при расхождении семейств.

С целью анализа эволюционных изменений на основе данных множественного выравнивания было построено филогенетическое дерево по алгоритму Максимального правдоподобия (с использованием программы MEGAX) (рис. 4).

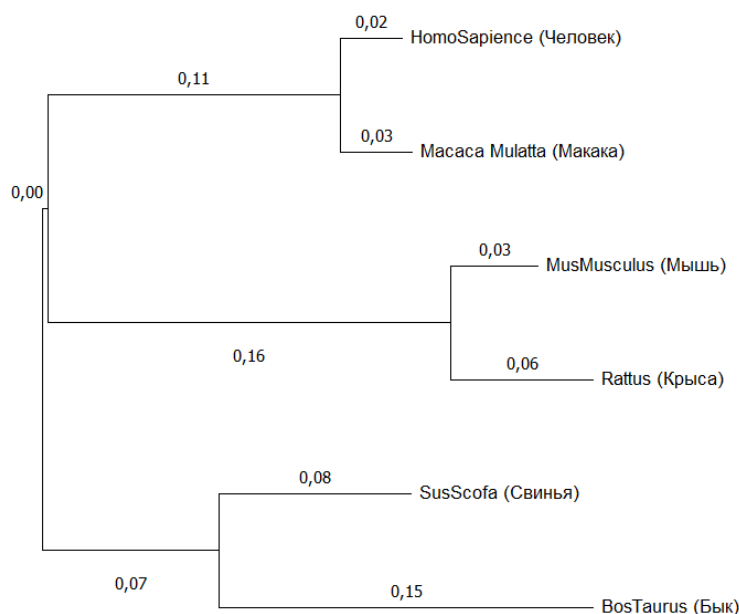


Рис. 4 Филогенетическое дерева белка SP-D для разных видов млекопитающих

Исходя из данных структуры филогенетического дерева видно, что первое эволюционное расхождение произошло у белка свиньи и быка (0,07), однако наиболее

ранним конечным вариантом, все же оказался белок человека (0,13), хотя его расхождение с другим приматом произошло позже (0,11). Наиболее филогенетиче-

ски поздним можно считать белок грызунов (0,16 до расхождения), что говорит о наиболее современной форме SP-D у мыши и крысы. В то же время, по данным выравнивания аминокислотная последовательность белков мыши и крысы имеет наибольшее количество отличий от других последовательностей, но наиболее отдалена от свиньи и быка, а последовательность белка приматов (человека и макаки), имеет участки консервативного сходства и с белком свиньи и с белком грызунов, что может говорить о том, что в плане эволюционного развития белок человека находится посередине между SP-D свиньи и быка и SP-D крысы и мыши. Возможно наличие у крыс и мышей отличий в структурном домене как раз таки связано с улучшением способности их белка к взаимодействию с

макрофагами и улучшению иммунорегуляторной функции.

Таким образом, консервативные участки белка SP-D наиболее связаны с функциональными доменами, в то же время в структурных доменах присутствует наибольшее количество различий в аминокислотной структуре. Само по себе наличие изменений у разных видов говорит о том, что эволюция данного белка не закончена, но большая консервативность функциональных доменов свидетельствует о большом возрасте и уровне сформированности функций белка. В то же время повышение эффективности работы белка может быть достигнута при помощи изменений его структурных доменов и повышении способности к функциональной олигомеризации и связыванию с макрофагами.

#### Библиографический список

1. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 1. – С. 90-98.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких // *Consilium medicum*. – 2003. – № 5(4). – С. 176-181.
3. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль // *Современные проблемы науки и образования*. – 2011. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4717> (дата обращения: 23.05.2023).

#### SEARCH AND ANALYSIS OF HOMOLOGUE CONSERVATIVE REGIONS OF SP-D PROTEIN

I.A. Osinkina, *Student*  
Volgograd State University  
(Russia, Volgograd)

**Abstract.** *In this article, structural changes in the SP-D protein of humans and various mammalian species were studied in order to find conservative regions of the amino acid sequence of the protein and regions with the greatest discrepancy. This study is aimed at analyzing the relationship between protein structure and its functional efficiency, which can be used to understand and effectively treat inflammatory lung diseases. As a result of the work, it was found that the greatest number of differences was accumulated in the structural domains of the protein, which is probably due to its functional formation.*

**Keywords:** *surfactant-associated protein D, SP-D, amino acid structure of the protein, homologous regions of the sequence.*