

**АССОЦИАЦИЯ ГОМОЗИГОТНОГО ВАРИАНТА
С.1019G>А ГЕНА *GCK* С ФЕНОТИПОМ MODY^{*}**

**ASSOCIATION OF A HOMOZYGOUS *GCK* VARIANT
C.1019G>A WITH THE MODY PHENOTYPE**

В. Ю. Данильченко¹, Д. Е. Иваношук^{1,2}, С. В. Мустафина²,
А. К. Овсянникова², О. Д. Рымар², Е. В. Шахтшнейдер^{1,2}

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

V. Yu. Danilchenko¹, D. E. Ivanoshchuk^{1,2}, S. V. Mustafina²,
A. K. Ovsyannikova², O. D. Rymar², E. V. Shakhtshneider^{1,2}

¹Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

✉ danilchenko_valeri@mail.ru

Аннотация

Исследован редкий случай развития сахарного диабета взрослого типа у молодых (MODY), обусловленный гомозиготным вариантом в гене *GCK*. У probанда, ее матери и несовершеннолетней дочери probанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру выявлена замена с.1019G>A (NM_000162.5) в 8-м экзоне гена *GCK*. Функциональный анализ с использованием системы мини-генов предложен для оценки влияния обнаруженного варианта.

Abstract

A rare case of maturity-onset diabetes of the young (MODY) caused by a homozygous variant in the *GCK* gene was investigated. In the proband, her mother, and the proband's minor daughter, direct automated Sanger sequencing revealed a c.1019G>A (NM_000162.5) substitution in exon 8 of the *GCK* gene. Functional analysis using a minigene system was proposed to assess the impact of the identified variant.

Ген *GCK* кодирует глюкокиназу (гексокиназу 4) — ключевой фермент метаболизма глюкозы, обеспечивающий поддержание ее концентрации в крови в пределах физиологической нормы [1]. MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) — это форма сахарного диабета с аутосомно-доминантным типом наследования, возникающая в молодом возрасте и обусловленная дисфункцией β-клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день описано 14 подтипов MODY, из которых подтип, связанный с вариантами в гене *GCK* (MODY2), составляет до 60 % всех случаев MODY [2]. MODY2 характеризуется умеренным повышением уровня глюкозы натощак, хорошим ответом на медикаментозную терапию и низкой частотой развития микро- и макрососудистых осложнений. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты в гене *GCK* ассоциированы с неонатальным сахарным диабетом [3], однако описаны единичные случаи носительства гомозиготных вариантов у пациентов с умеренной гипергликемией [4, 5]. В настоящее время описано более 700 мутаций в гене *GCK*, распределенных по всей его длине, однако функциональная характеристика *in vitro* проведена менее чем для 100 из них [6, 7]. Таким образом, функциональная значимость большинства вариантов в гене *GCK* остается недостаточно изученной.

В настоящем исследовании представлен редкий случай гомозиготной формы MODY у женщины. С учетом семейного анамнеза сахарного диабета (у матери probанда), сохранности уровня С-пептида, отсутствия антител к островковым клеткам поджелудочной железы и нормального индекса массы тела был заподозрен MODY-диабет. Секвенирование экзонов и прилегающих инtronных областей гена *GCK* методом Сэнгера проведено у probанда и доступных членов семьи: матери (с клиникой MODY2) и дочери (3 года, нормогликемия на момент обследования). У всех трех выявлен вариант с.1019G>A (NM_000162.5) в 8-м экзоне гена *GCK*. При этом мать probанда является гетерозиготным носителем варианта, а probанд и ее дочь — гомозиготными носителями (отец probанда и супруг на момент исследования были недоступны для анализа). Экзоны 6–8 кодируют аминокислотные остат-

^{*} Сбор образцов и секвенирование выполнены в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0021, работа с клеточными линиями выполнена в рамках проекта FWNR-2022-0015.

ки, критически важные для формирования активного центра фермента [7]. Вариант c.1019G>A (NM_000162.5) описан у пациентов с MODY [8, 9] и локализуется в последнем нуклеотиде экзона 8, что может приводить к нарушению консенсусного сайта сплайсинга. В популяционной базе данных gnomAD (v3.1.2) данный вариант не зарегистрирован. Для оценки влияния варианта c.1019G>A (NM_000162.5) на процесс сплайсинга будет использован метод с использованием мини-генов по ранее опубликованной методике [10], что позволит провести сравнительный анализ паттернов сплайсинга при наличии мутантного варианта и аллеля дикого типа. Представленный случай подчеркивает важность проведения генетического анализа у пациентов с ранним началом сахарного диабета и отягощенным семейным анамнезом. Использование системы мини-генов является надежным инструментом для изучения влияния генетических вариантов на сплайсинг, особенно в тех случаях, когда получение РНК-материала от пациентов невозможно.

Литература

1. Iynedjian P. B. Molecular physiology of mammalian glucokinase // *Cell Mol Life Sci.* 2009. Vol. 66. P. 27–42.
2. Bishay R. H., Greenfield J. R. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY // *Med. J. Aust.* 2016. Vol. 21, No. 205 (10). P. 480–485.
3. Njølstad P. R., Søvik O., Cuesta-Muñoz A. et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 24, No. 344 (21). P. 1588–92.
4. Raimondo A., Chakera A. J., Thomsen S. K. et al. Phenotypic severity of homozygous GCK mutations causing neonatal or childhood-onset diabetes is primarily mediated through effects on protein stability // *Hum Mol. Genet.* 2014. Vol. 23, No. 24. P. 6432–40.
5. Marucci A., Biagini T., Di Paola R. et al. Association of a homozygous GCK missense mutation with mild diabetes // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2019. Vol. 7 (7). P. e00728.
6. Marucci A., Rutigliano I., Fini G. et al. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes // *Genes (Basel).* 2022. Vol. 13 (1). P. 117.
7. Abu Aqel Y., Alnesf A., Aigha I. I. et al. Glucokinase (GCK) in diabetes: from molecular mechanisms to disease pathogenesis // *Cell Mol. Biol. Lett.* 2024. Vol. 8. 29 (1). P. 120.
8. Delvecchio M., Mozzillo E., Salzano G. et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3 % of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No. 6. P. 1826–1834.
9. Breidbart E., Deng L., Lanzano P. et al. Frequency and characterization of mutations in genes in a large cohort of patients referred to MODY registry // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 34, No. 5. P. 633–638.
10. Panina E. A., Danilchenko V. Y., Zytzar M. V. et al. Analysis by Minigene Assay of the Splicing Effect of a Novel Variant c.1545T>G in the SLC26A4 Gene Associated with Hearing Loss // *Russ J Genet.* 2025. Vol. 61. P. 602–607.