

Подход на основе машинного обучения для определения эффекта влияния миссенс-мутаций на риск развития наследственной транстиретиновой кардиомиопатии

И.А. Пьянков^{1*}, А.В. Каява², М.В. Успенская¹, А.А. Костарева³

¹Кафедра химической медицины, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Центр исследований в области клеточной биологии Монпелье, Монпелье, Франция

³Институт молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

* vanyuryankov@gmail.com

Ключевые слова: ATTR; транстиретин; машинное обучение

A machine learning-based approach for determining the impact of missense mutations on the risk of hereditary transthyretin cardiomyopathy

I.A. Pyankov^{1*}, A.V. Kajava², M.V. Uspenskaya¹, A.A. Kostareva³

¹Department of Chemical Medicine, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier, Montpellier, France

³Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

* vanyuryankov@gmail.com

Key words: ATTR; transthyretin; machine learning

В настоящий момент имеется большое количество миссенс-мутации, связанных с амилоидозом, а методы ранней диагностики в основном отсутствуют, что подчеркивает необходимость надежного вычислительного подхода *in silico* для прогнозирования наследственных форм амилоидоза по данным секвенирования. Большинство инструментов исследуют последовательность, приводящую к амилоидогенезу. Однако некоторые заболевания вызваны мутациями в амилоидогенных участках, расположенных в структурированных доменах, которые должны развернуться (денатурировать), чтобы произошло формирование амилоида. Для точной идентификации таких регионов необходимо определять как амилоидогенность, так и оценивать влияние мутаций на стабильность белка. Взяв за основу набор мутаций, связанных с наследственной транстиретиновой кардиомиопатией (ATTR), а также выборку мутаций, вероятно, не имеющих отношения к заболеванию. Мы проанализировали их с использованием предсказателей амилоидогенности и стабильности структуры тетрамера. В ходе исследования было выявлено, что предсказатели стабильности последовательно показывали, что мутации, связанные с ATTR, сильнее дестабилизируют структуру TTR, чем мутации, не связанные с ATTR. На основе этих данных нами была разработана модель машинного обучения SDAM-TTR для прогнозирования мутаций, приводящих к развитию ATTR-кардиомиопатии.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-74-20093-П).