

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0225U004950

Державний реєстраційний номер: 0121U110054

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 23-12-2025

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 5

Назва етапу: Аналіз первинної структури кодованого мутантного білка та моделювання просторової структури функціональних доменів і, зокрема, домену до якого входить виявлена мутація. Контроль виявлених мутантних варіантів шляхом секвенування за Сенгером продуктів ПЛР, отриманих гна базі ДНК матриці до складу якої входить досліджувані мутантні варіанти. Створення оптимізованого алгоритму біоінформаційної обробки даних повноекзомного секвенування.

Початок етапу: 01.2025

Закінчення етапу: 12.2025

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442000356, 380445261169

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 54, м. Київ, Київська обл., 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Президія Національної академії наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442350981

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1129.816

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Молекулярно-генетичні механізми порушень статевого розвитку людини

Назва роботи англійською:

Molecular-genetic mechanisms of human disorders of sexual development

Реферат українською:

Результати. В ході проведеного дослідження було визначено природу та походження нових генетичних варіантів (мутацій) у відомих генах-детермінаторах, що призводять до порушення розвитку та диференціації статевих органів. Вперше у пацієнта з каріотипом 46XX, SRY- та діагнозом овотестіс ідентифіковано та досліджено молекулярну природу патогенності для мутації c.1437A>G в гені WT1, яка спричинює порушення сплайсингу. Доведено, що дана мононуклеотидна заміна призводить до синтезу білка WT1 з відсутністю послідовності 4 цинкового пальцю в ДНК-зв'язуючому домені та спричинює аберантне співвідношення альтернативних +KTS/-KTS транскриптів, тобто, зумовлює одночасну дію двох різних молекулярних механізмів патогенезу порушення розвитку статі. У пацієнта з 46XY, SRY+ та діагнозом дисгенезія гонад (повна форма) вперше ідентифіковано місенс мутацію в гені GATA4 c.34G>C (p.Gly12Arg). За результатами моделювання *in silico* білка з даною мутацією встановлено можливі молекулярні механізми патогенезу порушення розвитку статі. Також виявлено явище неповної пенетрантності мутацій в гені GATA4. Ідентифіковано новий ген-кандидат STARD8(DLC3), мутації в якому спричинюють порушення гонадогенезу. Доведено, що мутації, які порушують функціонування C-кінцевого Start домену, кодованого білка, призводять до порушень тестикулярного розвитку в ембріогенезі. Запропоновано включити даний ген до спеціалізованої діагностичної панелі генів. Вперше ідентифіковано, що гени які кодують білки-партнери STARD9 та CDK5RAP2, в яких детектовано мутантні варіанти у пацієнта з каріотипом 46XY, SRY+ та діагнозом повна форма дисгенезії гонад, та запропоновано як нові генетичні чинники порушення розвитку статі олігогенної природи і мають бути включено до спеціалізованої діагностичної панелі генів. Розроблено алгоритм покрокового біоінформаційного аналізу результатів повноекзомного (повногеномного) секвенування пацієнтів з орфаними захворюваннями на етапі клінічної анотації.

Реферат англійською:

Results The nature and origin of new genetic variants in known determinant genes that lead to impaired development and differentiation of the genital organs were determined. The molecular nature of pathogenicity for the c.1437A>G mutation in the WT1 gene, which causes splicing disorders, has been identified in a patient with a 46XX karyotype, SRY- and a diagnosis of ovotestis. Showed that this mononucleotide substitution leads to the synthesis of the WT1 protein with the absence of the 4th zinc finger sequence in the DNA-binding domain and causes an aberrant ratio of alternative +CTS/-CTS transcripts, i.e., causes the simultaneous action of two different molecular mechanisms of the pathogenesis of sexual development disorders. In a patient with 46XY, SRY+ and a diagnosis of gonadal dysgenesis (complete form), a missense mutation in the GATA4 gene c.34G>C (p.Gly12Arg) was identified. The results of mutant protein *in silico* modeling established possible molecular mechanisms of the pathogenesis for sexual development disorders. The phenomenon of incomplete penetrance for mutations in the GATA4 gene was also revealed. A new candidate gene – STARD8(DLC3), mutations in which cause gonadogenesis disorders, was identified. There mutations that disrupt the functioning of the C-terminal in protein Start domain, lead to disorders of testicular development in embryogenesis. It is proposed to include this gene in a specialized diagnostic panel of genes. Identified that the genes encoding the partner proteins STARD9 and CDK5RAP2, in which mutant variants were detected in a patient with a karyotype of 46XY, SRY+ and a diagnosis of a gonadal dysgenesis (complete form), were proposed as new genetic factors of oligogenic sex development disorders and should be included in the specialized diagnostic genetic panel. An algorithm for bioinformatic analysis of the

results of whole-exome sequencing at the stage of clinical annotation for patients with orphan diseases was developed.

Індекс УДК: 577.21, 575.1, 575.1/.2:599.9, 575.224.232:616, 57.575, 57.577

Коди тематичних рубрик: 34.15.25, 34.23.15, 34.23.39, 34.23.51

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Лівшиць Людмила Аврамівна

Науковий ступінь: д.б.н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Дані про природу, походження та механізми залучення до патогенезу різних форм дисгенезії гонад

Назва НТП англійською: Data on the nature, origin and mechanism of involvement in the pathogenesis of the different forms of gonadal dysgenesis

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії, гіпотези

Галузь застосування: Біологія та біохімія, Медицина, Технології медичної діагностики та лікування.

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Вперше у пацієнта з каріотипом 46XX, SRY- та діагнозом овотестіс ідентифіковано та досліджено молекулярну природу патогенності для мутації c.1437A>G в гені WT1, яка спричинює порушення сплайсингу. Доведено, що дана мононуклеотидна заміна призводить до синтезу білка WT1 з відсутністю послідовності 4 цинкового пальцю в ДНК-зв'язуючому домені та спричинює аберантне співвідношення альтернативних +KTC/-KTC транскриптів, тобто, зумовлює одночасну дію двох різних молекулярних механізмів патогенезу порушення розвитку статі. У пацієнта з 46XY, SRY+ та діагнозом дисгенезія гонад (повна форма) вперше ідентифіковано місенс мутацію в гені GATA4 c.34G>C (p.Gly12Arg). За результатами моделювання *in silico* білка з даною мутацією встановлено можливі молекулярні механізми патогенезу порушення розвитку статі. Також виявлено явище неповної пенетрантності мутацій в гені GATA4. Ідентифіковано новий ген-кандидат STARD8(DLC3), мутації в якому спричинюють порушення гонадогенезу. Доведено, що мутації, які порушують функціонування С-кінцевого Start домену, кодованого білка, призводять до порушень тестикулярного розвитку в ембріогенезі. Запропоновано включити даний ген до спеціалізованої діагностичної панелі генів. Вперше ідентифіковано, що гени які кодують білки-партнери STARD9 та CDK5RAP2, в яких детектовано мутантні варіанти у пацієнта з каріотипом 46XY, SRY+ та діагнозом повна форма дисгенезії гонад, та запропоновано як нові генетичні чинники порушення розвитку статі олігогенної природи і мають бути включено до спеціалізованої діагностичної панелі генів. Розроблено алгоритм покрокового біоінформаційного аналізу результатів повноекзомного (повногеномного) секвенування пацієнтів з орфаними захворюваннями на етапі клінічної анотації.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

Sirokha, D. Raevsky, A. Kalynovskyi, V. Khalangot, M. Samson, O. Gorodna, O. Kwiatkowska, K. Mayere, C. Lemanska, Z. Kunik, A Nef S.Kusz-Zamelczyk K, Livshits L STARD9 and CDK5RAP2—Novel Candidate Genes for 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis.// Int. J. Mol. Sci. 2025, 26(23), 11575 doi.org/10.3390/ijms262311575

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Тукало Михайло Арсентійович
д.б.н., 03.00.03

Перелік осіб-виконавців

Городна Олександра Володимирівна

Кріль Наталія Миколаївна

Лівшиць Ганна Борисівна

(к. б. н., 03.00.22)

Нечипоренко Марина Володимирівна

(к. б. н., 03.00.22)

Сіроха Дмитро Андрійович

Тараканов Олександр Сергійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Санченко Ольга Миколаївна

Телефон

+380442000326

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна