

**анализ миссенс вариантов генов, ассоциированных с дислексией**

**Научный руководитель – Безсонов Евгений Евгеньевич**

*Саруханян Мане Мушеговна*

*Студент (специалист)*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,  
Москва, Россия

*E-mail: manesaruhanan954@gmail.com*

**Введение**

Дислексия — генетически обусловленное расстройство, проявляющееся неспособностью к обучению, трудностями чтения и письма. На сегодняшний день выявлено около 40 генов, ассоциированных с дислексией. Особый интерес представляют миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот и потенциально нарушающие структуру и функцию кодируемых белков, что может вносить вклад в патогенез заболевания.

**Цель исследования**

Провести комплексную биоинформатическую оценку патогенности и предсказать молекулярные механизмы воздействия для четырёх несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов в генах, связанных с дислексией, и оценить их потенциальный эффект на соответствующие белки.

**Материалы и методы**

Из базы данных ClinVar были отобраны миссенс-варианты: NM\_001354712.2(THRБ):c.949G>A (p.Ala317Thr), NM\_005157.6(ABL1):c.1516G>A (p.Val506Met), NM\_018006.5(TRMU):c.835G>A (p.Val279Met), NM\_001498.4(GCLC):c.1109A>T (p.His370Leu). Оценка патогенности проводилась с помощью алгоритмов PolyPhen-2 и MutPred2. Риск нарушения сплайсинга прогнозировали с использованием SpliceAI. Трёхмерные структуры белков дикого типа получали из AlphaFold DB, модели мутантных вариантов — с помощью AlphaFold Server. Структурный анализ проводили в программе PyMOL.

**Результаты**

Все исследуемые мутации классифицированы как «вероятно патогенные» алгоритмом PolyPhen-2 (score 0.993–1.0). MutPred2 подтвердил высокий риск патогенности для мутаций в генах GCLC (0.928), THRБ (0.789) и TRMU (0.801), предсказав нарушения связывания ионов металлов, работы аллостерического и каталитического сайтов. Для ABL1 получен пограничный результат (0.532). Наиболее значимыми предсказаны обретение внутренней неупорядоченности ( $p=0.03$ ) в киназном домене и потеря посттрансляционных модификаций (убиквитинирования и метилирования лизина 508). Анализ SpliceAI показал, что мутации в GCLC, THRБ и TRMU с высокой вероятностью не влияют на сплайсинг (score  $\leq 0.06$ ). Для ABL1 выявлен более высокий риск нарушения акцепторного сайта (score = 0.21).

Структурная оценка показала, что в THRБ замена A317T вызывает стерические затруднения и новые полярные контакты; в GCLC замена H370L формирует полярные контакты и стерические затруднения; в TRMU замена V279M приводит к стерическим затруднениям, появлению полярных контактов и потере взаимодействий.

**Выводы**

Исследованные замены способны вызывать локальные изменения пространственной конформации белков. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что структурные изменения белков могут лежать в основе патогенеза дислексии, ассоциированного с данными мутациями.

