

VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Зимняя школа воспалительных заболеваний кишечника»



**Хемокин-подобные белки микроорганизмов,
как потенциальный фактор патогенеза
воспалительных заболеваний кишечника**

**Северо-Западный
государственный
медицинский
университет им.
И.И. Мечникова**

**кафедра
медицинской
микробиологии**



Рябинин И.А.
(Igor.Ryabinin@szgmu.ru)

2024 г.

Введение. В последние десятилетия в свете развития метагеномики все больше внимания уделяют роли микробного сообщества в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Если начальные работы в этой сфере были нацелены на поиск вероятного этиологического агента-инициатора, то в настоящее время стало очевидно, что представители кишечной микробиоты при ВЗК участвуют комплексно и включаются в сложный иммунопатологический процесс. Компоненты клеток микроорганизмов и их экзометаболиты способны вызывать и модулировать продукцию цитокинов (хемокинов) клетками человека. **Но не менее интересна возможность микробных белков непосредственно выступать в качестве лигандов цитокиновых рецепторов, расположенных на кишечном эпителии. Установлению такой возможности средствами биоинформатики посвящена представленная работа.**

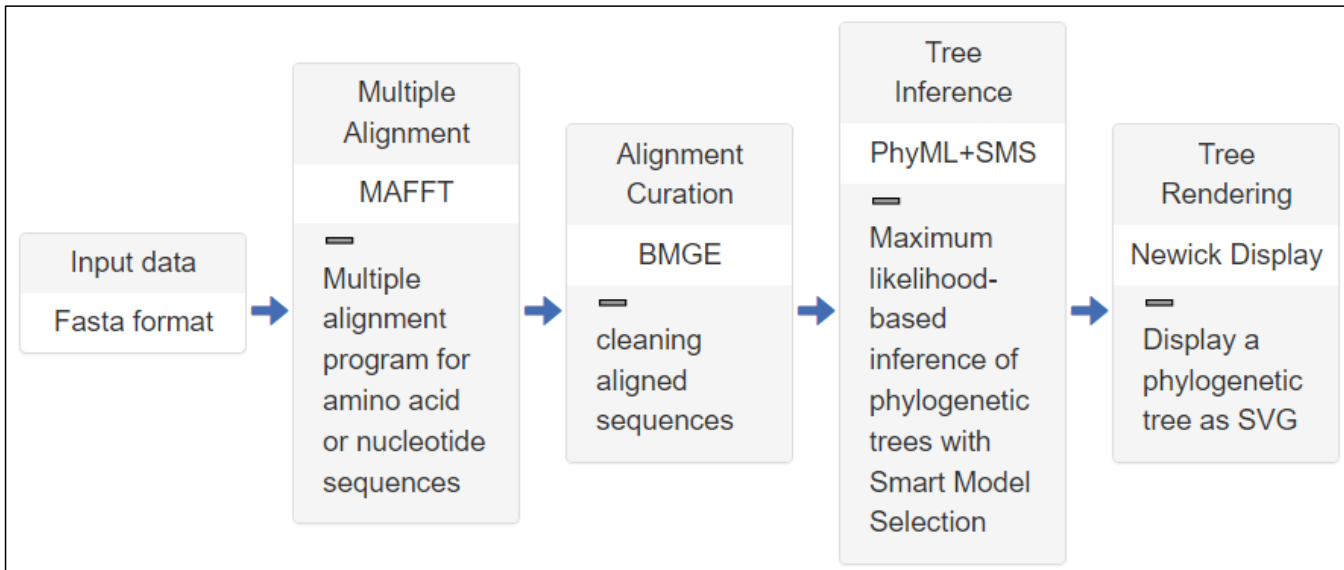
Таблица 1. Рецепторы хемокинов на колоноцитах и их лиганды (по данным Dwinell M., 1999 с изменениями)

Рецептор	Цитокины-лиганды
CCR1	CCL3, CCL5, CCL7, CCL23
CCR2	CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13, CCL16, PSMP
CCR3	CCL11, CCL26, CCL7, CCL13, CCL5
CCR4	CCL2, CCL4, CCL5, CCL17, CCL22
CCR5	CCL3, CCL4, CCL3L1, CCL5
CCR6	CCL20
CCR7	CCL19, CCL21
CCR8	CCL1
CXCR4	SDF-1

Сокращения: CCR — хемокиновый рецептор C-C-типа; CCL — хемокин-лиганд с мотивом C-C; CXCR — хемокиновый рецептор C-X-C-типа; PSMP — PC3-ассоциированный секреторируемый микросемипроtein; SDF-1 — фактор стромальных клеток 1.

Материалы и методы исследования

Для поиска гомологов использовали аминокислотные последовательности хемокинов (согласно таблице 1) из базы UniProt: P48061 (структура так называемой «канонической» изоформы), P10147, P13236, P16619, D0EI67, P01375, P80098, H2QCR2, P13500, P80098, P80075, Q62401, A0A087WUE5, Q1L6U9, P51671, Q9Y258, Q99616, Q92583, O00626, P78556, Q99731, O00585 и P22362. Поиск гомологов выполнен в ресурсе Protein-BLAST по алгоритму protein-protein BLAST среди нерезервированных белковых последовательностей представителей таксонов Bacteria (taxid: 2), Archaea (taxid: 2157), Fungi (taxid: 4751), Entamoeba (taxid: 5758), Chilomastix (taxid: 450634), *Enteromonas homonis* (taxid: 460189), *Pentatrichomonas hominis* (taxid: 5728), Caudoviricetes (taxid: 2731619), проведена обработка в сервисе MSAV v. 1.25.0. Кластеризацию последовательностей найденных микробных белков и хемокинов человека выполнили в редакторе NGPhylogeny в режиме «Advanced Workflow» с настройками согласно схеме:



Аналогично провели поиск белков-гомологов фактора некроза опухолей — альфа (TNF α): рецепторы для него на колоноцитах не найдены, но этот цитокин важен в патогенеза ВЗК.

**Результаты
исследования
представлены на
слайдах 4-6.**

Цитокины	Таблица 2. Микроорганизмы, в протеоме которых найдены гомологи цитокинов человека			
	<i>Acinetobacter pittii</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>
CCL2	+	—	—	+
CCL3	+	+	+	+
CCL3L1	+	+	+	+
CCL4	+	—	+	+
CCL5	+	+	—	—
CCL7	+	+	—	+
CCL8	+	—	—	+
CCL11	+	+	—	—
CCL12	+	—	—	+
CCL13	+	—	—	+
CCL16	+	—	—	—
CCL20	—	+	—	—
CCL21	+	+	—	—
CCL22	—	—	—	+

Результаты исследования (продолжение). Выравнивание найденных белков-гомологов с последовательностями хемокинов человека в редакторе Multiple Sequence Alignment Viewer

Для хемокина CCL3L1:

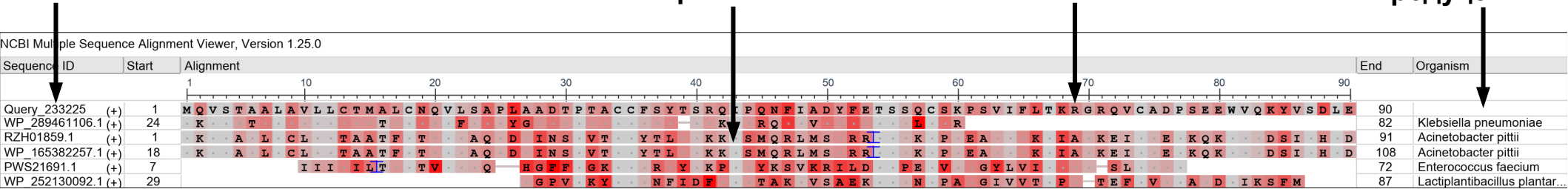
(примеры)

Номера, под которыми зарезервированы последовательности гомологов

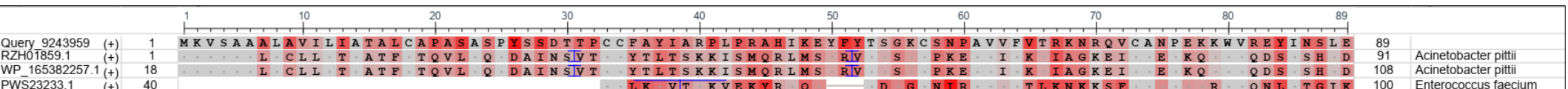
Результат выравнивания

Последовательность хемокина

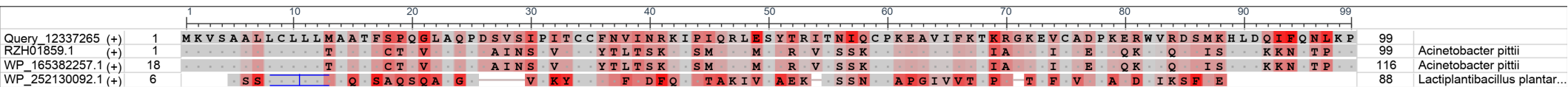
Виды бактерий — продуценты



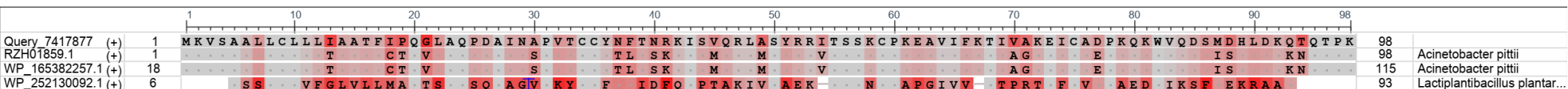
Для хемокина CCL5:

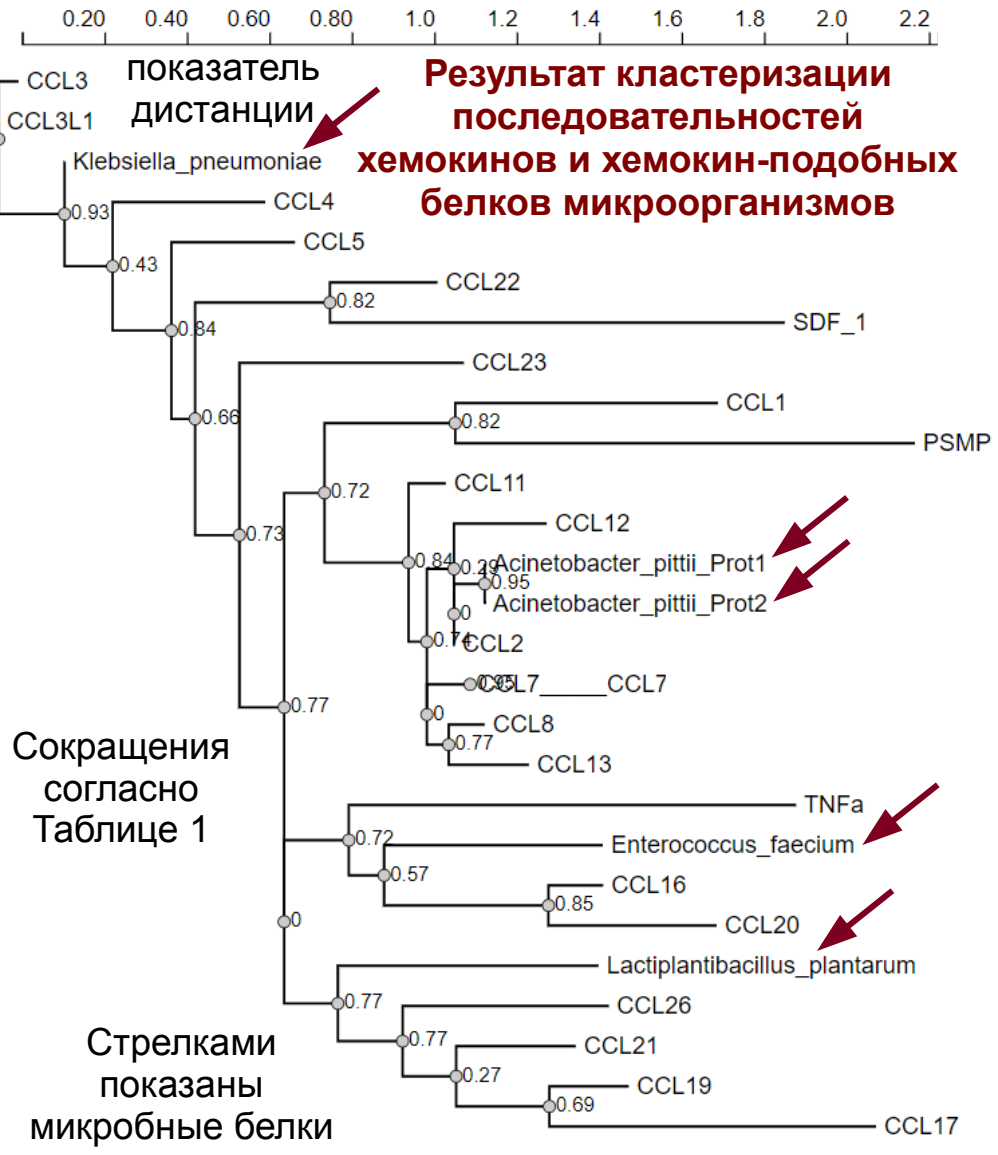


Для хемокина CCL8:



Для хемокина CCL2:





Заключение. Среди микроорганизмов и так называемых «хвостатых» ДНК-содержащих фагов отсутствуют гомологи хемокинов CCL1, CCL17, CCL19, CCL22, PSMP, SDF-1, TNFa. Для других хемокинов гомологи найдены только у 4-х видов бактерий, притом они представлены всего 5-ю последовательностями (WP_289461106.1, WP_165382257.1, WP_252130092.1, RZH01859.1, PWS23233.1). Среди бактерий — их продуцентов представители индигенной микробиоты кишечника *L. plantarum* и *E. faecium*, а также представители транзитронной микробиоты *K. pneumoniae* и *A. pittii*. Примечательно, что триггерная роль *K. pneumoniae* в патогенезе ВЗК доказана многими авторами [Rashid T., 2013; Zhang Q., 2022; Arjomand Fard N., 2024]. Напротив, для представителей *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex (и *A. pittii*) кишечник долгое время не считали типичным резервуаром, хотя находили их при исследовании испражнений, но в настоящее время роль кишечного носительства в акинетобактерной инфекции резко переоценена [Ketter P., 2018; Glover J., 2024].