

АНАЛИЗ ПРОТЕОМА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Серегин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — хроническое рецидивирующее психическое заболевание которое нередко имеет сходную клиническую картину с другими психическими расстройствами [Comparelli A, et al., 2022] Наиболее часто пациентам с БАР на начальном этапе ставят диагноз депрессии (60%), тревожных расстройств (26%), шизофрении (18%), личностных нарушений (17%), зависимостей от психоактивных веществ (14%) и шизоаффективных расстройств (11%) [R.M. Hirschfield et al., 2003; G. Perugi, 2010].

Проблема дифференциальной диагностики осложняется отсутствием параклинических критериев БАР [Марусин А.В., 2016], что связано с непониманием молекулярных механизмов его патогенеза.

В последние годы возрос интерес к протеомным исследованиям психических расстройств, однако публикации в основном представлены работами по шизофрении [Dudley E., 2011].

В связи с этим представляется перспективным поиск белков участвующих в патогенезе БАР, в легкодоступном материале — сыворотке крови. Выявление маркерного белка или регуляторных белков, участвующих в патогенезе БАР, в доступном для диагностических целей биоматериале — сыворотке крови — приблизит нас к пониманию патогенетических механизмов БАР.

Группы исследования

	Кол-во чел.	Возраст, лет	Длительность БАР, лет
БАР	5	32[21;52]	8[5;11]
контроль	5	28 [21;55]	-

*Больные были госпитализированы в остром состоянии.

**Кровь для исследования брали после госпитализации перед началом курса лечения.

***По анамнестическим данным, пациенты не получали терапию как минимум 6 месяцев до госпитализации.

Методы

- **Аффинная хроматография:** из исследуемой сыворотки удалены 6 мажорных белков: альбумин, иммуноглобулин G, иммуноглобулин A, антитрипсин, трансферрин и гаптоглобин.
- **Концентрирование** до 1 мл с помощью ультрафильтров Amicon Ultra-0,5 на 3 кДа
- **Вертикальный электрофорез** по методу Laemmli U.K. с в 12 %-полиакриламидном геле.
- **Трипсинолиз** белков и экстракция пептидов из геля.
- **ВЭЖХ/масс-спектрометрия** на масс-спектрометре Orbitrap Q-exacutive HF.
- **Идентификация** белков с помощью программного обеспечения Mascot Ver. 2.1 (www.matrixscience.com) и базы данных Uniprot (<https://www.uniprot.org> , UniProtKB PMID 20013364).
- **Статистическая оценка достоверности** различий качественных признаков с помощью точного критерия Фишера с поправкой Йетса, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В каждой исследуемой группе было идентифицировано более 1300 белков. При сопоставлении индивидуальных протеомов для группы БАР были выявлены белки в основном являющимися структурными элементами цитоскелета, мембранных рецепторов, а также белки принимающие участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, а также регуляции метаболизма и синтеза белков. При этом наибольшую частоту встречаемости и наибольший score показали белки представленные в таблице 1.

Таблица 1. Белки выявленные в сыворотке крови исследуемых групп

Название белка	Код Uniprot	Score	Mass	Относительная частота обнаружения, %	
				БАР	контроль
Solute carrier family 12 member 5	Q9H2X9	132	126102	60	20
Advillin	O75366	49	91969	60	10
Peripherin	P41219	52	53618	40	10
Voltage-dependent calcium channel subunit alpha-1D	Q01668	35	244984	40	10
Syntaxin-binding protein 5	Q5T5C0	33	127492	20	0
Small conductance calcium-activated potassium channel protein 2	Q9H2S1	32	63719	20	0

Выявленные белки вероятно могут участвовать в патогенезе БАР так как являются нейроспецифичными:

- **Solute carrier family 12 member 5**, опосредует котранспорт KCl в нейронах для поддержания гомеостаза [Song L., et al., 2002] и участвует в регуляции образования и созревания дендритных шипиков [Puskarjov M. et al., 2014].
- **Advillin**, Ca²⁺ регулируемый актин-связывающий белок, участвующий в морфогенезе нейронов, регенеративном росте аксонов после повреждения [Rao J, et al. 2017]
- **Peripherin**, участвует в развитии немиелинизированных сенсорных нейронов, удлинении и регенерации аксонов [Leung CL, et al. 2004].
- **Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D**, структурная единица потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа которые опосредуют проникновение ионов кальция в возбудимые клетки [Yang PS, et al. 2006].
- **Syntaxin-binding protein 5**, принимает участие в кальций-зависимом экзоцитозе и высвобождении нейротрансмиттеров.
- **Small conductance calcium-activated potassium channel protein 2**, структурная единица потенциал-независимого калиевого канала, активация которого сопровождается гиперполяризацией мембраны. Считается, что он регулирует возбудимость нейронов [Desai R, et al. 2000].

Заключение

Выявленные в результате сравнительного протеомного анализа сыворотки крови больных БАР и здоровых лиц белки в основном являются структурными элементами цитоскелета, и мембранных рецепторов, и белки принимающие участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток.

При этом обнаружены нейроспецифичные белки кальциевых каналов, и белки связанные с Ca²⁺ зависимой передачей сигналов и нейротрансмиссией. Гиперактивация данных каналов и приток в клетку избыточных ионов кальция может приводить к повреждению нейронов и появлению белков цитоскелета в сыворотке крови. Обнаруженные белки вероятно могут принимать участие в патогенетических процессах при БАР. Дальнейшее изучение роли этих белков в патогенезе БАР может помочь в изучении молекулярных механизмов аффективных расстройств и открытии новых мишеней для медикаментозной терапии, а также разработке новых параклинических критериев диагностики БАР.