

3.1.24. НЕВРОЛОГИЯ / NEUROLOGY

УДК 616.832-004.2-07:577.21

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.13-16

ОСОБЕННОСТИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

М.А. Елизаров, И.Е. Повереннова, В.И. Купаев, Е.В. Хивинцева, Т.В. Романова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Елизаров М.А., Повереннова И.Е., Купаев В.И., Хивинцева Е.В., Романова Т.В. Особенности гликозилирования белков при рассеянном склерозе. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(3):13-16. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.13-16

■ Сведения об авторах

Елизаров М.А. – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-0520-7268 E-mail: maksim.elizarov@mail.ru

Повереннова И.Е. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-2594-461X E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Купаев В.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ИПО. ORCID: 0000-0003-2639-0003 E-mail: v.i.kupaev@samsmu.ru

Хивинцева Е.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-1878-7951 E-mail: e.v.khivintseva@samsmu.ru

Романова Т.В. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-2851-8672 E-mail: t.v.romanova@samsmu.ru

Рукопись получена: 03.04.2023

Рецензия получена: 19.05.2023

Решение о публикации: 30.05.2023

■ Аннотация

В статье представлен аналитический обзор литературных данных, касающихся особенностей гликозилирования белков при рассеянном склерозе. Изучено 12 литературных источников, полученных из базы данных PubMed по ключевым словам multiple sclerosis, glycosylation, за период 2012–2022 гг., в которых представлены результаты исследований N-гликозилированных белков плазмы и иммуноглобулинов G при рассеянном склерозе, клинически изолированном синдроме, заболеваниях спектра оптикомиелита и менингитах вирусной этиологии в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови пациентов.

Исследования показывают, что при рассеянном склерозе имеют место специфические изменения гликопротеинов. Изменения протеома коррелируют с возрастом и с полом пациентов, с клинической формой заболевания, а также со степенью инвалидизации по шкале EDSS, что может способствовать ранней диагностике РС, определению формы заболевания и прогнозированию его течения.

Учитывая многообразие гликома, различия его модификаций в разных средах организма (сыворотка и плазма крови, цереброспинальная жидкость), а также разнообразие подходов к его изучению (множество количественных и качественных биохимических методов), необходим дальнейший поиск маркеров и предикторов течения рассеянного склероза.

■ **Ключевые слова:** рассеянный склероз, исследования гликома, диагностика, прогноз.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

Источник финансирования: из специального гранта «Приоритет 2030».

Этическая экспертиза: протокол №255 заседания комитета по биоэтике при СамГМУ от 26 октября 2022 г.

■ Список сокращений

ЗСОМ – заболевания спектра оптикомиелита; КИС – клинически изолированный синдром; МРТ – магнитно-резонансная томография; РС – рассеянный склероз; РРРС – ремитирующе-рецидивирующий рассеянный склероз; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; EDSS – Expanded Disability Status Scale – расширенная шкала оценки инвалидности; IgG – иммуноглобулин G.

FEATURES OF PROTEIN GLYCOSYLATION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Maksim A. Elizarov, Irina E. Poverennova, Vitalii I. Kupaev, Elena V. Khivintseva, Tatyana V. Romanova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Elizarov MA, Poverennova IE, Kupaev VI, Khivintseva EV, Romanova TV. Features of protein glycosylation in multiple sclerosis. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(3):13-16. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.3.13-16

■ Information about authors

Maksim A. Elizarov – a resident of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-0520-7268

E-mail: maksim.elizarov@mail.ru

Irina E. Poverennova – PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-2594-461X

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru

Vitalii I. Kupaev – PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine. ORCID: 0000-0003-2639-0003 E-mail: v.i.kupaev@samsmu.ru

Elena V. Khivintseva – PhD, Associate professor of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1878-7951

E-mail: e.v.khivintseva@samsmu.ru

Tatyana V. Romanova – PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-2851-8672

E-mail: t.v.romanova@samsmu.ru

Received: 03.04.2023

Revision Received: 19.05.2023

Accepted: 30.05.2023

■ Abstract

The article presents an analytical review of the published data on the features of protein glycosylation in multiple sclerosis (MS). The search in the PubMed database with the keywords "multiple sclerosis, glycosylation", for the period of 2012-2022, resulted in 12 sources presenting the studies on N-glycosylated plasma proteins and immunoglobulins G in multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, neuromyelitis optica spectrum disorders and meningitis of viral etiology in patients' cerebrospinal fluid and blood serum.

The studies revealed specific changes in glycoproteins in multiple sclerosis. Glycome changes correlated with the age and sex of patients, with the clinical form of the disease, as well as with the degree of disability on the EDSS scale. These findings can contribute to the early diagnosis of MS, the definition of the form of the disease and its course prediction.

Given the diversity of the glycome expression, the differences in its modifications in different environments (serum and blood plasma, cerebrospinal fluid), as well as the variety of approaches to its study (many quantitative and qualitative biochemical methods), there is a prospect of further search for markers and predictors of the course of multiple sclerosis.

■ **Keywords:** multiple sclerosis, glycome research, diagnosis, prognosis.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

Study Funding: the special grant "Priority 2030".

Ethical expertise: Protocol No. 255 of the SamSMU Bioethics Committee meeting dated October 26, 2022.

ВВЕДЕНИЕ

Гликом человека представляет собой совокупность всех сахаров организма – как свободных, так и присутствующих в более сложных молекулах. Альтернативное определение гликома – совокупность углеводов в клетке. Гликомика, аналогичная геномике и протеомике, представляет собой систематическое изучение всех гликановых структур определенного типа клеток или организма и является подмножеством гликобиологии [1].

Гликом состоит из гликопротеинов и гликолипидов. Термины «углевод», «гликан», «сахарид» и «сахар» являются общими, взаимозаменяемыми в данном контексте и включают моносахариды, олигосахариды, полисахариды и производные этих соединений. Моносахариды – углеводы, которые не могут быть гидролизированы в более простые углеводы и являются строительными блоками олигосахаридов и полисахаридов. Олигосахариды – линейные или разветвленные цепочки моносахаридов, соединенные друг с другом гликозидными связями. Полисахариды – гликаны, состоящие из повторяющихся моносахаридов, длина которых обычно превышает десять моносахаридных единиц [1]. Спектр всех структур гликанов – гликом – огромен. Гликом по сложности превосходит протеом за счет еще большего разнообразия углеводов, входящих в его состав, и дополнительно усложняется из-за огромного взаимодействия углеводов друг с другом и с белками [2]. Внешняя поверхность клетки представляет собой «море» липидов с множеством молекул сахара, многие из которых прикреплены к белкам, жирам или к тому и другому, которые взаимодействуют с молекулами вне клетки и имеют решающее значение для связей между клетками и «липкости» клетки. По словам Джейми Март, «гликаны – это природные биологические модификаторы. Гликаны обычно не «включают и выключают» физиологические процессы, скорее, они изменяют поведение клетки, реагируя на внешние раздражители» [3].

В патогенезе целого ряда заболеваний нарушения гликозилирования белков играют ведущую, или определяющую, роль. Гликозилирование – ферментативный процесс, в ходе которого происходит присоединение остатков сахаров к органическим молекулам. В процессе гликозилирования образуются гликозиды, или в случае белков и липидов – гликопротеины и гликолипиды соответственно. Гликозилирование имеет большое значение для структуры

и функций мембранных и секретируемых белков. Более 1% человеческого генома кодируют белки, которые производят, модифицируют или связывают гликаны. Гликопротеины иммунной системы определяют аутоотолерантность, а изменения в гликозилировании этих белков могут способствовать аутоагрессии. Связывание чужеродных остатков сахаров лектинами (связывают различные сахарные остатки: лактозу, галактозу и др.) является частью воспалительной реакции. За последнее десятилетие было обнаружено почти 30 болезнетворных генов в шести различных путях биосинтеза гликанов. Вполне вероятно, что в ближайшие годы будет выявлено еще много таких соединений [3].

Существует огромное многообразие клинических фенотипов у пациентов с дефектами гликозилирования. Нарушения охватывают многие медицинские специальности, что затрудняет распознавание и диагностику нарушений гликозилирования. Например, к настоящему моменту известно, что несколько хорошо изученных типов мышечной дистрофии являются результатом дефектов гликозилирования альфа-дистрогликана, одного из жизненно важных компонентов гликопротеинового комплекса дистрофина [4]. Поэтому неврологические заболевания не являются в этом плане исключением, хотя роль нарушений процессов гликозилирования не всегда выступает на первый план и часто совершенно не учитывается в теоретических и практических разработках. Одним из заболеваний нервной системы, где изменения со стороны гликома очевидны и выступают наиболее ярко, является рассеянный склероз (РС) как пример аутоиммунного демиелинизирующего процесса с явлениями нейровоспаления.

ЦЕЛЬ

Анализ литературных данных, касающихся особенностей гликозилирования белков при РС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников проведен в общедоступной научной базе данных PubMed по ключевым словам multiple sclerosis, glycosylation за период 2012–2022 гг. В результате первичного поиска было получено 178 результатов. После ознакомления для дальнейшего изучения по заданной проблематике было отобрано 12 статей, четыре из которых касаются информационно-аналитических

аспектов, а в восьми представлены результаты исследований N-гликозилированных белков плазмы и иммуноглобулинов G (IgG) при РС, клинически изолированном синдроме (КИС), оптическом неврите, оптикомиелите – заболеваниях спектра оптикомиелита (ЗСОМ) и менингитах вирусной этиологии в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке крови пациентов. Ликворные и сывороточные иммуноглобулины выделяли и связывали с лектинами. N-гликаны были хроматографически профилированы и подсчитаны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные данные по проведенным исследованиям гликома у пациентов с РС представлены в **таблице 1**.

При заболеваниях круга РС, согласно исследованиям А. Сметко и соавт. (2020), в иммуноглобулинах G (IgG) наиболее отличалось фукозилированное ядро и обилие структур с высоким содержанием маннозы. В белках плазмы отмечено увеличение сложности гликанов – возрастало количество высокоразветвленных структур, несущих несколько остатков галактозы и сиаловой кислоты. В то же время количество низкоразветвленных структур уменьшалось. Некоторые N-гликаны и IgG показали хорошую чувствительность и специфичность, на основании чего строилась зависимость вероятности РС от количества N-гликанов и IgG в плазме крови [5].

А.С. Кроксвеен и соавт. (2012) исследовали белки ЦСЖ у 17 больных с рецидивирующе-ремитирующей формой рассеянного склероза (РРС) и у 17 пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Было определено, что 32 белка из 291 исследованного количественно значительно различались у пациентов двух групп. Наиболее специфическим был IgG1. Иммуноглобулин G карпа chain C коррелировал с общим IgG в ЦСЖ. Несколько белков плазмы крови (сывороточный альбумин, серотрансферрон, комплемент С3) с высоким содержанием в норме были значительно понижены в группе РС [6].

М. Вухрег и соавт. (2015) провели исследование гликозилирования белков в 48 парах ЦСЖ и сыворотки крови у 27 пациентов с различными формами РС и у 21 здорового участника исследования или у пациентов с другими заболеваниями нервной системы. В результате исследования были сделаны следующие выводы: 1) гликозилирование IgG1 различалось в ЦСЖ и сыворотке крови как при РС, так и у группы контроля; 2) при РС гликозилирование повышалось в ликворе, но не в сыворотке. При этом bisecting (разделенное надвое) GlcNAc повышалось, а фукозилирование и галактозилирование понижались; 3) максимум изменений фукозилирования и GlcNAc отмечался через 2-3 месяца после обострения РС; 4) гликозилирование IgG1 коррелировало со степенью синтеза интратекальных IgG и с цитозом в ЦСЖ [7].

Корреляция по возрасту и полу пациентов с РС была выявлена количественными и качественными методами по количеству сахарных остатков, более ярко выраженная в ЦСЖ, чем в сыворотке крови. J. Decker и соавт. (2016) было показано, что галактозилирование IgG в ликворе зависит от возраста и пола – отмечаются более высокие

Таблица 1 / Table 1

Основные данные о проведенных исследованиях по изучению особенностей гликозилирования белков при рассеянном склерозе

Key data from studies on the features of protein glycosylation in multiple sclerosis

| Авторы | Год опубл. | Заболевания | Кол-во пациентов | Что исследовали |
|------------------------|------------|------------------------------------|------------------|------------------------------|
| А.С. Kroksveen, et al. | 2012 | РРС | 17 | ЦСЖ и плазма крови |
| | | Другие неврологические заболевания | 17 | |
| М. Wuhreg, et al. | 2015 | РРС | 12 | Сыворотка. ЦСЖ. Всего 48 пар |
| | | КИС | 10 | |
| | | Вторично прогрессирующий РС | 3 | |
| | | Первично прогрессирующий РС | 2 | |
| | | Контроль | 21 | |
| J. Decker, et al. | 2016 | РС | 31/68 | Сыворотка. ЦСЖ |
| | | КИС | 13/9 | |
| | | Вирусный менингит | 17/21 | |
| | | Контроль | 21/64 | |
| А. Cvetko, et al. | 2020 | РС различных форм | 83 | Плазма крови |
| Е. Jankovska, et al. | 2020 | Впервые выявленный РРС | 8 | ЦСЖ |
| | | Контроль | 8 | |
| P.G.E. Kennedy, et al. | 2021 | РС | 28 | Сыворотка. ЦСЖ |
| | | Контроль | 37 | |
| P. P. Ip, et al. | 2021 | РРС | 45 | Сыворотка крови |
| | | ЗСОМ | 23 | |
| | | Здоровые | 6 | |
| P. Dojesak, et al. | 2022 | РС | 38 | Сыворотка крови |
| | | Контроль | 38 | |

значения у мужчин и у пациентов в возрасте 25–50 лет. Снижение галактозилированных IgG коррелирует с прогрессией рассеянного склероза и возрастом показателя по шкале инвалидизации EDSS, а также сопровождается повышением интратекального синтеза IgG. В то же время галактозилирование IgG не меняется при менингитах вирусной этиологии [8].

Е. Jankovska и соавт. (2020) исследовали ЦСЖ у 8 пациентов с впервые выявленным РРС, подтвержденным наличием олигоклональных антител в ЦСЖ и данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), до назначения им лечения. Контрольную группу составили 8 женщин того же возраста – здоровые и с другими неврологическими заболеваниями без изменений на МРТ и без олигоклональных антител в ЦСЖ. Из ликвора было выделено 900 белков и проведено их количественное сравнение. Из них 69 белков количественно различались в группах исследования. Помимо известных ранее белков, два были обнаружены впервые – Eosinophil-derived neurotoxin и Nogo receptor. Были подтверждены различия в уровне церулоплазмينا и лизоцима С в двух группах, что также подтверждало дисбаланс метаболитов меди при рассеянном склерозе [9].

P.G.E. Kennedy и соавт. (2021) при РС в IgG цереброспинальной жидкости отметили более низкие уровни сиалирования (особый вид гликозилирования, связанный с взаимодействием белка с сиаловой кислотой), чем в сыворотке крови. В то же время был отмечен значительно более высокий уровень сиалированных IgG по сравнению со здоровыми лицами и большими иными неврологическими заболеваниями [10].

P.P. Ip и соавт. (2021) на 49 гликопротеинах сыворотки с помощью масс-спектрометра подсчитали количество 286 гликопептидов и сравнили их у групп пациентов с PPPC (45), ЗСОМ (23) и у 6 здоровых лиц. В этих группах обнаружена разница в сайт-специфичных N-гликанах на структурах, участвующих в воспалительном процессе (IgM, IgG1, IgG2, CO8b, attractin-L) в компонентах, относящихся к повреждению центральной нервной системы (аполипопротеин D, альфа-1-антитрипсин, плазма-каллипротеин, ADAMTS-like protein 3). Специфичные N-гликаны на сайтах 98 аполипопротеина D, 234 и 553 CO8B рассматривались как потенциальные маркеры для дифференциальной диагностики РС и ЗСОМ [11].

P. Dojesak и соавт. (2022) исследовали N-гликом в сыворотке крови больных РС женщин и сравнивали с группой контроля. Был отмечен более высокий уровень сиалирования, галактозилирования и маннозы в группе рассеянного склероза [12].

Таким образом, новейших исследований изменений гликома при рассеянном склерозе достаточно много, это является новым и перспективным направлением в диагностике данного заболевания. В исследованиях показано, что изменения гликома при рассеянном склерозе носят специфический характер, коррелируя с возрастом и полом пациентов, с клинической формой заболевания, а также со степенью инвалидизации по шкале EDSS, что может способствовать ранней диагностике РС, определению формы заболевания и прогнозированию его течения.

Ряд исследований демонстрирует зависимость течения РС и изменений IgG в цереброспинальной жидкости, что также позволяет прогнозировать дальнейшее течение РС, например, для верификации клинически изолированного синдрома и его перехода в достоверный рассеянный склероз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование гликома у пациентов с РС является новым и перспективным направлением в диагностике и в определении вариантов течения заболевания. Проведенные исследования показывают определенную специфичность изменений гликозилирования белков при РС, что позволяет использовать данные исследования в качестве маркеров диагностики различных форм РС и сходных с ним заболеваний.

Учитывая многообразие протеома и различия его модификаций в разных средах организма (сыворотка и плазма крови, цереброспинальная жидкость), а также разнообразие подходов к его изучению (множество количественных и качественных биохимических методов), требуется дальнейший поиск маркеров и предикторов течения РС.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Fundamentals of glycobiology*. 4th edition. Eds. by Ajit Varki et al. Cold Spring Harbor Laboratory Publishing. 2022. ISBN 978-1-621824-21-3
2. Hudson HF. Genetic defects in human glycome. *Nature Reviews Genetics*. 2006;7:537-551.
3. Kozłowska K, Rydlewska M, Ząbczynska M, Pochec E. IgG glycosylation in autoimmune diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2018;72:975-990. doi: 10.5604/01.3001.0012.7351
4. Hirabayashi J, Arata Y, Kasai K. Glycome project: Concept, strategy and preliminary application to *Caenorhabditis elegans*. *Proteomics*. 2001;1(2):295-303.
5. Cvetko A, Kifer D, Gornik O, et al. Glycosylation Alterations in Multiple Sclerosis Show Increased Proinflammatory Potential. *Biomedicines*. 2020;10:410. doi: 10.3390/biomedicines8100410
6. Kroksveen AC, Gulbrandsen A, Vedeler C, et al. Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;195:90-6. doi: 10.1111/ane.12029
7. Wührer M, Selman MH, McDonnell LA, et al. Pro-inflammatory pattern of IgG1 Fc glycosylation in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation*. 2015;12:235. doi: 10.1186/s12974-015-0450-1
8. Decker Y, Schomburg R, Németh E, et al. Abnormal galactosylation of immunoglobulin G in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2016;14:1794-1803. doi: 10.1177/1352458516631036
9. Jankovska E, Lipcseyova D, Svrlikova M, et al. Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid of women newly diagnosed with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2022;7:724-734. doi: 10.1080/00207454.2020.1837801
10. Kennedy PGE, Graner M, Pointon T, et al. Aberrant Immunoglobulin G Glycosylation in Multiple Sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2022;1-2:218-227. doi: 10.1007/s11481-021-09996-1
11. Ip PP, Li Q, Lin WH, et al. Analysis of site-specific glycan profiles of serum proteins in patients with multiple sclerosis or neuromyelitisoptica spectrum disorder-a pilot study. *Glycobiology*. 2021;9:1230-1238. doi: 10.1093/glycob/cwab053
12. Dojesak D, Ilosvai AM, Vanyorek L, et al. NH₂-Functionalized Magnetic Nanoparticles for the N-Glycomic Analysis of Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;16:9095. doi: 10.3390/ijms23169095

■ Автор для переписки

Повереннова Ирина Евгеньевна
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Irina E. Poverennova
Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: i.e.poverennova@samsmu.ru