

Генетические нарушения при сахарном диабете взрослого типа у молодых (MODY)

Ю.А. Серегин, Д.А. Чистяков,
А.В. Зиллов, В.В. Носиков, И.И. Дедов

Государственный научный центр РФ
"ГосНИИ генетика" (дир.-член.-корр. РАН В.Г. Дебабов),
Эндокринологический научный центр
(дир.-акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Таблица 1

Генетическая гетерогенность MODY

Формы диабета MODY	Локус	Ген	Распространенность
MODY1	20q	HNF4 (TCF14)	Редко
MODY2	7p	GCK	10-65%
MODY3	12q	HNF1A (TCF1)	20-75%
MODY4	13q	IPF1	Редко
MODY5	7cen-q	HNF1B(TCF2)	Редко

Сахарный диабет 2 типа в его типичной, классической форме - это заболевание, имеющее гетерогенную и мультифакторную природу развития. В большинстве случаев СД 2 типа определяется полигенными нарушениями, однако к настоящему времени известно несколько моногенных форм этого заболевания; среди последних наиболее изучен MODY. Эта разновидность инсулинзависимого СД, в отличие от типичного диабета 2 типа, проявляется в раннем возрасте, в связи с чем получила название диабета взрослого типа у молодых. Для MODY характерно аутосомное доминантное наследование, связанное с нарушением синтеза инсулина. Это весьма редкое заболевание, обнаруживающееся лишь у 2-5% больных СД 2 типа. MODY генетически разнороден и имеет ряд фенотипических проявлений. К настоящему времени различают 5 его форм, связанных с мутациями в генах, расположенных на пяти различных хромосомах (табл. 1).

MODY 1. Экспрессия многих генов определяется имеющимся в клетке набором транскрипционных факторов, активных в данный момент.

Многие из этих факторов изучены, особенно в печени, где имеется много генов с контролируемой транскрипцией. Контроль над многими функциями печени связан с экспрессией гепатоцитарного ядерного фактора (hepatocyte nuclear factor) HNF4. HNF4 также контролирует экспрессию другого фактора транскрипции - HNF1. Существуют 2 изоформы HNF4 (α и β), различающиеся наличием 10-аминокислотного пептида в С-концевой части белка [3].

Первая разновидность MODY (MODY1) связана с мутациями в гене HNF4, ведущими к нарушению секреции инсулина и развитию гипергликемии. Первая мутация в данном гене, ведущая к развитию диабета, была обнаружена в 1996 г. - это нуклеотидная замена С→Т, приводящая к образованию стоп-кодона в 268-м положении (GLN268TER) [30]. У некоторых больных в факторе HNF-4 α обнаружена нонсенс-мутация Q268X, в результате которой му-

тантный белок теряет способность к активации транскрипции из-за невозможности образовать димерную молекулу и связываться с ДНК [23]. Замена С→Т в кодоне 154 приводит к нонсенс-мутации ARG154TER [15], а в положении 127 - к аминокислотной замене ARG127TRP [7]. В первом случае нарушение приводит к исключительно тяжелому течению диабета, требующему интенсивного применения гипогликемизирующих препаратов. Во втором случае мутация затрагивает в гене HNF4 так называемый участок T-box, отвечающий за димеризацию молекул фактора и его связывание с ДНК.

Замена VAL393ILE существенно ослабляет активность HNF-4 α , что ведет к нарушению секреции инсулина [12]. Делеция тимидинового основания в 75-м кодоне 2-го экзона гена HNF4 (PHE75fsdelT) вызывает сдвиг рамки считывания, что приводит к преждевременной термации трансляции с образованием неактивного укороченного полипептида длиной в 117 аминокислотных остатков [21].

MODY 2. Данная форма заболевания связана с мутациями в гене глюкокиназы (GCK), кодирующей этот фермент [18]. Мутантные формы фермента имеют пониженную активность либо полностью теряют ее, что приводит к уменьшению чувствительности β -клеток к глюкозе [8] и повышению порогового уровня глюкозы в крови, необходимого для активации секреции инсулина [26]. У больных с

дефицитом глюкокиназы более чем на 60% снижена секреция инсулина. Активность глюкокиназы также может снижаться вследствие недостаточной аккумуляции гликогена в клетках печени за счет активации вторичных путей глюконогенеза [5, 28].

В гене GCK описаны многочисленные мутации, приводящие либо к аминокислотным заменам (A53S, G80A, H137R, T168P, M210T, G213R, V226M, A259T, G261R, S336L, V367M), либо к образованию стоп-кодона (R186X, E248X, S360X), либо к сбою рамки считывания и преждевременной терминации транскрипции вследствие нуклеотидных делеций (V401del1, K161+2del110). Точковые мутации, приводящие к заменам в 228-м (THR228MET) и 261-м триплетях (GLY261ARG), по всей видимости влияют на сродство фермента к АТФ и константу его связывания с глюкозой [24]. В гене глюкокиназы также локализованы 4 полиморфных микросателлитных маркера, которые могут быть полезны для анализа сцепления данного гена с заболеванием в диабетических семьях [22] (табл. 2).

Таблица 2

Микросателлитные маркеры в гене глюкокиназы

Маркер	Повторы	Длина аллелей, п.н.
hGK-CA-1/hGK-CA-2	CA	127,135,137,139, 141,143
13790/13797	GT,GA	203,207,211,213,215, 217,219,221
hGK3-1/hGK3-4	GT	268,270,272,274,276
9509/9510	CT,CA	180,195,197,199, 201,205

MODY 3. связан с нарушениями в гене HNF1A, кодирующем гепатоцитарный ядерный фактор-1 α . Этот регуляторный белок встречается только в гепатоцитах и контролирует транскрипцию генов α - и β -цепей фибриногена и α -1-антитрипсина [4]. HNF-1 α связывается с промоторами генов, экспрессирующихся только в печени (фибриноген, альбумин, α -1-антитрипсин, α -фетопротеин и белок оболочки вируса гепатита). Этот фактор функционирует в виде димера, стабилизируемого в присутствии кофактора DCOH [19].

Связь между MODY 3 и HNF-1 α впервые показана в 1996 г., когда была обнаружена слабо выраженная способность фактора к активации транскрипции гена инсулина. У больных MODY 3 в гене HNF1 α описана вставка аденина в кодоне 291 (fs316TER), ведущая к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка длиной в 315 аминокислот [31]. Мутации в этом гене встречаются у 18% больных MODY, в том числе вставка цитидина обнаружена у 13% больных [6]. Другая мутация в 291-м кодоне, кодирующем пролин, представляет собой вставку ци-

тидина (P291fsinsC) и также приводит к сдвигу рамки считывания [29]. Эта мутация довольно широко распространена в диабетических семьях Японии, Великобритании, Германии и Финляндии [2,6,14,29], поэтому исследователи предположили, что 291-й кодон является "горячей точкой" мутагенеза и занимает особое положение в структуре белковой молекулы фактора [29].

В 7-м экзоне гена HNF1 α происходит аминокислотная замена в 447-м положении (PRO447LEU), также связанная с развитием MODY 3 [13,31]. У больных данной разновидностью СД также найдены делеция гуанидина в глициновом кодоне-292 (G292fsdelG), вызывающая сбой рамки считывания, замена тирозина на цистеин в 122-м положении (TYR122CYS) [27], а также замена THR620ILE [20]. Миссенс-мутация в экзоне 4 (CYS241GLY) затрагивает домен homebox, отвечающий за связывание с ДНК. В кодирующей области гена HNF1 α обнаружены две мутации ARG272HIS и ARG583GLY, которые оказались связанными не с MODY 3, а с СД 2 типа [29]. В промоторной области этого гена встречаются две мутации (замена А→С в положении 58 и делеция гуанидина в положении 119), для которых показана связь с MODY 3 [9,10]. Первая из них происходит в высококонсервативной области промотора и затрагивает участок связывания транскрипционного фактора HNF-4 α , что приводит к нарушению связывания последнего и снижению уровня экспрессии HNF-1 α [10].

MODY 4. Данный синдром связан с мутациями в гене транскрипционного фактора IPF1 (insulin promoter factor), регулирующего развитие поджелудочной железы и экспрессию многих генов β -клеток, включая ген инсулина [9]. Дефицит данного фактора ведет к серьезным нарушениям функций поджелудочной железы и развитию MODY. MODY 4 был впервые детерминирован в 1997 г., когда у 8 больных со сниженной выработкой инсулина и нарушениями развития поджелудочной железы в гене IPF1 была обнаружена мутация PRO63fsdelC (делеция цитозина в кодоне 63, вызывающая сбой рамки считывания), не сцепленная с другими типами MODY [25]. У больных СД 2 типа в гене IPF1 обнаружены мутации (C18R; D76N и R197H), приводящие к снижению сродства фактора к промоторному участку гена инсулина. Они напрямую не связаны с MODY, поскольку обнаружены и у здоровых индивидов, но в редких (особо тяжелых) случаях могут вызывать этот синдром [11,17]. При анализе ДНК 192 членов семей с СД 2 типа у двух из них были найдены 3 новых мутации, включая 2 аминокислотные замены (Q59L и D76N) и вставку пролинового кодона без сбая рамки считывания (insCCG243). В редких случаях эти мутации могут быть ассоциированы с MODY.

MODY 5. Пятая разновидность MODY сцеплена с нарушениями в гене HNF1 β , кодирующем гепатоцитарный ядерный фактор-1 β . Этот белок обнаруживает высокую гомологию с регуляторным фактором HNF-1 α , димеризуется с ним *in vitro* и распознает те же сайты связывания, что и HNF-1 α [1].

У больных MODY в Японии описано 4 мутации в гене HNF1 β , включая нонсенс-мутацию ARG177TER. Эта мутация не встречается у здоровых людей и приводит к синтезу укороченного белка из 176 аминокислот. Мутантный белок не связывается со

многими промоторами и ингибирует активность нативного фактора HNF-1 β . Мутация ARG177TER связана с дефицитом инсулина и тяжелыми осложнениями, включая почечную недостаточность. В Норвегии описана делеция 75 п.н. (нуклеотиды 409-483) во 2-м экзоне гена HNF1 β , которая приводит к потере 25 аминокислот (arg137-lys161) из домена pseudo-POU белка HNF-1 β [16]. У больных MODY, несущих эту делецию, отмечены почечная недостаточность и нарушения со стороны гениталий.

Литература

1. Bach I., Mattei M.-G., Cereghini S., Yaniv M. // *Nucleic Acids Res.* 1991. V. 19. P. 3553-3559.
2. Byrne M.M., Sturis J., Menzel S., Yamagata K., Fajans S.S., Dronsfield M.J. // *Diabetes.* 1996. V. 45. P. 1503-1510.
3. Chartier F.L., Bossu J.-P., Laudet V., Fruchart J.-C. // *Gene.* 1994. V. 147. P. 269-272.
4. Courtois G., Morgan J. G., Campbell L. A., Fourel G., Crabtree G.R. // *Science.* 1987. V. 238. P. 688-692.
5. Efrat S., Leiser M., Wu Y.J., Fusco-DeMane D., Emran O.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 2051-2055.
6. Frayling T.M., Bulman M.P., Ellard S., Appleton M. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 720-725.
7. Furuta H., Iwasaki N., Oda N., Hinokio Y., Horikawa Y., Yamagata K. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 1652-1657.
8. Gidh-Jain M., Takeda J., Xu L.Z., Lange A.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 1932-1936.
9. Godart F., Bellanne-Chantelot C., Clavin S., Gragnoli C., Cabderrahmani A. // *Hum. Mutat.* 2000. V. 15. P. 173-180.
10. Gragnoli C., Lindner T., Cockburn B.N., Kaisaki P. J., Gragnoli F., Marozzi G., Bell G.I. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 1648-1651.
11. Hani E.H., Stoffers D.A., Chevre J.-C., Durand E. // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 104. P. R41-R48.
12. Hani E.H., Suaud L., Boutin P., Chevre J.-C., Durand E. // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101. P. 521-526.
13. Hansen T., Eiberg H., Rouard M., Vaxillaire M., Moller A.M. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 726-730.
14. Kaisaki P.J., Menzel S., Lindner T., Oda N., Rjasanowski I. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 528-535.
15. Lindner T., Gragnoli C., Furuta H., Cockburn B.N., Petzold C., Rietzsch H., Weiss U., Schulze J., Bell G.I. // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. P. 1400-1405.
16. Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y., Bostad L., Bell G.I., Sovik O. // *Hum. Molec. Genet.* 1999. V. 8. P. 2001-2008.
17. Macfarlane W.M., Frayling T.M., Ellard S., Evans J.C. // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 104. P. R33-R39.
18. Matschinski F.M. // *Diabetes.* 1996. V. 45. P. 223-241.
19. Mendel D.B., Hansen L.P., Graves M.K., Conley P.B., Crabtree G. R. // *Genes Dev.* 1991. V. 5. P. 1042-1056.
20. Miedzybrodzka Z., Hattersley A.T., Ellard S., Pearson D. // *Eur. J. Hum. Genet.* 1999. V. 7. P. 729-732.
21. Moller A.M., Dalgaard L.T., Ambye L., Hansen L., Schmitz O., Hansen T., Pedersen O. // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1999. V. 84. P. 367-369.
22. Stoffel M., Bell G.I. // *Diabetologia.* 1993. V. 36. P. 170-171.
23. Stoffel M., Duncan S.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. P. 13209-13214.
24. Stoffel M., Patel P., Lo Y.M., Hattersley A.T., Lucassen A.M., Page R., Bell J.I., Bell G.I., Lerner R.C., Wainscoat J.S. // *Nat. Genet.* 1992. V. 2. P. 153-156.
25. Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W.L., Habener J.F. // *Nature Genet.* 1997. V. 17. P. 138-141.
26. Sturis J., Curland I.J., Byrne M.N., Mosekilde E., Froguel P. // *Diabetes.* 1994. V. 43. P. 718-723.
27. Vaxillaire M., Rouard M., Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J., Boriraj V.V. // *Hum. Molec. Genet.* 1997. V. 6. P. 583-586.
28. Velho J., Petersen K.F., Perseghin G., Hwang J.H. // *J. Clin. Invest.* 1996. V. 98. P. 1755-1761.
29. Yamada S., Nishigori H., Onda H., Utsugi T., Yanagawa T. // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 1643-1647.
30. Yamagata K., Furuta H., Oda N., Kaisaki P. J., Menzel S. // *Nature.* 1996. V. 384. P. 458-460.
31. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J., Menzel S., Furuta H., Vaxillaire M. // *Nature.* 1996. V. 384. P. 455-457.