

**Исследование патогенности мутации V281L в гене CYP21A2  
при врожденной гиперплазии надпочечников**

**Кузовенкова Д.А.** (Санкт-Петербургский политехнический университет Петра  
Великого)

**Научные руководители – к.б.н., Петухова Н.В., Буг Д.С.**  
(НИЦ Биоинформатики ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)

**Аннотация:** В рамках данной исследовательской работы мы продемонстрировали важность биологической интерпретации данных, полученных в результате анализа вариантов неясного значения с помощью биоинформатических инструментов. Мутация V281L гена CYP21A2 воспринимается как доброкачественная большинством как классических (SIFT), так и современных (Polyphen, EVE) инструментов, хотя данные клинических специалистов говорят об обратном. С помощью методов сравнительной геномики и путем глубокой филогенетической реконструкции эволюционной истории гена мы показали, что данную мутацию V281L гена CYP21A2 следует считать “likely-pathogenic”, что может непосредственным образом объяснять наблюдаемые клинические проявления у пациентов-носителей данного варианта.

**Введение.** *Постановка научной проблемы, описание существующего положения, анализ отечественного и зарубежного опыта в решении данной проблемы и т.д.*

Научная проблема – выяснение ошибок предсказательной модели биоинформатических инструментов (Polyphen, EVE) на примере мутации V281L гена CYP21A2.

На данный момент существует несколько инструментов, которые помогают клиническим специалистам уточнить диагноз пациента, выяснить прогноз заболевания и назначить соответствующее лечение. В их число входят программы для предсказания клинического и биологического эффекта вариантов генов, такие как SIFT, PolyPhen, EVE и другие. Однако, в некоторых сложных случаях эти инструменты, вследствие ошибок анализа, приводят к неверной интерпретации варианта врачами, что может повлечь за собой ошибки в диагностике и ведении пациентов. Примером такого несоответствия является мутация V281L гена CYP21A2: данная мутация задокументирована в базе данных ClinVar как патогенная, и множество статей, опираясь на клинический опыт, подтверждают это. Её носительство сопровождается развитием явных клинических проявлений врожденной гиперплазии надпочечников. V281L приводит к нарушению синтеза стероидных гормонов и последующему бесплодию, и ожидается, что она не может являться

эволюционно допустимой у видов организмов, путь синтеза половых гормонов которых в сущности не отличаются от этого пути в организме человека.

**Основная часть.** *Суть предлагаемого решения без формул, таблиц, рисунков и использованных источников литературы; предложение оптимального решения поставленной проблемы, предложение оригинальных, экономичных, новейших методов исследований актуальных направлений.*

В ходе данной исследовательской работы будет проведено исследование эволюционной допустимости V281L методами сравнительной геномики среди живых организмов с учётом их анатомических и физиологических особенностей. Автоматические алгоритмы предсказания мутаций упускают биологический контекст, в рамках которого функционируют исследуемые гены и их продукты – белки. В ходе исследования будут идентифицированы причины ошибочных предсказаний, будет сформулирована интерпретация значения V281L для функции белка с биологической точки зрения и ее значимость в контексте заболевания.

**Выводы.** *Описание практического использования результатов исследований, предложения по внедрению (испытание).*

Высокопроизводительное параллельное секвенирование и исследование мутаций у пациентов способствуют своевременной диагностике, более точному прогнозу и персонализированной терапии заболевания. Данная работа наглядно демонстрирует важность биологической интерпретации при использовании биоинформатических методов в анализе вариантов неясного значения, число которых составляет более 50% от всех детектируемых. Упущение таких важных деталей, как отличия в тех или иных биохимических путях, анатомических и физиологических особенностях живых организмов на видовом уровне в эволюции, может иметь критическое значение в интерпретации конкретного варианта.