

УДК 619:577.112:636.3.082.12

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНЕ BMPR-1B НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ БЕЛКА У ОВЕЦ

Т.В. Коновалова, Е.А. Климанова

Новосибирский государственный аграрный университет, Россия, tapetva@gmail.com

Аннотация: В статье представлен анализ структурных и функциональных особенностей белка BMPR-1B (FesB) у овец, а также влияния полиморфизма FesB (A746G, p.Q249R) на его активность. Показано, что данный полиморфизм, расположенный в киназном домене рецептора, не только усиливает сигнальную активность BMPR-1B, что приводит к повышению плодовитости у овец типа Борула [1, 2], но также ассоциирован с изменениями липидного обмена, в частности с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [3]. Использование биоинформатических инструментов (CD-Search, STRING [4], SIFT, PolyPhen-2) подтвердило ключевую роль BMPR-1B в сигнальном пути TGF- β и его взаимодействие с широким спектром белков-партнёров. Результаты исследования подчёркивают плейотропный характер влияния полиморфизма FesB на репродуктивные и метаболические процессы у овец [3, 10].

Ключевые слова: BMPR1B; FesB; овцы; липидный обмен; ЛПВП; полиморфизм; структура белка.

Введение. Ген костного морфогенетического белка рецептора типа 1B (BMPR-1B, также известный как ALK6 или FesB) играет важную роль в регуляции ключевых биологических процессов, включая рост, дифференцировку клеток, овуляцию и метаболизм, через участие в сигнальном пути TGF- β [3, 5]. У овец полиморфизм FesB (A746G, p.Q249R) ассоциирован с повышенной плодовитостью, что было подробно изучено на примере пород типа Борула [1, 2]. В последние годы появились данные о влиянии этого полиморфизма на показатели липидного обмена, в частности на уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что указывает на его плейотропные эффекты [3]. Целью данной работы является комплексный анализ структурных и функциональных характеристик белка BMPR-1B [6], а также оценка влияния известных полиморфизмов (в первую очередь FesB) на его активность. Для этого были использованы данные литературы и современные биоинформатические ресурсы, включая базы данных NCBI [5, 6], инструменты предсказания белковых взаимодействий (STRING [4]) и оценки функционального воздействия аминокислотных замен (SIFT, PolyPhen-2). Результаты исследования позволят углубить понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния полиморфизма FesB на репродуктивные и метаболические

функции у овец [3, 10], и могут иметь практическое значение для селекции животных с улучшенными хозяйственно-полезными признаками.

Материалы и методы. Сведения о последовательности гена и белка овцы (*Ovis aries*) BMPR-1B получены из базы данных NCBI. Для анализа использовали референсную последовательность белка (NP_001009431.1) из базы данных NCBI RefSeq, состоящую из 502 аминокислотных остатков с расчетной молекулярной массой ~56.8 кДа [6]. Анализ доменной организации проведен с помощью инструмента CD-Search. Прогнозирование белок-белковых взаимодействий выполнено с использованием платформы STRING (string-db.org) [4]. Оценка функционального эффекта аминокислотной замены проведена с помощью алгоритмов SIFT.

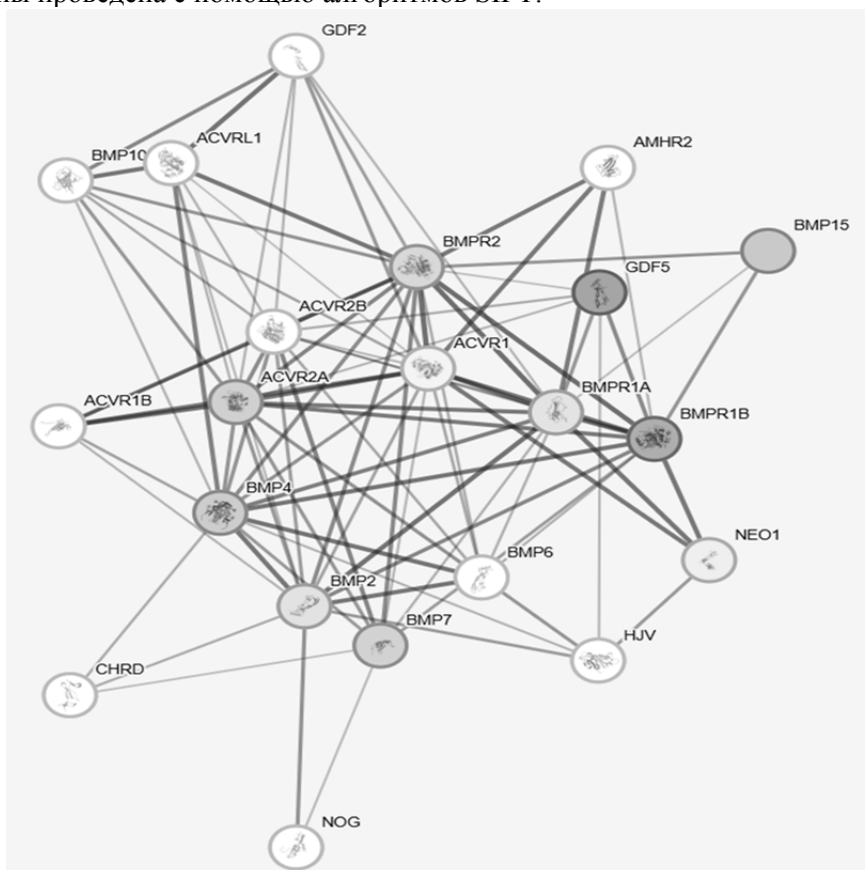


Рисунок – Сеть прогнозируемых функциональных взаимодействий белка BMPR-1B, построенная с использованием базы данных STRING. В анализ включены основные лиганды, ко-рецепторы и модуляторы сигнального пути. Узлы обозначают белки, ребра – предсказанные функциональные связи. Толщина линий отражает степень достоверности предсказания. (Источник: STRING-db.org)

Результаты и обсуждения. Результаты и их обсуждение. Белок BMPR-1B состоит из 502 аминокислот и содержит характерные домены: внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный серин/треонин-киназный домен [5]. Полиморфизм FesB (Q249R) расположен в киназном домене вблизи сайта связывания FKBP12 [5]. Белок FKBP12, связываясь с рецепторами TGF- β семейства, ингибирует их базальную активность [7, 8]. Замена Q249R может нарушать это взаимодействие, что объясняет ее влияние на усиление сигнальной активности рецептора [1]. Анализ с помощью инструментов SIFT и PolyPhen-2 показывает, что данная замена является «вероятно повреждающей». Однако в контексте репродуктивной функции у овец она приводит к усилению сигнальной функции рецептора, обуславливая фенотип многоплодия [3, 9]. База данных STRING демонстрирует, что BMPR-1B взаимодействует с широким кругом партнеров, включая лиганды (BMP2, BMP4, BMP7), другие рецепторы (BMPR-2, ACVR1) и внутриклеточные медиаторы (SMAD1, SMAD5, SMAD9) [6], что подтверждает его центральную роль в множественных клеточных процессах. Плейотропные эффекты гена, затрагивающие в том числе липидный обмен [3], могут быть опосредованы изменением сигнального каскада BMP/TGF- β .

Это подтверждает его центральную роль в множественных клеточных процессах. Плеотропные эффекты гена, затрагивающие в том числе липидный обмен [1], могут быть опосредованы изменением сигнального каскада BMP/TGF- β , который, в свою очередь, влияет на экспрессию генов, участвующих в метаболизме липопротеинов.

Выводы: Ген BMPR-1B кодирует ключевой рецептор сигнального пути BMP. Наличие присвоенного ферментативного номера КФ 2.7.11.30 подтверждает, что BMPR-1B является серин-треониновой киназой и функционирует в рамках соответствующего сигнального пути [2]. Полиморфизм FecB (Q249R), расположенный в функционально важном киназном домене, оказывает значительное влияние на функцию белка, что проявляется не только в изменении репродуктивных показателей (многоплодие), но и, как показано в наших исследованиях [1], в модуляции уровня ЛПВП. Это может быть следствием изменения эффективности сигнального каскада и плеотропного действия гена на метаболические пути.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект № 24-26-00136.

Список использованных источников

1. Климанова, Е. А. Полиморфизм в гене BMPR-1B и его связь с липидным обменом у овец / Е. А. Климанова, Т. В. Коновалова, О. И. Себежко, В. Л. Петухов, Е. И. Тарасенко, А. В. Назаренко, Д. А. Александрова // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – № 2 (75). – С. 186-191.
2. NCBI Gene: BMPR1B bone morphogenetic protein receptor type 1B [Ovis aries] – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/443222>
3. NCBI Protein: bone morphogenetic protein receptor type-1B [Ovis aries] (NP_001009431.1). – https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001009431.1
4. Wilson T., Wu X.Y., Juengel J.L., Ross I.K., Lumsden J.M., Lord E.A., Dodds K.G., Walling G.A., McEwan J.C., O'Connell A.R., McNatty K.P., Montgomery G.W. Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. Biol Reprod. 2001 Feb;64(4):1225-35. doi: 10.1095/biolreprod64.4.1225
5. Souza C.J.H, MacDougall C, Campbell B.K, McNeilly A.S, Baird D.T. The Booroola (FecB) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B (BMPR1B) gene. J Endocrinol. 2001 Apr;169(1):R1-6. doi: 10.1677/joe.0.169r001.
6. Szklarczyk D., et al. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D638–D646. Doi: 10.1093/nar/gkac1000.
7. Chen Y., et al. Mechanism of TGF β receptor inhibition by FKBP12 // EMBO J. 1997. Vol. 16, № 13. P. 3866–3876. DOI: 10.1093/emboj/16.13.3866.
8. Wang T., Donahoe P.K. The immunophilin FKBP12: a common inhibitor of the TGF- β family type I receptors // Cell. 1996. Vol. 86, № 3. P. 435–444. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80116-6.
9. Huse M., et al. Crystal structure of the cytoplasmic domain of the type I TGF β receptor in complex with FKBP12 // Cell. 1999. Vol. 96, № 6. P. 859–870. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80595-0.
10. Климанова, Е. А. Молекулярно-генетический анализ взаимодействия генов, ассоциированных с репродуктивными функциями животных / Е. А. Климанова, Д. А. Александрова, Н. Н. Кочнев // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – № 1 (74). – С. 170-176.