

Сахарный диабет и другая патология у пациентов с мутациями в генах *INS* или *INSR*

Панков Ю.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Более 20 доминантных миссенс мутаций и нонсенс мутация Y108X в гене *INS* индуцируют синтез химерных белков, способных нарушать сворачивание и процессинг всех молекул инсулина. В гетерозиготном состоянии они вызывают дефицит гормона и ассоциируют с перманентным неонатальным диабетом (PND). Более 10 рецессивных мутаций и нонсенс мутация p.Q62X в гене *INS* не индуцируют синтез аномальных белков и только в гомозиготном состоянии сочетаются с PND. Больше всего мутаций выявлено в гене *INSR*. Они ассоциируют с резистентностью к инсулину, липодистрофией и другими нарушениями и свидетельствуют о важной роли инсулина в стимуляции накопления жировых запасов и в регуляции рационального использования липидов в энергетическом обмене.

Ключевые слова: инсулин, рецептор, обмен веществ

Diabetes mellitus and other pathology in patients with *INS* and *INSR* mutations

Pankov Y.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Over 20 missense mutations and Y108X nonsense mutation in *INS* are dominant and induce synthesis of chimeric proteins that may interfere with folding and processing of all insulin molecules. In heterozygous state they cause insulin deficiency and PND. Over 10 recessive mutations and the p.Q62X nonsense mutation of *INS* do not induce synthesis of anomalous protein, being associated with PND only in homozygous state. Most of significant mutations that induce insulin resistance, lipodystrophy, and other pathology were found in *INSR* gene. Lipodystrophy suggests an important role of insulin in stimulating fat accumulation and controlling lipid consumption in energy metabolism.

Keywords: insulin, receptor, metabolism

Исследования мутаций в генах инсулина (*INS*) и инсулинового рецептора (*INSR*) представляют особый интерес, поскольку связаны с патологией, привлекающей большое внимание мирового сообщества. Изменения структуры этих генов изучались с различной интенсивностью. В гене *INSR* сегодня выявлено значительно больше мутаций, чем в гене *INS*. Хотя таких мутаций в генах инсулина и его рецептора пока не очень много, они позволяют понять и оценить многие тонкие механизмы функционирования кодируемых белков и раскрывают особенности нарушений обмена веществ, развивающихся при сахарном диабете (СД) и резистентности к инсулину.

Мутации в гене *INS*

Одна из первых мутаций в гене *INS* — с.1298G>или→Т выявлена в гетерозиготном состоянии у 5 родственников с СД 2 типа (СД2) [1]. Трансформация GTG→TTG индуцирует замену Val→Leu в 3 положении цепи А и снижает связывание инсулина с рецептором. Большинство исследованных ранее мутаций в гене *INS* приводят к повышению уровня циркулирующего проинсулина с легкими симптомами СД. Мутация с.1552G→С (p.R89P), например, локализуется в сайте отщепления С-пептида от А-цепи, тормозит образование активного инсулина и

вызывает повышение уровня проинсулина крови, однако не ассоциирует с СД, поскольку не изменяет структуру кодируемого гормона [2] (рис. 1).

Существенный прогресс в изучении мутаций в гене *INS* произошел после начала исследования пациентов с перманентным неонатальным СД (permanent neonatal diabetes — PND), который развивается вскоре после рождения. Частота PND изменяется в 2 и более раза в различных популяциях, но минимально составляет, примерно, 1 на 500 000 новорожденных. В большинстве случаев заболевание возникает в результате мутаций в генах двух субъединиц АТФ-чувствительных калиевых каналов: *KCNJ11* у 50% и *ABCC8* у 8,6% и с мутациями в гене *INS* примерно у 20% новорожденных с PND [3]. Реже заболевание сочетается с мутациями в других генах.

Уже в первых исследованиях идентифицировано 16 доминантных миссенс мутаций в гене *INS*, которые локализуются в критических участках первичной структуры препроинсулина и ассоциируют с ранним началом диабета при нормальном весе новорожденных [4,5]. Ауто-сомно-доминантные мутации A24D, G32S, G32R, C43G и R89C с различной частотой выявляются у детей как наследуемые от родителей, так и *de novo*. Замена Y108C в двух семьях наследуется от родителей, а мутации G47V, F48C, G90C, C96Y и S101C появляются *de novo* [5]. У серии пробандов без семейного обследования обнаружены за-

мены H29D, L35P, G84R, C96S и Y103C в препроинсулине, и их наследование от родителей неизвестно [4, 5]. Более половины доминантных мутаций в гене *INS* замещают остатки Cys, формирующие внутримолекулярные дисульфидные связи, вводят дополнительные непарные остатки Cys и/или располагаются вблизи S-S мостиков (рис.1).

В итальянской выборке пациентов с PND обнаружены *de novo* доминантные мутации L30V, L30P, двоянная мутация L39H/T40H и Y108X [6]. «Спонтанные» и наследуемые мутации в гене инсулина позволяют прогнозировать их значительное накопление в будущем, если пациентов с мутациями в гене *INS* и PND удастся эффективно лечить инъекциями инсулина и поддерживать нормальный обмен веществ до наступления половой зрелости.

Доминантный характер миссенс мутаций в гене *INS* может определяться особенностями экспрессии гена инсулина и синтеза кодируемого белкового предшественника — препроинсулина, который подвергается сложным модификациям в процессе формирования активного гормона. После отщепления сигнального пептида из проинсулина удаляется С-пептид, соединяющий цепи А и В, и в активной молекуле инсулина замыкаются два межцепочечных дисульфидных мостика и один — внутри цепи А (рис.1). Большинство мутаций в гене *INS* замещают остатки Cys или вводят дополнительные непарные Cys. Изменение состава и расположения Cys способно нарушать корректное замыкание S-S связей и фолдинг не только мутантного гормона, но в результате образования межмолекулярных связей с препроинсулином дикого типа тормозить процессинг всех молекул инсулина.

Правильная третичная структура синтезируемых белков формируется в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи с участием гидрофобных, водородных и электростатических взаимодействий, возникающих при близком контакте боковых радикалов аминокислотных остатков. Корректное замыкание внутримолекулярных дисульфидных мостиков может способствовать сближению аминокислотных остатков, и фиксировать пространственную структуру белковых молекул. Изменения расположения и количества остатков Cys нарушают сворачивание препроинсулина и могут тормозить секрецию гормона. Аналогичное действие способны оказывать изменения физико-химические свойства боковых радикалов аминокислотных остатков. Чрезмерное накопление в β -клетках препроинсулина с неправильной третичной структурой индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и последующий апоптоз β -клеток, что делает миссенс мутации в гене *INS* доминантными, и в гетерозиготном состоянии они сочетаются у человека с PND.

В отличие от доминантных мутаций, рецессивные мутации в гене *INS* блокируют экспрессию мутантных аллелей, в результате чего не синтезируются химерные белки, способные тормозить процессинг активных молекул инсулина, и такие мутации ассоциируют с PND только в гомозиготном состоянии. В зависимости от локализации в структуре гена *INS* нонсенс мутации могут быть как

доминантными, так и рецессивными. Например, нонсенс мутация Y108X является доминантной [6]. Она исключает из С-конца препроинсулина только два остатка — Cys и Asn и не блокирует экспрессию мутантного аллеля. Замена аминокислоты (миссенс мутация) индуцирует синтез аномального проинсулина, способного нарушать фолдинг и секрецию активного инсулина. Напротив, рецессивная нонсенс мутация p.Q62X локализуется в С-пептиде и удаляет из проинсулина цепь А и часть С-пептида [7], не изменяя структуру В-цепи. Она практически блокирует экспрессию одного аллеля, в результате не синтезируется аномальный проинсулин, который мог бы тормозить экспрессию второго аллеля и фолдинг кодируемого активного гормона. Секреция инсулина β -клетками сохраняется, и у пациентов с мутацией p.Q62X в гетерозиготном состоянии не развивается PND (рис.1).

В отличие от доминантных миссенс мутаций, рецессивные мутации в гене *INS* отличаются большим разнообразием. Три из них — с.-331C>G, с.-331C>A и с.-332C>G локализуются в *cis* регуляторной последовательности промотора *INS* CCACC и замещают один из двух первых пиримидинов С на пурины А или G. Исследование на линиях β -клеток показывает значительное (до 90%) снижение транскрипционной активности мутантного *INS* [7]. Делеция 24 п.н. — пар нуклеотидов (с.-366_343del) в эволюционно консервативном участке промотора в 5'-не кодирующей области *INS*, вероятно, блокирует экспрессию гена. Более обширная делеция с.-370_186+del, захватывающая часть промотора и экзона 1 и 2 возможно: с.-370+186 del, ликвидирует ген *INS*, и не вызывает появления химерного белка, способного тормозить процессинг нормального препроинсулина. Рецессивные мутации с.3G>Т и с.3G>А ликвидируют сайт инициации трансляции в мРНК (ATG), блокируют синтез препроинсулина и не индуцируют образование аномальных белков. Мутация с.*59A>G в 3'-нетранслируемой области снижает стабильность синтезируемой мРНК [7], и поскольку не изменяет структуру белкового предшественника, не нарушает фолдинг и секрецию активного гормона.

Почти все рецессивные мутации в гомозиготном состоянии выявляются у пациентов с ранним началом PND, за исключением с.-331C>G, с.-C331>A и с.-332C>G — с более поздним транзитным PND. В отличие от новорожденных с доминантными мутациями в гене *INS*, которые имеют нормальный вес (см. выше), дети с рецессивными мутациями в гомозиготном состоянии демонстрируют значительное снижение веса при рождении [7]. Различия могут быть обусловлены полной блокадой экспрессии гена *INS* у пациентов с рецессивными мутациями в гомозиготном состоянии, которые ликвидируют инсулин, необходимый для нормального роста и развития эмбриона. Сохраненный же аллель дикого типа у гетерозигот с доминантными мутациями в гене *INS* может частично экспрессироваться в период вынашивания потомства, и поддерживает нормальный рост плода в эмбриогенезе.

Делеция с.-370-186+del (при другом обозначении —

chr11:g 2138434_2139080del646) обнаруживается в другой выборке у детей с PND в семьях, где оба родителя и ближайшие родственники являются гетерозиготами и не проявляют симптомов СД. Однако у некоторых СД развивается в более позднем возрасте [8]. Поэтому рецессивные мутации в гене *INS* в гетерозиготном состоянии могут длительное время не проявляться, но предрасполагают пациентов к манифестации СД в будущем.

Мутации в гене *INS* индуцируют «чистый» диабет без сопутствующей патологии, который обычно с самого начала нуждается в лечении инсулином, тогда как PND, ассоциирующийся с мутациями в других генах, обычно сочетается с задержками физического и умственного развития, но может лечиться сахароснижающими препаратами (метформин) [5].

Мутации в гене рецептора инсулина (*INSR*)

Больше всего мутаций, вызывающих резистентность к инсулину, СД и другие осложнения, исследовано в гене *INSR*. После клонирования сДНК инсулинового рецептора в 1985 г. [9] в течение последующих 10 лет выявлено 40 мутаций в гене *INSR* у пациентов с тяжелой резистентностью к инсулину и другими патологиями. В зависимости от вызываемых нарушений, Keller E.A. и соавт. разделяют мутации в гене *INSR* на 5 классов [10]. К первому классу отнесены мутации, блокирующие экспрессию *INSR*. Среди них – 7 нонсенс мутаций, 8 делеций со сдвигом рамки считывания и замена AG→GG в акцепторном сайте сплайсинга интрона 4. Более трех четвертей таких мутаций локализуются в α -субъединице, связывающей инсулин, и в коротком внеклеточном участке β -субъединицы. Они практически ликвидируют рецептор. 13 мутаций класса 2, нарушают процессинг и встраивание рецептора в плазматическую мембрану. Они обнаруживаются в основном во внеклеточной α -субъединице, за исключением р.А1135Е – вне ее [10]. Три миссенс мутации класса 3 снижают аффинность связывания с инсулином и, как мутации класса 2, локализуются в α -субъединице и в сайте протеолитического расщепления белкового предшественника с освобождением α - и β -субъединиц. Более 12 мутаций, относящихся к классу 4, снижают индуцируемую инсулином *Tyr*-киназную активность рецептора инсулина, и располагаются во внутриклеточном каталитическом домене β -субъединицы, за исключением р.Р382V – в α -субъединице. В отличие от большинства рецессивных мутаций классов 1–3, мутации класса 4 являются доминантными [10], локализуются в карбоксильном конце и тормозят тирозин-киназную активность рецептора.

Позднее исследованы другие мутации класса 4: р.Р1236А, р.М1138К, р.А1121Р и др., изменяющие структуру каталитического домена [11]. Совсем недавно выявлена доминантно-негативная мутация р.Р1174Е во внутриклеточном домене β -субъединицы [12]. Как и открытые ранее миссенс мутации класса 4: R993Q, G1008V, K1088E, R1092Q, R1131Q, A1134T, A1135E, M1153I, R1164Q, P1178L, W1200S [10], они радикально

изменяют физико-химические свойства боковых радикалов аминокислотного остатка. Поэтому могут не только тормозить ферментативную активность, но также нарушать фолдинг и встраивание рецептора в мембрану.

Мутации класса 5 ускоряют распад рецептора. По предположению, они задерживают комплекс *INS/INSR* в цитоплазме после его эндоцитоза и повышают деградацию рецептора в лизосомах. К середине 1990-х годов таких мутаций было две: р.К460Е и р.Н462S [10]. Третья р.И119М в гомозиготном состоянии выявлена позже [13]. Мутации класса 5 не нарушают экспрессию *INSR* и процессинг синтезируемого рецептора, который активно связывается инсулином и индуцирует *Tyr*-фосфорилирование β -субъединицы *in vitro*. Однако они снижают скорость отделения инсулина от рецептора в кислой среде цитоплазмы и тормозят повторное встраивание освобождающегося рецептора в плазматическую мембрану, что, по всей вероятности, индуцирует резистентность к инсулину [10, 13].

Интересные результаты получены при изучении мутации р.Р252С, которая в гомозиготном состоянии ассоциирует с тяжелой резистентностью к инсулину, и которую трудно отнести к какому либо классу [14]. Она задерживает комплекс *INS/INSR* на мембране клеток и тормозит эндоцитоз. В клетках CHO мутация р.Р252С снижает аффинность связывания инсулина с *INSR*. Однако рецептор продолжает эффективно проводить гормональный сигнал, возможно, вследствие задержки комплекса *INS/INSR* на мембране, что увеличивает продолжительность действия инсулина и компенсирует снижение аффинности связывания гормона с рецептором. Инсулин активирует аутофосфорилирование остатков *Tyr* в мутантном рецепторе, так же эффективно, как в гене *INSR* дикого типа. При этом полностью сохраняется последующее *Tyr*-фосфорилирование цитоплазматических медиаторов инсулина – IRS1 и IRS2, но снижается фосфорилирование других медиаторов – Shc, ERC1/2 и включение тимидина в ДНК, что, по всей вероятности, обусловлено торможением проникновения комплекса *INS/INSR* в цитоплазму, необходимого для выполнения некоторых эффектов инсулина. Полученные результаты позволяют полагать, что гормон действует не только через рецептор, закрепленный на мембране клеток, но также через комплекс *INS/INSR* в мембране эндосом, проникающих в цитоплазму после эндоцитоза [14].

Мутации в гене *INSR* по-разному проявляются у человека. В гомозиготном состоянии, например, нонсенс мутация р.Р331Х, ликвидирующая рецептор, ассоциирует с «Leprechaunism» и чрезвычайно тяжелой резистентностью к инсулину с множественными патологиями [15]. Родители пациента с такой мутацией в гетерозиготном состоянии остаются здоровыми и не проявляют симптомов СД. Однако в другой семье (без родственных связей с первой) мутация р.Р331Х в гетерозиготном состоянии сочетается у девочки с СД2 и высокой резистентностью к инсулину. Ее отец с такой же мутацией в гетерозиготном состоянии в 40 лет остается здоровым, но с нарушенной толерантностью к глюкозе, а бабушка в 66 лет

страдает СД 2 типа (СД2) и в течение 15 лет лечится метформином. Легкая форма патологии (только СД2), связанная с рецессивной мутацией p.R331X вблизи N-конца α -субъединицы, по всей вероятности, обусловлена блокадой экспрессии только мутантного аллеля и сохранением активного рецептора, кодируемого аллелем дикого типа. В гомозиготном состоянии она вызывает тяжелую патологию, а в гетерозиготном состоянии предрасполагает к появлению СД2 в позднем возрасте, хотя иногда проявляется у детей [15].

К настоящему времени исследовано более 100 мутаций в гене *INSR*, ассоциирующих с различными нарушениями. Мутации, блокирующие экспрессию гена рецептора инсулина, в гомозиготном состоянии сочетаются с синдромом Донахью (Donahue syndrome – «Leprechaunism»), который характеризуется задержкой роста в эмбриональном и постнатальном периоде, торможением последующего успешного развития, снижением жировых запасов (липоатрофия), изменением морфологии и фенотипа, потемнением кожи (acanthosis nigricans) и ранней смертностью [10, 16, 17]. Более легкая патология со сниженной летальностью развивается при синдроме Робсона-Менденхала (Robson-Mendenhall syndrome), также вызываемом мутациями в гене *INSR* [13, 14]. Компаунд гетерозиготная замена p.R209H/p.G359S, например, существенно тормозит экспрессию *INSR*, но не снижает связывание с инсулином, не влияет на проведение гормонального сигнала *in vitro* и активируемое инсулином аутофосфорилирование остатков Tyr в β -субъединице [18]. Слабое нарушение функции рецептора, обусловленное составной мутацией p.R209H/p.G359S с родственными заменами аминокислотного остатка, может определять ее ассоциацию с более легкой патологией – синдромом Робсона-Менденхала.

Пациенты с мутациями в гене *INSR* являются удобными объектами изучения реальной функции инсулина, поскольку, в отличие от носителей мутаций в гене *INS*, которые страдают от недостаточной секреции инсулина β -клетками, и лечатся инъекциями экзогенного гормона, пациенты с мутациями в гене *INSR*, ликвидирующими рецептор, не чувствительны к инсулину и препаратам, повышающим эффективность его действия. Неспособность инсулина выполнять свою функцию накапливается в течение длительного времени и показывает, какие в действительности эффекты гормон не проявляет у пациентов с отсутствием рецептора, у которых вместе с другими нарушениями резко снижается отложение жировых запасов.

Эффекты мутаций в генах *INS* и *INSR* по-разному проявляются у человека. Первые почти всегда ассоциируют с диабетом, тогда как мутации в гене *INSR* часто индуцируют тяжелую патологию, при которой СД не является самым серьезным нарушением обмена веществ [10]. Радикальные мутации в гене *INSR* в гомозиготном состоянии индуцируют Leprechaunism, одним из проявлений которого является липодистрофия, что указывает на важную роль инсулина в регуляции не только углеводного, но также жирового обмена и стимуляции накопления жировых запасов, которые используются в качестве источника энергии для удовлетворения изменяющихся потребностей организма.

Инсулин – один из немногих факторов, стимулирующих накопление триглицеридов в жировых депо, тогда как гормонов, проявляющих жиромобилизирующее действие, много. В комплексе они способны эффективно регулировать энергетический обмен и контролировать рациональное использование жировых запасов для быстрой наработки энергии.

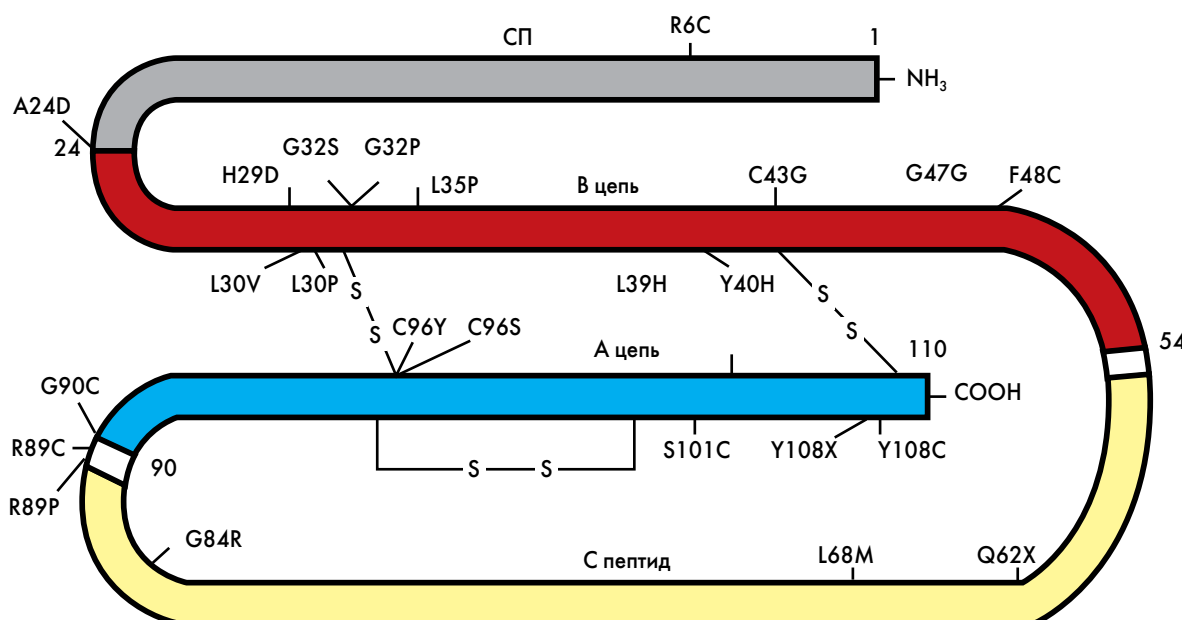


Рис. 1. Доминантные миссенс мутации в препроинсулине человека. (Y108X – доминантная нонсенс мутации, Q62X – рецессивная нонсенс мутация).

Каким образом влияние инсулина на жировой обмен переплетается и взаимодействует с регуляцией углеводного обмена и поддержанием сахара крови на нормальном уровне, является важной и трудной научной проблемой, которая обычно ограничивается лишь выявлением ассоциации нарушений липидного обмена со снижением вос-

приимчивости тканей к действию инсулину и развитием резистентности к гормону [19]. В реальности регуляция инсулином энергетического баланса может быть более сложной и потребует более тщательного изучения.

Список литературы

1. Nanjo K, Sanke T, Miyano M, Okai K, Sowa R, Kondo M, Nishimura S, Iwo K, Miyamura K, Given BD, et al. Diabetes due to secretion of a structurally abnormal insulin (insulin Warayama). *J Clin Invest.* 1986 Feb;77(2):514–519.
2. Warren-Perry MG, Manley SE, Ostrega D, Polonsky K, Mussett S, Brown P, Turner RC. A novel point mutation in the insulin gene giving rise to hyperproinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1629–1631.
3. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, Bizzarri C, Toni S, Cerutti F, Monciotti C, Pesavento R, Iughetti L, Bernardini L, Bonfanti R, Gargantini L, Vanelli M, Aguilar-Bryan L, Stazi MA, Grasso V, Colombo C, Barbetti F; ISPED Early Diabetes Study Group. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia.* 2011 Jul;54(7):1693–1701. doi: 10.1007/s00125-011-2094-8. Epub 2011 Mar 10.
4. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Sep 18;104(38):15040–15044. Epub 2007 Sep 12.
5. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, Shepherd MH, Hussain K, Kapoor RR, Malecki M, MacDonald MJ, Støy J, Steiner DF, Philipson LH, Bell GI; Neonatal Diabetes International Collaborative Group, Hattersley AT, Ellard S. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes. Mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):1034–1042. Epub 2007 Dec 27.
6. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T, Federici L, Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2008 Jun;118(6):2148–2156. doi: 10.1172/JCI33777.
7. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, Maestro MA, Alshaikh A, Bundak R, del Castillo G, Deeb A, Deiss D, Fernandez JM, Godbole K, Hussain K, O'Connell M, Klupa T, Kolouskova S, Mohsin F, Perlman K, Sumnik Z, Rial JM, Ugarte E, Vasanthi T; Neonatal Diabetes International Group, Johnstone K, Flanagan SE, Martinez R, Castaño C, Patch AM, Fernández-Rebollo E, Raile K, Morgan N, Harries LW, Castaño L, Ellard S, Ferrer J, Perez de Nancrales G, Hattersley AT. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Feb 16;107(7):3105–3110. doi: 10.1073/pnas.0910533107. Epub 2010 Jan 28.
8. Raile K, O'Connell M, Galler A, Werther G, Kühnen P, Krude H, Blankenstein O. Diabetes caused by insulin gene (INS) deletion: clinical characteristics of homozygous and heterozygous individuals. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):255–260. doi: 10.1530/EJE-11-0208. Epub 2011 May 12.
9. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, Ou JH, Masiarz F, Kan YW, Goldfine ID, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell.* 1985 Apr;40(4):747–758.
10. Koller EA, Accili D, Taylor S. Mutations in the insulin receptor gene in insulin resistant patients. In book "Molecular endocrinology. Basic concept and clinical correlations" Ed. Weintraub BD. New York: Raven Press; 1995. P. 283 – 296. (Коллер ЭА, Аксели Д, Тейлор СИ. Мутации в гене рецептора инсулина у пациентов с инсулинорезистентностью. В кн. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. Ред. Вайнтрауб БД. Москва: «Медицина»; 2003. С. 277 – 290.)
11. Sleight A, Raymond-Barker P, Thackray K, Porter D, Hatunic M, Vottero A, Burren C, Mitchell C, McIntyre M, Brage S, Carpenter TA, Murgatroyd PR, Brindle KM, Kemp GJ, O'Rahilly S, Semple RK, Savage DB. Mitochondrial dysfunction in patients with primary congenital insulin resistance. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2457–2461. doi: 10.1172/JCI46405. Epub 2011 May 9.
12. Højlund K, Beck-Nielsen H, Flyvbjerg A, Frystyk J. Characterisation of adiponectin multimers and the IGF axis in humans with a heterozygous mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene. *Eur J Endocrinol.* 2012 Mar;166(3):511–519. doi: 10.1530/EJE-11-0790. Epub 2011 Dec 21.
13. Raffan E, Soos MA, Rocha N, Tuthill A, Thomsen AR, Hyden CS, Gregory JW, Hindmarsh P, Dattani M, Cochran E, Al Kaabi J, Gordon P, Barroso I, Morling N, O'Rahilly S, Semple RK. Founder effect in the Horn of Africa for an insulin receptor mutation that may impair receptor recycling. *Diabetologia.* 2011 May;54(5):1057–1065. doi: 10.1007/s00125-011-2066-z. Epub 2011 Feb 12.
14. Hamer I, Foti M, Emkey R, Cordier-Bussat M, Philippe J, De Meyts P, Maeder C, Kahn CR, Carpentier JL. An arginine to cysteine(252) mutation in insulin receptors from a patients with severe insulin resistance inhibits receptor internalization but preserves signaling events. *Diabetologia.* 2002 May;45(5):657–667. Epub 2002 Apr 5.
15. Takahashi I, Yamada Y, Kadowaki H, Horikoshi M, Kadowaki T, Narita T, Tsuchida S, Noguchi A, Koizumi A, Takahashi T. Phenotypical variety of insulin resistance in a family with a novel mutation of the insulin receptor gene. *Endocr J.* 2010;57(6):509–516. Epub 2010 Mar 25.

16. Atabek ME, Pirgon O. Some effect of metformin on insulin resistance in an infant with leprechaunism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Oct;19(10):1257–1261.
17. Thiel CT, Knebel B, Knerr I, Sticht H, Müller-Wieland D, Zenker M, Reis A, Dörr HG, Rauch A. Two novel mutations in the insulin binding subunit of the insulin receptor gene without insulin binding impairment in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome. *Mol Genet Metab.* 2008 Jul;94(3):356–362. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.02.013. Epub 2008 Apr 14.
18. Tuthill A, Semple RK, Day R, Soos MA, Sweeney E, Seymour PJ, Didi M, O'rahilly S. Functional characterization of a novel insulin receptor mutation contributing to Rabson-Mendenhall syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jan;66(1):21–6.
19. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):171–176.

Панков Юрий Александрович

академик РАМН, г.н.с. отделения наследственных эндокринопатий, ФГБУЭндокринологический научный центр, Москва

E-mail: Pankov.Yuriy@endocrincentr.ru
