

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА F12, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИООТЕКОМ

Седых А.В.¹, Останкова Ю.В.¹, Щемелев А.Н.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Наследственный ангиоотек – генетически детерминированное заболевание, которое относится к первичным иммунодефицитам с нарушением системы комплемента. Чаще всего у пациентов заболевание характеризуется дефицитом C1-ингибитора (НАО I типа) или нарушением функциональной активности C1-ингибитора (НАО II типа). В таких случаях ставят диагноз на основании лабораторных показателей. При НАО с нормальным уровнем и активностью C1-ингибитора диагноз может быть поставлен только на основе семейного анамнеза и/или генетического анализа. У пациентов с НАО с нормальным C1-ингибитором наиболее часто встречаются мутации в гене F12, особенно у женщин. Однако нередко выявляются мутации, которые не имеют точного клинического значения. Учитывая ограниченное количество больных НАО, невозможно экспериментально определить клиническое значение вновь обнаруживаемых полиморфных вариантов. Решением этой проблемы может стать анализ *in silico* каждого нового полиморфизма. Целью нашей работы было оценить предсказательную возможность методов биоинформационного анализа при оценке полиморфных вариантов в гене F12. Материалом служили четыре полиморфных варианта NC_000005.9:g.176831285C>G, NC_000005.9:g.176831258C>G, NC_000005.9:g.176831232G>C, NC_000005.9:g.176831232G>T с разным статусом клинической значимости. Для предсказания эффекта полиморфных вариантов на белок F12 были использованы различные веб-ресурсы, основанные на разных алгоритмах (SIFT, Polyphen-2, FATHMM-XF, MutationTaster2021, MutPred2, MUPRO и I-Mutant 2, HOPE, ChimeraX). *In silico* анализ показал, что мутации NC_000005.9:g.176831232G>C (р.Thr328Arg) и NC_000005.9:g.176831232G>T (р.Thr328Lys) обладают патогенным эффектом, что полностью соответствует их ранее установленному клиническому статусу. В то же время полиморфные варианты NC_000005.9:g.176831258C>G (р.Gln319His) и NC_000005.9:g.176831285C>G (р.Arg310Ser), по-видимому, не являются самостоя-

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
ФБУН «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Address for correspondence:

Yulia V. Ostankova
Saint Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St
St. Petersburg
197101 Russian Federation
Phone: +7 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Образец цитирования:

А.В. Седых, Ю.В. Останкова, А.Н. Щемелев, Арег А. Тотолян «Биоинформационный анализ однонуклеотидных вариантов гена F12, ассоциированных с наследственным ангиоотеком» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1369–1384.

doi: 10.15789/1563-0625-BAO-3235

© Седых А.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Sedykh, Yu.V. Ostankova, A.N. Schemelev, Areg A. Totolian “Bioinformatic analysis of single nucleotide variants in the F12 gene associated with hereditary angioedema”, Medical Immunology (Russia)/Meditinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1369–1384.
doi: 10.15789/1563-0625-BAO-3235

© Sedykh A.V. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-BAO-3235

тельной причиной заболевания, однако не исключается их возможное участие в модификации клинического фенотипа. Биоинформационный анализ играет ключевую роль в предварительной оценке значимости вновь выявленных мутаций в гене *F12*, способствует более точному поиску патогенных вариантов. Включение биоинформационических методов в диагностику необходимо при выявлении причины заболевания у пациентов с НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью С1-ингибитора.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, наследственный ангиоотек, биоинформационный анализ, *F12*

BIOINFORMATIC ANALYSIS OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS IN THE *F12* GENE ASSOCIATED WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

Sedykh A.V.^a, Ostankova Yu.V.^a, Schemelev A.N.^a, Totolian Areg A.^{a,b}

^a Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Hereditary angioedema (HAE) is a genetically determined disorder, a primary immunodeficiency involving complement system dysfunction. In most patients, the disease is characterized by a deficiency of C1 inhibitor (type I HAE) or impaired functional activity of the C1 inhibitor (type II HAE). In such cases, the diagnosis is based on laboratory findings. In HAE with normal C1 inhibitor levels and activity, the diagnosis can only be based on family history and/or genetic testing. Among patients with HAE with normal C1 inhibitor, mutations in the *F12* gene are most frequently observed, particularly in females. However, mutations with uncertain clinical significance are often identified. Given the limited number of HAE cases, it is not feasible to experimentally determine the clinical relevance of newly discovered polymorphic variants. A potential solution to this problem is the *in silico* analysis of each novel polymorphism. Hence, the aim of our study was to evaluate the predictive potential of bioinformatic methods in assessing polymorphic variants in the *F12* gene. The study was focused on four polymorphic variants: NC_000005.9:g.176831285C>G, NC_000005.9:g.176831258C>G, NC_000005.9:g.176831232G>C, and NC_000005.9:g.176831232G>T, with varying clinical significance statuses. To predict the effect of these polymorphic variants on the *F12* protein, we used various Web-based tools employing different algorithms, including SIFT, PolyPhen-2, FATHMM-XF, MutationTaster2021, MutPred2, MUpro, I-Mutant 2, HOPE, and ChimeraX. The *in silico* approach demonstrated that the NC_000005.9:g.176831232G>C (p.Thr328Arg), and NC_000005.9:g.176831232G>T (p.Thr328Lys) mutations have a pathogenic effect, which is fully consistent with their previously established clinical status. At the same time, the polymorphic variants NC_000005.9:g.176831258C>G (p.Gln319His), and NC_000005.9:g.176831285C>G (p.Arg310Ser) do not appear to be independent causes of the disease. However, their potential role in modifying the clinical phenotype cannot be excluded. Bioinformatic analysis plays a key role in preliminary assessment of clinical significance of newly detected mutations in the *F12* gene and provides a more precise identification of pathogenic variants. Integration of bioinformatic tools into diagnostic workflows is essential for determining the cause of disease in patients with hereditary angioedema presenting with normal levels and functional activity of the C1 inhibitor.

Keywords: primary immunodeficiency, hereditary angioedema, bioinformatic analysis, *F12* gene

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные ошибки иммунитета, являются генетически детерминированной группой редких заболеваний, которые приводят к нарушениям иммунной системы, повышенному риску инфек-

ций, злокачественных новообразований и аутоиммунных состояний. В настоящее время известно более 450 различных типов ПИД, которые, как правило, впервые проявляются в раннем возрасте и различаются по степени поражения компонентов иммунной системы [4]. В соответствии с современной классификацией ПИД разделяют на

заболевания гуморального, клеточного иммунитета, с нарушениями цитокинов, с дефектами фагоцитарной системы, комбинированные иммунодефициты, аутовоспалительные заболевания, а также заболевания с нарушениями в системе комплемента и другие редкие формы [24]. К заболеваниям с дисфункцией в системе комплемента относят наследственный ангиоотек (HAO).

HAO – редкое генетически детерминированное жизнеугрожающее заболевание с аутосомно-домinantным типом наследования, проявляющееся в виде отеков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, которые возникают из-за гиперактивации брадикинина. Клинические проявления заболевания индивидуальны для каждого пациента, но чаще всего для заболевания характерны эпизодические отеки, поражающие различные части тела, верхние дыхательные пути, конечности, половые органы и желудочно-кишечный тракт [2]. Отеки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острые состояния брюшной полости, что приводит к необоснованным оперативным вмешательствам. HAO может быть потенциально опасным для жизни, так как отеки верхних дыхательных путей могут привести к асфиксии. Как правило, дебют симптомов заболевания начинается в детстве или в период полового созревания. Триггерами могут быть как физические травмы, так и психоэмоциональные потрясения. Медицинские вмешательства, например, хирургические манипуляции или стоматологическое лечение, также могут провоцировать отек [14].

На сегодняшний день HAO классифицируют по лабораторным показателям на несколько типов, в зависимости от изменений уровней или функции C1-ингибитора (C1-INH) и генетической основы. HAO I типа обусловлен дефицитом C1-INH в плазме, HAO II типа характеризуется снижением функциональной активности C1-INH, при этом уровень C1-INH сохраняется в пределах нормы или повышен [3]. Оба типа HAO (I и II) связаны с мутациями в гене *SERPING1*, который кодирует ингибитор плазменной протеазы C1. Причем мутации, приводящие к HAO I типа, рассредоточены по всей протяженности гена *SERPING1*, в то время как мутации, приводящие к II типу HAO, преимущественно локализованы вокруг петли белкового реактивного центра (RCL), за единственным исключением: мутации аминокислотного остатка Lys251, влияющего на функциональность после фолдинга белка. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями HAO с нормальным уровнем и функциональным C1-INH, ранее известный как HAO III типа, предлагают классифицировать по конкретным генам, которые участвуют в пато-

генезе HAO, таким как *F12*, *ANGPT*, *PLG*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6* [9]. Фенотипическая картина всех форм HAO с нормальным уровнем и функциональным C1-INH очень разнообразна и может отличаться не только у разных пациентов, но и у одного пациента на протяжении жизни, определить конкретный тип можно только при проведении генетического анализа [1]. Однако до сих пор у большинства пациентов с нормальным уровнем и функциональным C1-INH генетическая причина заболевания остается неизвестной (HAO-UNKNOWN).

Из-за вариабельности симптомов HAO, которые могут совпадать с симптомами других состояний, а также из-за достаточно редкой встречаемости заболевания, большинство пациентов продолжительное время живут с неверным диагнозом. Следствием этого является значительная задержка в установлении диагноза с момента появления первых симптомов [36]. Согласно новому проекту клинических рекомендаций, пациентам с симптомами HAO с нормальным уровнем и функциональным C1-INH на первом этапе диагностики предлагается провести генетическое тестирование частых клинически-значимых мутаций в генах *F12* и *PLG*, при их отсутствии рекомендуется проведение полноэкзомного скрининга [5].

Как известно, найденные полиморфные варианты гена *F12*, кодирующего белок-фактор Хагемана (Фактор XII, FXII), стали первыми биомаркерами HAO с нормальным уровнем и функциональным C1-INH. Фактор XII является элементом системы крови, участвует во многих биохимических процессах, отвечая за коагуляцию и образование брадикинина [15]. Однако вклад различных полиморфных вариантов гена *F12* в развитие HAO-FXII до сих пор остается мало изучен. Не все из найденных полиморфных вариантов гена *F12* имеют одинаковое клиническое значение и влияют на развитие HAO, они могут быть как нейтральными, так и функционально значимыми, влияя на риск развития различных заболеваний [8]. Довольно низкая встречаемость заболевания препятствует накоплению достаточного объема статистически значимых данных. Кроме того, в случаях с HAO, найденные полиморфные варианты могут быть уникальными для каждого пациента, что усложняет интерпретацию их клинической значимости. Проблема усугубляется генетической гетерогенностью пациентов, что является причиной отсутствия крупных когортных исследований, объединяющих пациентов с одинаковыми мутациями для установления четкой корреляции между генотипом и фенотипом. Одним из подходов интерпретации полиморфных вариантов с неизвестным клиническим зна-

чением является биоинформационный анализ. В клинической практике биоинформационический анализ найденных мутаций может быть важным этапом в ранней диагностике генетических заболеваний. Он может помочь установить причинно-следственную связь между генетическим вариантом и клиническими проявлениями болезни у конкретного пациента. Различные алгоритмы предсказывания могут помочь определить мутации, связанные с повышенным риском развития определенных заболеваний, способствуя профилактическим мерам и ранней диагностике.

Целью нашей работы было оценить предсказательную возможность методов биоинформационического анализа при оценке полиморфных вариантов в гене *F12*.

Материалы и методы

Для биоинформационического анализа были выбраны четыре полиморфных варианта гена *F12*, обладающие разным статусом клинической значимости (табл. 1).

Для предсказания эффекта полиморфных вариантов на белок F12 были использованы различные веб-ресурсы, основанные на разных алгоритмах.

Веб-приложения для предсказания патогенности однонуклеотидных замен

SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) – биоинформационический инструмент, предназначенный для прогнозирования влияния аминокислотных замен на функцию белка. Основным алгоритмом программы SIFT является множественное выравнивание белковых последовательностей, что позволяет оценить консервативность аминокислот в эволюционно родственных белках. Для каждой аминокислотной позиции в нативном белке моделируется замена на другие возможные аминокислоты. Если значение замененной ами-

ТАБЛИЦА 1. ИССЛЕДОВАННЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА F12

TABLE 1. THE STUDIED POLYMORPHIC VARIANTS OF THE *F12* GENE

Мутация Mutation	Частота встречаемости (GnomAD) Frequency of occurrence (GnomAD)	ClinVar	Статус клинической значимости Clinical significance status
NC_00005.9:g.176831285C>G	0,3876	rs77098327	Доброположительная Benign
NC_00005.9:g.176831258C>G	–	rs1763225226	Неизвестное значение Unknown value
NC_00005.9:g.176831232G>C	–	rs118204456	Патогенетическая Pathogenetic
NC_00005.9:g.176831232G>T	0,06866	rs118204456	Патогенетическая Pathogenetic

нокислоты ниже или равно 0,05, такая мутация классифицируется как «вредная», если выше – как «нейтральная». Преимуществом программы является отсутствие необходимости в структуре белка, однако из-за анализа, основанного исключительно на последовательности белка, алгоритм допускает 20% ложноположительных результатов [23, 31].

Polyphen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) – веб-сервер для предсказания возможного влияния полиморфного варианта на структуру и функцию белка. Прогнозирование основано на данных об аминокислотной последовательности, филогенетических и структурных признаков, характеризующих замену. В качестве основы для своей работы Polyphen-2 использует базы данных белков, включая UniProt и PDB. Варианты классифицируются по трем категориям: от 0 до 0,2 балла – доброкачественные, от 0,2 до 0,85 балла – возможно патогенные, и от 0,85 до 1 балла – с высокой вероятностью патогенные [6].

FATHMM-XF (Functional Analysis through Hidden Markov Models – eXtended Features) – расширенная версия инструмента прогнозирования FATHMM, которая основана на статистической модели машинного обучения (скрытых марковских моделях). Веб-ресурс включает в себя анализ некодирующих кодирующих областей генома. FATHMM – XF сопоставляет результаты исследований различных баз данных, связанных со структурной организацией белков, их экспрессией в различных тканях, эволюционными данными, геномными особенностями. Классификация вариантов делится на нейтральные/безвредные и патогенные. Результат, где р-значение выше 0,5, указывает на вредное влияние мутации, ниже 0,5 – скорее имеет нейтральное значение [28].

MutationTaster2021 – обновленная версия программы MutationTaster, основанная на ма-

шинном обучении, которая использует алгоритм Random Forest вместо старой модели Naive Bayes. Алгоритм путем множественного выравнивания анализирует изменчивость участка исследуемого гена в различных организмах, учитывает изменение в структуре белка, оценивает влияние полиморфизма на клинические проявления. Программа интегрирует информацию о вариантах из баз данных gnomAD, ClinVar, HGMD Pro, ExAC. Программа нацелена на биомедицинские исследования для выявления патогенетических мутаций, вызывающих моногенные заболевания [32].

MutPred2 – веб-приложение, разработанное для поиска связи между замененной аминокислотой в мутантном белке и развитием определенных заболеваний. Программа позволяет смоделировать структурные изменения в белке. Модель патогенности MutPred2 была обучена на наборе из 53 180 патогенных и 206 946 предположительно нейтральных вариантов, полученных из базы данных HGMD [33], SwissVar [22], dbSNP [26, 30].

Программа CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) использует комплексный подход оценки вариантов, найденных как в кодирующей, так и некодирующей области. CADD анализирует информацию эволюционной консервативности белка, функциональные данные, эпигенетические модификации и генетический контекст варианта. Преимуществом CADD является то, что модель обучается на очень большом наборе данных из разных баз и программ. Разработчики CADD не предлагают жесткого порогового значения для определения патогенности, однако, исходя из других исследований, значение, превышающее 20, характерно для значимых вредных вариантов [16, 27].

Веб-приложения для предсказания изменения в стабильности белка

Программы MUpgo и I-Mutant 2.0 предсказывают термодинамическую стабильность белка, используя различные программы машинного обучения, а также моделирование конформации мутантного белка. MUpgo использует машину опорных векторов (SVM) в качестве оценки значения свободной энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) и оценки изменения стабильности белка. Программа работает только с последовательностью белка в формате FASTA, дополнительного использует информацию о структуре белка. Оценка достоверности < 0 указывает на снижение стабильности белка, а оценка достоверности > 0 указывает на увеличение стабильности белка при мутации [12].

Ресурс I-Mutant 2.0 работает в двух режимах: предсказывает стабильность на основе последовательности белка или на основе структуры белка. Положительная оценка предполагает улучшение стабильности белка, отрицательная – указывает

на уменьшение стабильности белка. Значение ΔG классифицируется следующим образом: значительно стабильный ($> 0,5$ ккал/моль), значительно нестабильный ($\leq 0,5$ ккал/моль) или нейтральный (от -0,5 до 0,5 ккал/моль) [11].

Веб-приложения для прогнозирования последствий SNP на 3D-структуру белка

HOPE (Have Our Protein Explained) – веб-сервер, предсказывающий влияние несинонимичного полиморфного варианта на структуру и функции белка. В основе программы лежат данные из базы UniProt. Сравнение заданной белковой последовательности с диким типом приводит к получению 3D-структуры мутантного белка. HOPE не всегда выдает полные результаты из-за недостаточных данных о структуре белка [10].

ChimeraX – программное обеспечение для молекулярной визуализации, разработанное Центром биоинформатики Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UCSF). Программа строит атомную структуру белков, нуклеиновых кислот, мембранных комплексов и других биомолекул с высокой степенью детализации. ChimeraX интегрируется с внешними базами данных (например, RCSB PDB, UniProt, AlphaFold), что позволяет загружать экспериментальные или предсказанные модели прямо из сети [20].

Результаты

Изменение структуры и функционирование мутантного белка прежде всего связано с физико-химическими свойствами замененной аминокислоты. Каждая аминокислота обладает своими характеристиками, такими как размер, заряд, индекс гидропатии, способность к образованию химических связей, все в совокупности влияет на конформацию и стабильность белка. В таблице 2 представлены характеристики аминокислот, участвующих в полиморфизме гена F12, исследуемых в рамках настоящей работы.

Полиморфные варианты гена F12 были проанализированы при помощи биоинформационических предикторов HOPE и MutationTaster2021 (табл. 3, 4). Варианты NC_00005.9:g.176831232G>T (р. Thr328Lys) и NC_00005.9:g.176831232G>C (р. Thr328Arg) затрагивают сайт гликозилирования, а также влияют на изменения в пролин богатой области белка FXII. Такие изменения могут привести к потере реакционной специфичности белка, снижению аффинности к другим белкам или кофакторам. Мутация NC_00005.9:g.176831285C>G (р. Arg310Ser) может приводить к изменениям в ионных взаимодействиях в белке FXII, что в дальнейшем может повлиять на функциональную активность белка.

Чтобы оценить консервативность аминокислотной последовательности, исполь-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ АМИНОКИСЛОТ ПО ДАННЫМ IMGT Aide-mémoire

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF AMINO ACIDS ACCORDING TO IMGT Aide-mémoire

Аминокислота Acid	Молекулярная масса (Да) Molecular weight (Da)	Количество атомов Number of atoms	Объем Volume	Индекс гидропатии Hydropathy index	Атомы- доноры Donor atoms	Акцепторы водорода Hydrogen acceptors
Тreonин Threonine	119	17	116,1	-0,7 (нейтральная) -0,7 (neutral)	Есть Yes	Есть Yes
Лизин Lysine	146	24	168,6	-3,9 (гидрофильная) -3,9 (hydrophilic)	Есть Yes	Нет No
Аланин Alanine	89	13	88,6	1,8 (гидрофобная) 1,8 (hydrophobic)	Нет No	Нет No
Аргинин Arginine	174	26	173,4	-4,5 (гидрофильная) -4,5 (hydrophilic)	Есть Yes	Нет No
Гистидин Histidine	155	20	153,2	-3,2 (нейтральная) -3,2 (neutral)	Есть Yes	Есть Yes
Глутамин Glutamine	146	20	143,8	-3,5 (гидрофильная) -3,5 (hydrophilic)	Есть Yes	Есть Yes
Серин Serine	105	14	89	-0,8 (гидрофобная) -0,8 (hydrophobic)	Есть Yes	Есть Yes

ТАБЛИЦА 3. АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ЛОКАЛИЗАЦИИ МИССЕНС-МУТАЦИЙ ПО ДАННЫМ ВЕБ-РЕСУРСА
MutationTaster2021

TABLE 2. ANALYSIS OF THE SIGNIFICANCE OF LOCALIZATION OF MISSENSE MUTATIONS ACCORDING
TO THE MutationTaster2021 WEB RESOURCE

Диапазон Range	Особенности Peculiarities	Эффект Effect
NC_000005.9:g.176831285C>G		
296-349	Пролин богатая область Pro-rich region	Утрачен Lost
329-329 337-337 433-433	Наличие углеводородной связи с другими позициями, участок, отвечающий за гликозилирование Presence of a hydrocarbon bond with other positions, the site responsible for glycosylation	Может быть утрачен Might get lost
333-333	Замена аминокислоты P → S Substitution of amino acid P → S	Может быть утрачен Might get lost
359-359 397-397 405-405 436-436 439-439 475-475 486-486 500-500 532-532 548-548 559-559 569-569 590-590	Наличие дисульфидной связи с другими позициями Presence of disulfide bond with other positions	Может быть утрачен Might get lost

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Диапазон Range	Особенности Peculiarities	Эффект Effect
373-614	Трипсиновый домен Trypsin domain	Может быть утрачен Might get lost
379-379	Замена аминокислоты A → G Substitution of amino acid A → G	Может быть утрачен Might get lost
412-412	Активный центр гистидина Histidine active site	Может быть утрачен Might get lost
461-461	ACT_SITE charge relay system (By similarity)	Может быть утрачен Might get lost
563-563	Сериновый активный центр Serine active center	Может быть утрачен Might get lost
NC_000005.9:g.176831258C>G		
296-349	Пролин-богатая область Pro-rich region	Утрачен Lost
NC_000005.9:g.176831232G>C		
296-349	Пролин-богатая область Pro-rich region	Утрачен Lost
328-328 329-329 337-337 433-433	Наличие углеводородной связи с другими позициями, участок, отвечающий за гликозилирование Presence of a hydrocarbon bond with other positions, the site responsible for glycosylation	Утрачен Lost
333-333	Замена аминокислоты P → S Substitution of amino acid P → S	Может быть утрачен Might get lost
359-359 397-397 405-405 413-413 436-436 439-439 475-475 486-486 500-500 532-532 548-548 559-559 569-569 590-590	Наличие дисульфидной связи с другими позициями Presence of disulfide bond with other positions	Может быть утрачен Might get lost
373-614	Трипсиновый домен Trypsin domain	Может быть утрачен Might get lost
379-379	Замена аминокислоты A → G Substitution of amino acid A → G	Может быть утрачен Might get lost
412-412	Гистидин-активный сайт Histidine-active site	Может быть утрачен Might get lost
461-461	ACT_SITE charge relay system (By similarity)	Может быть утрачен Might get lost

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Диапазон Range	Особенности Peculiarities	Эффект Effect
563-563	Сериновый активный центр Serine active center	Может быть утрачен Might get lost
NC_00005.9:g.176831232G>T		
296-349	Пролин-богатая область Pro-rich region	Утрачен Lost
328-328 329-329 337-337 433-433	Наличие углеводородной связи с другими позициями, участок, отвечающий за гликозилирование Presence of a hydrocarbon bond with other positions, the site responsible for glycosylation	Утрачен Lost
333-333	Замена аминокислоты P → S Substitution of amino acid P → S	Может быть утрачен Might get lost
359-359 397-397 405-405 413-413 436-436 439-439 475-475 486-486 500-500 532-532 548-548 559-559 569-569 590-590	Наличие дисульфидной связи с другими позициями Presence of disulfide bond with other positions	Может быть утрачен Might get lost
373-614	Трипсиновый домен Trypsin domain	Может быть утрачен Might get lost
379-379	Замена аминокислоты A → G Substitution of amino acid A → G	Может быть утрачен Might get lost
412-412	Гистидин-активный сайт Histidine-active site	Может быть утрачен Might get lost
461-461	ACT_SITE charge relay system (By similarity)	Может быть утрачен Might get lost
563-563	Сериновый активный центр Serine active center	Может быть утрачен Might get lost

зовали программу MutationTaster2021. Варианты NC_00005.9:g.176831285C>G и NC_00005.9:g.176831258C>G затрагивают более вариабельные позиции белка F12, в то время как NC_00005.9:g.176831232G>T и NC_00005.9:g.176831232G>C занимают умеренно консервативную область.

Все исследуемые полиморфные варианты гена F12 показали изменение стабильности белка. Однако стоит отметить, что наи-

большее значение отклонений было показано для мутаций NC_00005.9:g.176831258C>G и NC_00005.9:g.176831285C>G (табл. 5).

При помощи веб-ресурсов PolyPhen-2 и MutationTaster2021, CADD, MutPred2 миссенс-мутации NC_00005.9:g.176831258C>G и NC_00005.9:g.176831285C>G были определены как нейтральные (табл. 6). Большинство программ отметило варианты NC_00005.9:g.176831232G>T и NC_00005.9:g.176831232G>C как патогенные.

ТАБЛИЦА 4. ОЦЕНКА КОНСЕРВАТИВНОСТИ ПОЗИЦИЙ ВЫЯВЛЕННЫХ МУТАЦИЙ ПО ДАННЫМ ВЕБ-РЕСУРСА MutationTaster2021

TABLE 4. ASSESSMENT OF CONSERVATIVENESS OF POSITIONS OF IDENTIFIED MUTATIONS BASED ON WEB RESOURCE DATA MutationTaster2021

Вид Species	NC_000005.9: g.176831258C>G (p.Gln319His)	NC_000005.9: g.176831285C>G (p.Arg310Ser)	NC_000005.9: g.176831232G>T (p.Thr328Lys)	NC_000005.9: g.176831232G>C (p.Thr328Arg)
Human	—	—	—	—
Mutated	Не сохраняется Not saved	Не сохраняется Not saved	Не сохраняется Not saved	Не сохраняется Not saved
Ptroglodytes	Сохраняется Saved	Сохраняется Saved	Не сохраняется Not saved	Не сохраняется Not saved
Mmulatta	Сохраняется Saved	Не сохраняется Not saved	Сохраняется Saved	Сохраняется Saved
Fcatus	Не сохраняется Not saved	Не сохраняется Not saved	Сохраняется Saved	Сохраняется Saved
Mmusculus	Сохраняется Saved	Не сохраняется Not saved	Сохраняется Saved	Сохраняется Saved
Ggallus	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue
Trubripes	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment
Drerio	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment	Нет совпадений No alignment
Celegans	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue	Нет гомологов No homologue
Xtropicalis	Нет гомологов No homologue	Нет совпадений No alignment	Сохраняется Saved	Сохраняется Saved

ТАБЛИЦА 5. ПРОГНОЗ СТАБИЛЬНОСТИ БЕЛКА ПРИ ВЫЯВЛЕННЫХ МИССЕНС-МУТАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕБ-РЕСУРСОВ MUpro И I-Mutant

TABLE 5. PREDICTION OF PROTEIN STABILITY FOR IDENTIFIED MISSENSE MUTATIONS USING THE MUpro AND I-Mutant WEB RESOURCES

Ресурс Resource	Показатели Indicators	Полиморфизм Polymorphism			
		NC_000005.9: g.176831258C>G (p. Gln319His)	NC_000005.9: g.176831285C>G (p. Arg310Ser)	NC_000005.9: g.176831232G>T (p. Thr328Lys)	NC_000005.9: g.176831232G>C (p. Thr328Arg)
MUpro	ΔΔG	-0,86549343 (снижение стабильности) (decrease stability)	-0,97052904 (снижение стабильности) (decrease stability)	-0,49383326 (снижение стабильности) (decrease stability)	-0,16351799 (снижение стабильности) (decrease stability)
I-Mutant	DDG	-0,95	-2,27	0,16	0,43
	RI	6	7	2	3

ТАБЛИЦА 6. ПРОГНОЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИССЕНС-МУТАЦИЙ ПО ДАННЫМ PolyPhen-2, MutationTaster2021, FATHMM-XF, SIFT, CADD, MutPred2, PANTHERA

TABLE 6. PREDICTION OF MISSENSE-MUTATIONS PATHOGENETIC SIGNIFICANCE ACCORDING TO PolyPhen-2, MutationTaster2021, FATHMM-XF, SIFT, CADD, MutPred2, PANTHERA

Веб-ресурс Web resource	Показатели Indicators	Миссенс-мутации Missense mutations			
		NC_000005.9: g.176831258C>G (p. Gln319His)	NC_000005.9: g.176831285C>G (p. Arg310Ser)	NC_000005.9: g.176831232G>T (p. Thr328Lys)	NC_000005.9: g.176831232G>C (p. Thr328Arg)
PolyPhen-2	Статус Status	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Патогенетическая/ нейтральная Pathogenetic/neutral	Патогенетическая Pathogenetic
	HumVar	0,152	0,001	0,910	0,973
	HumDiv	0,086	0,002	0,415	0,706
Mutation- Taster2021	Статус Status	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic
	Оценка Score	24	110	78	71
FATHMM-XF	Статус Status	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic
	Оценка Score	-2,45	-2,38	-2,51	-2,53
SIFT	Статус Status	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral
	Оценка Score	0,12	0,75	0,15	0,12
CADD	Статус Status	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic
	Оценка Score	1,251	9,85	22,9	22,9
MutPred2	Статус Status	Нейтральная Neutral	Нейтральная Neutral	Патогенетическая Pathogenetic	Патогенетическая Pathogenetic
	Оценка Score	0,161	0,304	0,743	0,816

По прогнозам программы FATHMM и SIFT все анализируемые миссенс-мутации не оказывают негативного воздействия на биологическую активность белка FXII.

Обсуждение

Отеки при НАО наблюдаются из-за нарушения работы калликреин-кининовой системы (ККС). Основными причинами чрезмерной ак-

тивации ККС при НАО являются мутации в гене *SERPING1*, а также мутации в генах, кодирующих разные крмпоненты ККС, что приводит к нарушению регуляции и нормального функционирования системы [29].

ККС – это протеолитический каскад, обеспечивающий регуляцию активности кининогенеза, свертывания крови, фибринолиза. В ККС входят протеаза прекаликреина (ПК) (или фактора

Флетчера), фактор свертывания XI (FXI) и XII (FXII) (или фактора Хагемана) и кофактора/субстрата высокомолекулярного кининогена (ВК). Ферментативные каскады пересекаются в патофизиологии НАО. При атоактивации FXII происходит высвобождение FXIIa, который активирует расщепление прекалликреина плазмы (ПК) до калликреина (КК), усиливая работу ККС. Процесс активации в конечном итоге приводит к расщеплению ВК, что высвобождает брадикинин (БК), самый важный кинин в ККС (рис. 1) [21]. В контексте НАО, особенно типов с нормальным уровнем С1-ингибитора, мутации в гене F12 могут приводить к гиперактивности этого фактора и запуску патогенеза НАО [13].

Фактор XII, кодируемый геном F12 и состоящий из 14 экзонов и 13 инtronов, экспрессируется в печени и циркулирует в крови как одноцепочечный полипептидный зимоген с молекулярной массой 80 кДа. Структурная организация белка фактора XII состоит из N-концевого домена фибронектина типа II (FnII), за которым следует домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF)1, фибронектин типа I (FnI), домен EGF2, домен крингл и домен C-концевой сериновой протеазы (каталитический домен) с дополнительной областью, богатой пролином [25]. В сайтах между аргинином 353 (Arg353) и валином 354 (Val354) и между аргинином 334 (Arg334) и изолейцином 335 (Ile335) происходит расщепление фактора XII до FXIIa [17]. Это расщепление приводит к окончательной активации белка FXII и образованию двухцепочечной сериновой протеазы FXIIa, состоящей из тяжелой (альфа-фактор XIIa) и легкой цепи. Высокомолекулярный кининоген действует как кофактор, стабилизируя взаимодействие между калликреином и фактором XII, что облегчает процесс активации [35].

Известно, что мутации с патогенным значением затрагивают 9 экзон гена F12, который кодирует высокогликозилированную область белка, изменения в которой приводят к увеличению продукции активного фактора XII (фактора XIIa) [15]. Все рассмотренные полиморфные варианты гена F12 находятся в 9 экзоне пролин-богатой области (Pro-rich). Изменения в такой области могут быть триггером для запуска избыточной продукции брадикинина, приводящего к образованию отеков [19].

По прогнозу программ MutationTaster и Polyphen-2 полиморфизм NC_000005.9:g.176831232G>C (р. Thr328Arg) является патогенным. Алгоритм HumVar веб-ресурса Polyphen-2 определил генетический вариант NC_000005.9:g.176831232G>T (р. Thr328Lys) как повреждающий. Однако анализ консервативно-

сти аминокислот (HumDiv) показал, что изменение аминокислотного остатка на лизин в 328-й позиции не влияет на функции белка. Согласно базе данных популяционных частот генетических вариантов gnomAD, встречаемость аминокислотной замены p.Thr328Lys в популяции составляет 0,06866 и характерна для людей, имеющих симптомы НАО. Примечательно, что в базах данных нет сведений о встречаемости аминокислотной замены p.Thr328Arg, однако данный вариант был найден у членов семьи с симптомами НАО. Не-

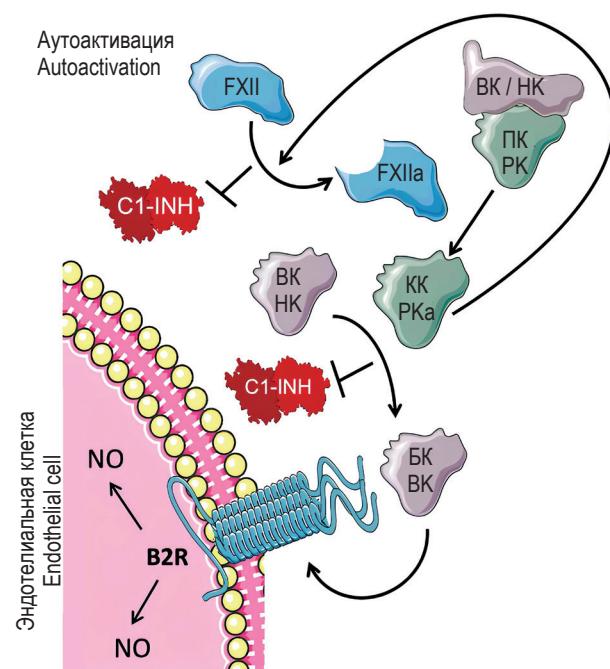


Рисунок 1. Фактор XII в калликреин-кининовой системе

Примечание. Фактор XII (FXII) подвергается контактно-опосредованной активации, в результате происходит высвобождение активной протеазы FXIIa. FXIIa протеолитически активирует плазменный прекалликреин (ПК), связанный с поверхностью клеток и циркулирующий в крови в виде комплекса с высокомолекулярным кининогеном (ВК), в активный плазменный калликреин (КК). КК высвобождает брадикинин (БК) из ВК путем протеолиза. Свободный БК индуцирует эндотелиальную сигнализацию при связывании с рецепторами B2, увеличивая сосудистую проницаемость. Ингибитор C1-эстеразы (C1INH) является эндогенным ингибитором FXIIa и KK. B2R – рецептор брадикинина.

Figure 1. Factor XII in the contact activation system
Note. Factor XII (FXII) undergoes contact-mediated activation, resulting in the release of the active protease FXIIa. FXIIa proteolytically activates plasma prekallikrein (PK), which is associated with cell surfaces and circulates in the blood in complex with high-molecular-weight kininogen (HK), converting it into active plasma kallikrein (PKa). KK cleaves bradykinin (BK) from HK via proteolysis. BK induces endothelial signaling by binding to B2 receptors, thereby increasing vascular permeability. C1 esterase inhibitor (C1INH) is the endogenous inhibitor of both FXIIa and KK. B2R, bradykinin receptor 2.

смотря на то, что мутация не затрагивает консервативную область, замена треонина в 328-й позиции является критичной и может привести к значительным изменениям в локальной структуре белка дикого типа. Оба полиморфных варианта приводят к замене полярной и нейтральной аминокислоты треонин на положительно заряженную и гидрофильную аминокислоту, что скорее всего приведет к изменению характера электростатических взаимодействий. Аргинин и лизин имеют более крупную боковую цепь и положительный заряд, предположительно это может привести к нарушению водородных связей и вызывать конформационные изменения в белке. Согласно программе HOPE, замена затрагивает неупорядоченную область белка F12, для которой характерна высокая конформационная гибкость, необходимая для взаимодействия с другими молекулами.

По литературным данным, структурированные домены и внутренне неупорядоченные области на уровне протеома являются двумя функциональными строительными блоками белков [34]. Неупорядоченные регионы часто участвуют в пост-трансляционных модификациях, влияя на регуляцию активности и взаимодействия белка с другими молекулами (рис. 2). Мутации в таком регионе могут способствовать изменению функциональной активности белка и развитию симптомов НАО. Полученные данные подтверждают предсказанную патогенную значимость вариантов NC_000005.9:g.176831232G>C (p. Thr328Arg)

и NC_000005.9:g.176831232G>T (p. Thr328Lys) *in silico*.

Согласно веб-ресурсам MUpgo и I-Mutant Suite значительное снижение стабильности вызывает полиморфизм NC_000005.9:g.176831285C>G. Изменение большей аминокислоты по объему аргинина (174 Å³) на меньшую серин (105 Å³) может стать причиной появления пустот в белке, потери конформации и повышения энтропийного эффекта (рис. 3). Малые по объему аминокислоты, как правило, обладают большей вращательной способностью, что может приводить к снижению стабильности белка за счет повышения гибкости молекулы. Однако высокая встречаемость аминокислотной замены p. Arg310Ser в популяции является критерием доброкачественного статуса полиморфизма. Следует отметить, что большинство *in silico* предикторов оценило вариант как нейтральный и не влияющий на функциональность белка.

Рассматриваемый полиморфный вариант NC_000005.9:g.176831285C>G встречается в популяционных базах данных с частотой 0,3876%, что превышает ожидаемую частоту для заболевания НАО. Исходя из полученных данных, полиморфизм NC_000005.9:g.176831285C>G не вносит значимых изменений в структуру белка FXII и является нейтральным. Однако классификация патогенный/нейтральный является неточной и не всегда может указывать на проявленный эффект. Во многих случаях изменение функционирования белка зависит от дополнительного генетического контекста. Сочетание разных генетических вариантов может приводить или не приводить к функциональным последствиям в белке. Нейтральный вариант может вносить вклад в развитие заболевания в случае, если появится еще одна патогенная мутация в цис- или транс-положении этого гена [7]. При НАО фенотип не коррелирует с типом патогенной мутации, различия клинических проявлений пациентов возможно зависят от сочетаний нейтральных вариантов, которые играют роль дополнительных модификаторов заболевания.

Локализация миссенс-варианта NC_000005.9:g.176831258C>G затрагивает неупорядоченный регион, который не является строго критичным для F12, однако именно в этом участке полипептидной цепи найдены приведенные выше патогенные мутации p. Thr328Arg и p. Thr328Lys. Разница в свойствах аминокислот мутированного белка и белка дикого типа может повлиять на организацию изменяемой области. Однако значительная разница свойств аминокислот в случае p. Gln319His достигается только в индексе гидропатии. Боковая цепь гистидина содержит ими-

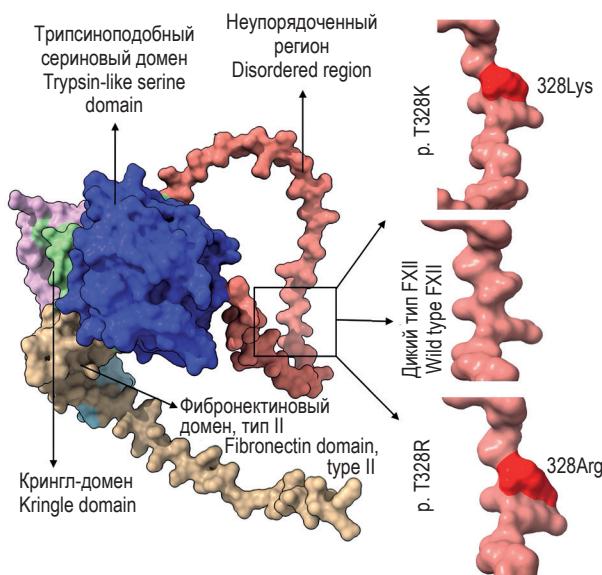


Рисунок 2. Визуализация структурного изменения белка FXII при миссенс-мутациях p.Thr328Arg и p. Thr328Lys

Figure 2. Visualization of structural changes in FXII protein caused by p.Thr328Arg and p.Thr328Lys missense mutations

дазольное кольцо, которое принимает положительный заряд. Такое свойство дает возможность гистидину участвовать в нехарактерных ионных взаимодействиях, которые могут дестабилизировать белковую молекулу [18] (рис. 4). В то же время оценка эволюционной консервативности полиморфизма NC_000005.9:g.176831258C>G в программе MutationTaster показала, что в этой позиции мутированный остаток встречается в других гомологичных последовательностях. Скорее всего, разнообразие функциональных групп в этой точке указывает на то, что изменение одной аминокислоты не влияет на потерю функции всего неупорядоченного региона.

При помощи анализа *in silico* было показано, что мутации NC_000005.9:g.176831232G>C (р. Thr328Arg) и NC_000005.9:g.176831232G>T (р. Thr328Lys) являются патогенными, что полностью соответствует их ранее известным клиническим статусам. Полиморфные варианты NC_000005.9:g.176831258C>G (р. Gln319His) и NC_000005.9:g.176831285C>G (р. Arg310Ser), по всей видимости, не могут вызывать заболевание самостоятельно, однако не исключено их возможное участие в формировании фенотипа заболевания опосредованно — в качестве генетических модификаторов.

Таким образом, биоинформационные программы позволяют быстро оценить возможную патогенность генетического варианта. Применение такого метода особенно актуально при полногеномном секвенировании, когда у пациентов находят новые варианты с неизвестной клинической значимостью. Анализ *in silico* позволяет потенциально выявлять патогенные изменения и предполагать возможные механизмы их действия на функционирование белка.

Заключение

Результаты проведенного биоинформационического анализа демонстрируют, что в большинстве случаев полученные данные программы совпадают между собой и согласуются с уже известными клиническими характеристиками исследуемых полиморфных вариантов. Это подтверждает высокую прогностическую ценность таких подходов при оценке влияния новых генетических вариантов, потенциально связанных с развитием НАО.

Предикторы *in silico* анализируют найденные полиморфные варианты и оценивают их потенциальное влияние на здоровье пациента, что особенно важно для интерпретации новых вариантов.

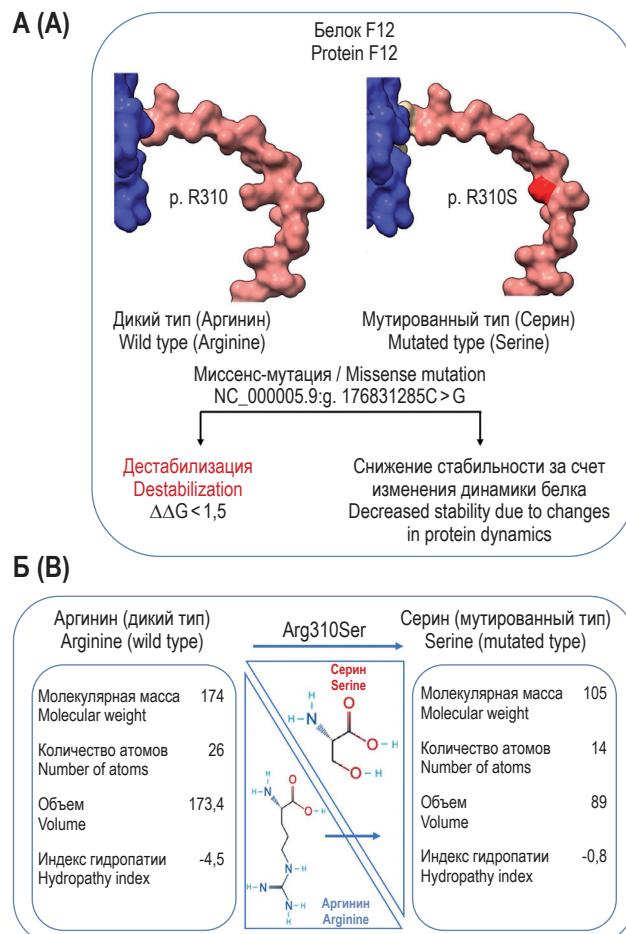


Рисунок 3. Влияние замены р. Arg310Ser на стабильность белка F12

Примечание. А – прогнозирование изменений свободной энергии при аминокислотной замене р. Arg310Ser в белке F12. Б – сравнение структурно-функциональных характеристик аргинина и серина, согласно данным IMGT Aide-mémoire.

Figure 3. Impact of the p. Arg310Ser substitution on F12 protein stability

Note. A, prediction of free energy changes upon p. Arg310Ser amino acid substitution in F12 protein. B, comparison of structural and functional characteristics of arginine and serine according to IMGT Aide-mémoire data.

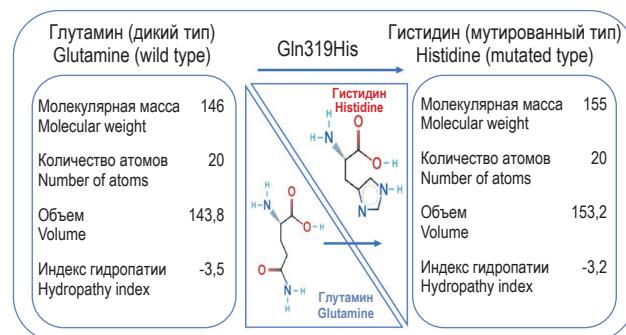


Рисунок 4. Сравнение структурно-функциональных характеристик глутамина и гистидина, согласно данным IMGT Aide-mémoire

Figure 4. Comparison of structural and functional characteristics of glutamine and histidine according to IMGT Aide-mémoire data

Список литературы / References

1. Манто И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // Терапевтический архив, 2021. Т. 93, № 12. 1498-1509. [Manto I.A., Latysheva E.A., Sorokina L.E., Latysheva T.V. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Terapevticheskiy arkhiv = Terapevticheskii Arkhiv*, 2021, Vol. 93, no. 12, pp. 1498-1509. (In Russ.)]
2. Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Тотолян Арг А. Применение биоинформационического анализа для выявления генов-кандидатов, ассоциированных с наследственным ангиоотеком // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1027-1046. [Pechnikova N.A., Ostankova Y.V., Totolian Areg A. Application of bioinformatical analysis to identify candidate genes associated with hereditary angioedema. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1027-1046. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2579.
3. Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., Денисова А.Р., Подчерняева Н.С., Тотолян Арг А. Применение биоинформационического анализа для прогностической оценки клинической значимости миссенс-мутаций гена HS3ST6 в развитии наследственного ангиоотека // Медицинская иммунология, 2022. Т. 25, № 1. С. 135-154. [Pechnikova N.A., Ostankova Yu.V., Saitgalina M.A., Bebyakov A.M., Denisova A.R., Podchernyaeva N.S., Totolian Areg A. Applying bioinformatic analysis for prognostic assessment of the HS3ST6 missense mutations clinical significance in the development of hereditary angioedema. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 135-154. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-ABA-2577.]
4. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. М., 2022. 79 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/735_1 (дата обращения: 23.06.2025). [Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies with predominant deficiency of antibody synthesis: Clinical guidelines [Electronic resource]. Available at: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/735_1 (date of access: July 23, 2025)].
5. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов, Союз Педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. Наследственный ангиоотек: клинические рекомендации. М., 2024. 79 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/267_2 (дата обращения: 23.06.2025). [Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies, Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. Hereditary angioedema: clinical guidelines. [Electronic resource]. Available at: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/267_2 (date of access: July 23, 2025)].
6. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods*, 2010, Vol. 7, no. 4, pp. 248-249.
7. Beer N.L., Osbak K.K., van de Bunt M., Tribble N.D., Steele A.M., Wensley K.J., Gloyn A.L. Insights into the pathogenicity of rare missense GCK variants from the identification and functional characterization of compound heterozygous and double mutations inherited in cis. *Diabetes Care*, 2012, Vol. 35, no. 7, pp. 1482-1484.
8. Bork K., Wulff K., Meinke P., Wagner N., Hardt J., Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 141, no. 1, pp. 31-35.
9. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., Banerji A., Bernstein J.A., Castaldo A.J., Craig T.J., Davis-Lorton M., Frank M.M., Gower R.G. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 1, pp. 132-150.
10. Camilli F., Borrman A., Gholizadeh S., te Beek T.A.H., Kuipers R.K.P., Venselaar H. The future of HOPE: what can and cannot be predicted about the molecular effects of a disease causing point mutation in a protein? *EMBNet.journal*, 2011, Vol. 17, no. 1, pp. 25-37.
11. Capriotti E., Fariselli P., Casadio R. I-Mutant2.0: predicting stability changes upon mutation from the protein sequence or structure. *Nucleic Acids Res.*, 2005, Vol. 33, Suppl. 2, pp. 306-310.
12. Cheng J., Randall A., Baldi P. Prediction of protein stability changes for single-site mutations using support vector machines. *Proteins*, 2006, Vol. 62, no. 4, pp. 1125-1132.
13. Cohn D.M., Renné T. Targeting factor XIIa for therapeutic interference with hereditary angioedema. *J. Intern. Med.*, 2024, Vol. 296, no. 4, pp. 311-326.
14. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur. J. Intern. Med.*, 2019, Vol. 59, pp. 8-13.
15. Dewald G., Bork K. A missense mutation in the factor XII gene in a family with hereditary angioedema. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, Vol. 343, no. 4, pp. 1286-1289.
16. Itan Y., Shang L., Boisson B., Ciancanelli M.J., Markle J.G., Martinez-Barricarte R., Scott E., Shah I., Stenson P.D., Gleeson J., Cooper D., Quintana-Murci L., Zhang S., Abel L., Casanova J. The mutation significance cutoff: gene-level thresholds for variant predictions. *Nat. Methods*, 2016, Vol. 13, no. 2, pp. 109-110.

17. Lucena-Aguilar G., Sanchez-Ivanov I., Matafonov A., Sun M.F., Cheng Q., Dickeson S.K., Verhamme I.M., Gailani D. Proteolytic properties of single-chain factor XII: a mechanism for triggering contact activation. *Blood*, 2017, Vol. 129, no. 11, pp. 1527-1537.
18. Liao S.M., Du Q.S., Meng J.Z., Pang Z.W., Huang R.B. The multiple roles of histidine in protein interactions. *Chem. Cent. J.*, 2013, Vol. 7, no. 1, 44. doi: 10.1186/1752-153X-7-44.
19. Liu J., Qin J., Borodovsky A., Racie T., Castoreno A., Schlegel M., Maier M.A., Zimmerman T., Fitzgerald K., Butler J., Akinc A. An investigational RNAi therapeutic targeting Factor XII (ALN-F12) for the treatment of hereditary angioedema. *RNA*, 2019, Vol. 25, no. 2, pp. 255-263.
20. Meng E.C., Goddard T.D., Pettersen E.F., Couch G.S., Pearson Z.J., Morris J.H., Ferrin T.E. UCSF ChimeraX: Tools for structure building and analysis. *Protein Sci.*, 2023, Vol. 32, no. 11, pp. 23-38.
21. Motta G., Juliano L., Shariat-Madar Z. Kallikrein-kinin system: insights into a multifunctional system. *Front. Physiol.*, 2023, Vol. 14, 1305981. doi: 10.3389/fphys.2023.1305981.
22. Mottaz A., David F.P.A., Veuthey A.L., Yip Y.L. Easy retrieval of single amino-acid polymorphisms and phenotype information using SwissVar. *Bioinformatics*, 2010, Vol. 26, no. 6, pp. 851-852.
23. Ng P.C., Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.*, 2003, Vol. 31, no. 13, pp. 3812-3814.
24. Pac M., Bernatowska E. Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland. *Eur. J. Pediatr.*, 2016, Vol. 175, pp. 1099-1105.
25. Pathak M., Wilmann P., Awford J., Li C., Hamad B.K., Fischer P.M., Emsley J. Coagulation factor XII protease domain crystal structure. *J. Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 13, no. 4, pp. 580-591.
26. Pejaver V., Urresti J., Lugo-Martinez J., Pagel K.A., Lin G.N., Nam H.J., Mort M., Cooper D.N., Sebat J., Iakoucheva L.M., Mooney S., Radivojac P. Inferring the molecular and phenotypic impact of amino acid variants with MutPred2. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, 5918. doi: 10.1038/s41467-020-19669-x.
27. Rentzsch P., Witten D., Cooper G.M., Shendure J., Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.*, 2019, Vol. 47, no. D1, pp. 886-894.
28. Rogers M.F., Shihab H.A., Mort M., Cooper D.N., Gaunt T.R., Campbell C. FATHMM-XF: accurate prediction of pathogenic point mutations via extended features. *Bioinformatics*, 2018, Vol. 34, no. 3, pp. 511-513.
29. Shamaev A., Dickeson S.K., Ivanov I., Litvak M., Sun M.F., Kumar S., Gailani D. Mechanisms involved in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity. *Front. Physiol.*, 2023, Vol. 14, 1146834. doi: 10.3389/fphys.2023.1146834.
30. Sherry S.T., Ward M.H., Kholodov M., Baker J., Phan L., Smigielski E.M., Sirotnik K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.*, 2001, Vol. 29, no. 1, pp. 308-311.
31. Sim N.L., Kumar P., Hu J., Henikoff S., Schneider G., Ng P.C. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res.*, 2012, Vol. 40, W1, pp. 452-457.
32. Steinhaus R., Proft S., Schuelke M., Cooper D.N., Schwarz J.M., Seelow D. MutationTaster2021. *Nucleic Acids Res.*, 2021, Vol. 49, no. W1, pp. 446-451.
33. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Chapman M., Evans K., Azevedo L., Hayden M.J., Heywood S., Millar D.S., Phillips A.D., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database (HGMD[®]): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum. Genet.*, 2020, Vol. 139, no. 10, pp. 1197-1207.
34. Trivedi R., Nagarajaram H.A. Intrinsically disordered proteins: an overview. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 22, 14050. doi: 10.3390/ijms232214050.
35. Wu Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb. J.*, 2015, Vol. 13, 17. doi: 10.1186/s12959-015-0048-y.
36. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 9, no. 1, 29. doi: 10.1186/1710-1492-9-29.

Авторы:

Седых А.В. – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Sedykh A.V., Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Останкова Ю.В. – к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Щемелев А.Н. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арг А. – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ostankova Yu.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Schemelev A.N., PhD (Biology), Junior Researcher, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 29.05.2025

Отправлена на доработку 01.06.2025

Принята к печати 08.06.2025

Received 29.05.2025

Revision received 01.06.2025

Accepted 08.06.2025