

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-22

## ПОИСК И АНАЛИЗ СЕРПИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИММУНОРЕГУЛЯТОРОВ В ТРАНСКРИПТОМАХ ЛЕНТОЧНЫХ ЧЕРВЕЙ<sup>\*</sup>

### SEARCH AND ANALYSIS OF SERPINS AS ACTIVE IMMUNOREGULATORS IN TAPEWORM TRANSCRIPTOMES

Л. И. Кутырева<sup>1</sup>, Д. В. Диброва<sup>2,3</sup>, И. А. Кутырев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет*

<sup>2</sup>*НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Москва*

<sup>3</sup>*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова*

<sup>4</sup>*Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ*

L. I. Kutyreva<sup>1</sup>, D. V. Dibrova<sup>2,3</sup>, I. A. Kutyrev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Novosibirsk State University*

<sup>2</sup>*Belozerky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow*

<sup>3</sup>*Lomonosov Moscow State University*

<sup>4</sup>*Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude*

✉ kutyreva\_00@inbox.ru

#### **Аннотация**

Иммунорегуляторы паразитов могут быть средством для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний. В этой работе в транскриптомах цестод лентеца чаечного *Dibothriocephalus dendriticus* (plerоцеркоид и половозрелая стадия), лентеца широкого *Dibothriocephalus latus*, ремнца *Ligula interrupta* идентифицируются серпины — ингибиторы сериновых протеаз, которые являются потенциальными иммунорегуляторами.

#### **Abstract**

Parasite immunoregulators may be a means for treating autoimmune and allergic diseases. In this work, serpins, inhibitors of serine proteases, which are potential immunoregulators, are identified in the transcriptomes of cestodes of the seagull tapeworm *Dibothriocephalus dendriticus* (plerocercoid and adult stage), broad tapeworm *Dibothriocephalus latus*, and the *Ligula interrupta*.

В течение нескольких последних десятилетий промышленно развитые страны сталкиваются с ростом заболеваемости аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Гигиеническая гипотеза постулирует, что такой рост связан с уменьшением инвазии паразитами из-за улучшения санитарных условий [1]. Испытания на животных показали, что гельминтозная терапия, экскреторно-секреторные компоненты и синтетические молекулы, полученные из гельминтов, могут лечить и/или предотвращать воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, язвенный колит, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и астма. Клинические испытания, направленные на лечение пациентов с аутоиммунными заболеваниями живыми гельминтами, показывают, что такой способ имеет терапевтический эффект [2].

Серпины — ингибиторы сериновых протеаз. Они модулируют иммунный ответ, ингибируя нейтрофильную эластазу, катепсин G, химазу и действуя как сигнальные молекулы, снижающие уровень провоспалительных медиаторов [3].

В данной работе представлена идентификация серпинов в транскриптомах ленточных червей: лентеца чаечного *Dibothriocephalus dendriticus* (plerоцеркоид и половозрелая стадия), лентеца широкого *Dibothriocephalus latus* (plerоцеркоид), ремнца *Ligula interrupta* (plerоцеркоид) — и анализ доменных последовательностей найденных белков.

Из списка потенциальных иммунорегуляторов, составленного сотрудниками ИОЭБ СО РАН на основе анализа статей, были выбраны серпины, и их последовательности загружены из базы данных NCBI Protein. С помощью программы BLAST+ в транскриптомах исследуемых организмов были найдены транскрипты, похожие на серпины из ранее созданного файла. Отбирались последовательности, идентичные заданным более чем

\* Исследование выполнено в рамках государственного задания Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (рег. № 121030900141-8).

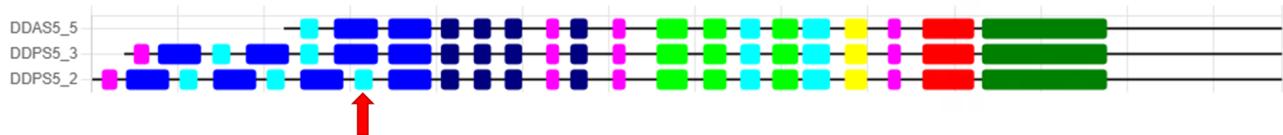
Авторы благодарят сотрудников ИОЭБ СО РАН: Ж. Н. Дугарова, О. Е. Мазур, О. Б. Жепхолову, Л. В. Толочко, Л. Д. Сондуеву за помощь в сборе материала.

на 70 % с e-value (критерий, показывающий случайность совпадения) < 0,001. Всего отобрано 47 транскриптов, которые выравниваются на 3 последовательности серпинов: JAP39688.1 (Ингибитор сериновой протеазы типа Кунитца, текстилинин-1, часть последовательности) [*Schistocephalus solidus*], JAP48521.1 (Ингибитор сериновой протеазы типа Кунитца 4, частичный) [*S. solidus*], JAP56883.1 (Ингибитор сериновой протеазы типа Кунитца, конотоксин Cal9.1a, частичный) [*S. solidus*].

С помощью инструментов InterPro и Boabio Domain Analyser 2.0 (<https://boabio.belozersky.msu.ru/DomainAnalyser>) были визуализированы домены. В итоге выяснено, что 46 транскриптов имеют серпиновый домен BPTI, а значит, обладают серпиновой активностью.

Все эти 46 транскриптов помимо доменов BPTI имеют повторяющиеся домены, похожие на EGF-like-домены, однако большинство из них имеет большой e-value (около 0,01). Некоторые из них похожи по доменной структуре с различием в один EGF-like-домен. Например, у плероцеркоида *D. dendriticus* есть транскрипты, которые отличаются отсутствием EGF-like-домена у одного из них, этого же EGF-like-домена нет и у похожего транскрипта половозрелой особи *D. dendriticus* (рис. 1). Возможно, такие EGF-like-домены вырезаются из белков в процессе посттрансляционной модификации.

Вдобавок, 11 найденных транскриптов имеют BPTI-домены только на N-конце, а после них идет 13 EGF-like-доменов (некоторые из них распознаются как EB module в Boabio Domain Analyser 2.0), домен иммуноглобулина и домен, который InterPro определяет как шестилопастный бета-пропеллер, TolB-like, а Boabio Domain Analyser 2.0 как домен с неизвестной функцией DUF4394 (см. рис. 1).



*Рис. 1.* Визуализация доменов транскрипта половозрелой особи (DDAS5\_5) и транскриптов плероцеркоидов (DDAS5\_3 и DDPS5\_2) *D. dendriticus*: синий — Kunitz/Bovine pancreatic trypsin inhibitor domain, салатовый — EB module, красный — Immunoglobulin domain, темно-зеленый — DUF4394; остальное — различные EGF-like домены: розовый — Complement C1r-like EGF-like, голубой — EGF domain, темно-синий — Tenascin EGF domain, желтый — EGF-like domain

Также один из транскриптов имеет Nidogen-like-домен, как и один из серпинов JAP39688.1 Ингибитор сериновой протеазы типа Кунитца текстилинин-1 (рис. 2), однако функция этого домена пока не известна.



*Рис. 2.* Визуализация доменов серпина JAP39688.1 Kunitz-type serine protease inhibitor textilinin-1, partial (Ингибитор сериновой протеазы типа Кунитца текстилинин-1, частичный) [*Schistocephalus solidus*] и транскрипта DDAS3\_3 *D.dendriticus*: синий — Kunitz/Bovine pancreatic trypsin inhibitor domain, оранжевый — Nidogen-like, розовый — Complement C1r-like

## Литература

1. Versini M., Jeandel P. Y., Bashi T. et al. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications // BMC Medicine. 2015. Vol. 13. P. 13–81.
2. Smallwood T. B., Giacomin P. R., Loukas A. et al. Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease // Frontiers in Immunology. 2017. Vol. 24. P. 8–453.
3. Wang D., Gou M., Hou J. et al. The role of serpin protein on the natural immune defense against pathogen infection in *Lampronia japonica* // Fish and Shellfish Immunology. 2019. Vol. 92. P. 196–208.