

Рекомбинантные белки сурфактанта человека как основа для создания новых лекарственных средств

Овчинникова О.Ю., Снежков Е.В., Дмитриев Р.И., Шапаронов М.И., Свердлов Е.Д.

студентка, сотрудники

*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия*

E-mail: ovch11@yandex.ru

Сурфактант представляет собой липидно-белковый секрет, выстилающий внутреннюю поверхность альвеол лёгких человека. Наиболее изученной к настоящему времени функцией сурфактанта является снижение сил поверхностного натяжения, позволяющее альвеолярной системе оставаться открытой даже во время глубокого выдоха. При недостатке сурфактанта возрастает поверхностное натяжение, что приводит к слипанию стенок альвеол, лизису эпителиальных клеток и, как следствие, к респираторному дистресс-синдрому.

Сурфактант на 90% состоит из липидов и на 10% - из белков. Липидная фракция сурфактанта представлена в основном дипальмитоилфосфатидилхолином и фосфатидилглицерином, белковая - белками SP-A, SP-B, SP-C и SP-D (SP от английского "Surfactant Proteins"). Белки SP-B и SP-C крайне гидрофобны и тесно связаны с липидными компонентами. Быстрое образование липидной пленки сурфактанта в альвеолах, обеспечение её стабильности, увеличение растяжимости и адсорбционной способности в значительной степени зависят от наличия в сурфактанте гидрофобных белков SP-B и SP-C. Гидрофильные белки SP-A и SP-D выполняют защитные функции.

В настоящее время для лечения и профилактики респираторного дистресс-синдрома и ряда других патологий новорожденных и взрослых применяют медицинские препараты на основе природных сурфактантов животного происхождения. Известна высокая терапевтическая эффективность зарубежных препаратов легочного сурфактанта, однако дальнейшее продвижение сурфактантной терапии должно быть связано с использованием новых препаратов на основе рекомбинантных белков сурфактанта легких человека. Такой подход позволит снизить стоимость препаратов и риск инфекционного заражения при интратрахеальном введении по сравнению с препаратами животного происхождения.

С целью создания искусственного препарата сурфактанта нами были получены штаммы *E.coli* – продуценты рекомбинантного белка SP-C. Зрелый белок SP-C был получен в составе гибридных белков с гамма-интерфероном и тиоредоксином. Гибридный белок SP-C с гамма-интерфероном был охарактеризован с помощью масс-спектрометрии и секвенирования. Разработана методика препаративного выделения белка из клеток продуцента. Проводятся работы по получению белково-липидных смесей для создания прототипа медицинского препарата.

Было показано, что содержание белков SP-A и SP-D в сыворотке крови человека при различных легочных патологиях выше, чем в норме. В связи с этим представляется интересным создание иммунодиагностикумов на основе антител к белкам SP-A и SP-D. Для дальнейшей иммунизации животных нами были получены рекомбинантные белки, соответствующие углевод-узнающим доменам белков SP-A и SP-D и содержащие в N-концевой области гексагистидиновый участок. Методом металло-хелатной хроматографии были получены высокоочищенные препараты рекомбинантных белков.