

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0225U004727

Державний реєстраційний номер: 0121U110054

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 17-12-2025

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Створення банку ДНК пацієнтів та членів їхніх родин. Виділення та очищення препаратів поліА-РНК та отримання кДНК у пацієнтів з ПРДС. Проведення молекулярно-цитогенетичного аналізу з метою пошуку хромосомних реорганізацій у пацієнтів з ПРДС. Визначення груп для повногеномного дослідження методом агау-СГН (пацієнти з хромосомними абераціями) для повноекзомного секвенування (пацієнти без хромосомних аберацій).

Початок етапу: 01.2021

Закінчення етапу: 12.2021

Вид звітнього документа: Проміжний 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.): 1014.541

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. Проведено клініко-геніалогічний аналіз серед пацієнтів з порушенням розвитку і диференціації статі з різних регіонів України, включених в дослідження згідно інформованої згоди. 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. Дана мононуклеотидна заміна призводить до синтезу білка WT1 з відсутністю послідовності 4 цинкового пальця в ДНК-зв'язуючому домені та спричинює аберантне співвідношення альтернативних +KTC/-KTC транскриптів. 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. 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, подано як нові генетичні чинники порушення розвитку статі олігогенної природи. Запропоновано включити нові гени-кандидати до спеціалізованої діагностичної панелі генів. Розроблено алгоритм покрокового біоінформаційного аналізу результатів повноекзомного (повногеномного) секвенування пацієнтів з орфанними захворюваннями на етапі клінічної анотації.

Реферат англійською:

Results During the study, the nature and origin of new genetic variants (mutations) in known determinant genes that lead to impaired development and differentiation of the genital organs were determined. A clinical and genealogical analysis was conducted among patients from amount different regions of Ukraine with disorders of sexual development and differentiation. All patients were included in the study according to informed consent. The molecular nature of pathogenicity for the c.1437A>G mutation in the WT1 gene, which causes splicing disorders, has been identified and investigated in a patient with a 46XX karyotype, SRY- and a diagnosis of ovotestis. As a result, a WT1 protein is synthesized lacking the 4 zinc finger sequence in the DNA-binding domain and causes an aberrant ratio of alternative +CTS/-CTS transcripts. 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 firstly 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. Mutations that disrupt the functioning of the C-terminal in protein Start domain, lead to disorders of testicular development in embryogenesis. 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. It is proposed to include these candidate-genes in a specialized diagnostic panel of genes. An algorithm

for bioinformatics analysis of the WES results 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 механізм залучення до патогенезу 46XX овотестис форми дисгенезії гонад.

Назва НТП англійською: Data on the nature, origin, and mechanism of involvement in the pathogenesis of the 46XX ovotestis form of gonadal dysgenesis.

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії, гіпотези

Галузь застосування: Впровадження в навчальні програми медичних ВУЗів та практику лікарів-генетиків при медико-генетичному консультуванні пацієнтів та членів їхніх родин

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Отримано та опубліковано дані про вперше ідентифіковану мутацію с.1437A>G в гені WT1, яка спричинює порушення сплайсингу. На матеріалі мутантного транскрипту доведено, що ідентифікована мутація кодує білок 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.

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

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Інше (Популяризація результатів досліджень на профільних медичних наукових конференціях)

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

D Sirokha, O Gorodna, D Lozhko, G Livshyts, N Zelinska, L Livshits Novel missense mutation in ligand binding domain of AR gene identified in patient with androgen insensitivity syndrome from Ukraine //Clin.CaseReports 2021.- V.9, Issue1.- P.499-505 DOI: 10.1002/ccr3.3566

A.Rayevsky, D.Sirokha, D.Samofalova, D.Lozhko, O.Gorodna, I.Prokopenko, L.Livshits Functional Effects In Silico Prediction For Androgen Receptor Ligand-Binding Domain Novel I836S Mutation //Life (Basel). 2021 Jul; 11(7): 659. doi: 10.3390/life11070659

Х. 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)

Назаренко Юлія Володимирівна

Нечипоренко Марина Володимирівна

(к. б. н., 03.00.22)

Сіроха Дмитро Андрійович

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