

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.154:577.175.532]-008.64-055.5/7-07:577.21

Н. Ю. Калинин, Н. А. Зубкова, А. Н. Тюльпаков

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Изолированный дефицит минералокортикоидов — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся синдромом потери соли и имеющее наиболее тяжелые проявления у детей раннего возраста. В данной статье впервые в отечественной литературе приводятся описания случаев изолированного дефицита альдостерона. В обоих случаях пациенты наблюдались и получали лечение по поводу ошибочно диагностированной врожденной дисфункции коры надпочечников, однако постоянно низкий уровень 17-гидроксипрогестерона позволил усомниться в диагнозе и заподозрить изолированный дефицит минералокортикоидов с учетом потери соли в анамнезе. На примере приведенных случаев представлен алгоритм обследования и дифференциальной диагностики данного состояния и других заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Недостаточность альдостеронсинтазы у пациентов была верифицирована молекулярно-генетически — выявлены мутации в гене CYP11B2.

Ключевые слова: альдостеронсинтаза, дефицит минералокортикоидов.

Isolated mineralocorticoid deficiency is a rare hereditary autosomal recessive disorder that is characterized by salt wasting and that has the severest manifestations in infants. This paper is the first in the Russian literature to describe cases of isolated aldosterone deficiency. In both cases, the patients were monitored and treated for misdiagnosed congenital adrenal hyperplasia; however, the permanently low level of 17-hydroxyprogesterone could put in doubt the diagnosis and suspect isolated mineralocorticoid deficiency, by keeping in mind a history of salt wasting. By using the presented cases as an example, the authors give an algorithm for the examination and differential diagnosis of this condition and other diseases that have the similar clinical picture. Aldosterone synthase deficiency in patients was verified by molecular genetic studies — there were mutations in the CYP11B2 gene.

Key words: aldosterone synthase, mineralocorticoid deficiency.

Изолированный дефицит минералокортикоидов — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся синдромом потери соли и имеющее наиболее тяжелые проявления у детей раннего возраста.

Минералокортикоиды регулируют экскрецию электролитов и внутрисосудистый объем жидкости. Свой эффект они оказывают через дистальные каналы и корковые собирательные трубочки почек, увеличивая реабсорбцию натрия и экскрецию калия. Основными регуляторами синтеза минералокортикоидов является ренин-ангиотензиновая система и уровень калия в крови. Снижение внутрисосудистого объема жидкости или повышение уровня калия стимулируют выработку ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, приводя к ускорению реакции трансформации ангиотензиногена в ангиотензин I и затем в ангиотензин II, который и активирует стероидный биосинтез в клубочковой зоне коры надпочечников.

Самым активным минералокортикоидом в организме человека является альдостерон. В его биосинтезе в клубочковой зоне коры надпочечников принимают участие пять ферментов: 1) фермент отщепления боковой цепи холестерина (P450_{sc}), 2) 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, (3β-HSD), 3) 21-гидроксилаза (P450_{c21}), 4) 11-бета-гидроксилаза (P450_{c11}) и 5) альдостеронсинтаза (P450_{aldo}) (рис. 1). Первые четыре фермента экспрессируются во всех трех зонах коры надпочечников, и снижение их активности затрагивает синтез как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Альдостеронсинтаза (P450_{aldo}), активирующая последний этап биосинтеза альдостерона, экспрессируется исключительно в клубочковой зоне, поэтому при ее дефиците

биосинтез глюкокортикоидов и андрогенов не нарушен. P450_{aldo} обладает тремя ферментативными активностями: гидроксилирование дезоксикортикостерона в позиции 11 с образованием кортикостерона (соединение В), C18 — гидроксилирование кортикостерона с образованием 17-гидроксикортикостерона — 18-ОНВ (кортикометилоксидазная активность I — СМО I) и его последующее 18-оксидирование (кортикометилоксидазная активность II — СМО II) путем перевода C18 гидроксильной группы в альдегидную. Альдостеронсинтаза принадлежит к семейству митохондриальных ферментов группы цитохрома р450 и кодируется геном CYP11B2, локализованным на плече q21 хромосомы 8 [5]. Ген CYP11B2 имеет в своем составе 9 экзонов и кодирует белок, состоящий из 503 аминокислотных остатков. К настоящему моменту из-

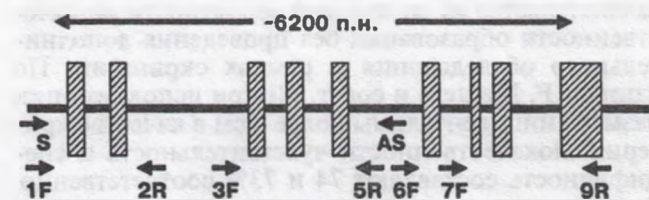


Рис. 1. Схема гена CYP11B2 с обозначением олигонуклеотидов, использованных при ПЦР и секвенировании. Первоначально амплифицировали фрагмент длиной 4085 п. н. с использованием прямого (S) и обратного (AS) праймеров, специфичных для 5'-некодируемой области и интрона 5-го гена CYP11B2 соответственно. Полученный ампликон затем использовали в качестве матрицы для ПЦР двух фрагментов с помощью праймеров 1F и 2R (экзоны 1—2, 982 п. н.) и 3F и 5R (экзоны 3—5, 1212 п. н.). Фрагмент, включающий экзоны 6—9 (1819 п. н.), амплифицировали в один этап с использованием праймеров 6F и 8R.

вестно, по крайней мере, 16 различных мутаций в гене CYP11B2, ассоциированных с дефицитом альдостеронсинтазы (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>).

В данной статье мы впервые в отечественной литературе описываем случаи изолированного дефицита альдостерона. Недостаточность альдостеронсинтазы у пациентов была верифицирована молекулярно-генетически — выявлены мутации в гене CYP11B2.

Методы исследования

Гормональные исследования

17-ОН-прогестерон (17-ОНП) и альдостерон в сыворотке, а также АКТГ и активность ренина в плазме (АРП) определяли методами радиоиммуннологического анализа с использованием коммерческих наборов. Определение кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке проводили на хемилюминесцентном анализаторе Vitros ECi (Ortho-Clinical Diagnostics).

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. Учитывая высокую гомологию генов CYP11B1 и CYP11B2, первоначально амплифицировали фрагмент длиной 4085 п. н. с использованием прямого и обратного праймеров, специфичных для 5'-некодируемой области, и интрона 5 гена CYP11B2, соответственно (см. рис. 1). Полученный ампликон затем использовали в качестве матрицы для ПЦР двух фрагментов, охватывающих экзоны 1—2 (982 п. н.) и 3—5 (1212 п. н.) (см. рис. 1). Фрагмент, включающий экзоны 6—9 (1819 п. н.), амплифицировали в один этап. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора PCR Purification Kit ("Promega", США), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 310 ("Applied Biosystems", США).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 1):

5'-TCC TTC ATC TAC CTT TGG CTG GGG-3', S
5'-GAG TCC TCC AGC TGC CTC TCA ACC-3', AS
5'-CAG GTC CAG AGC CAG TTC TC-3', 1F,
5'-CAG GGC AGA TGT GCT TTT GG-3', 2R
5'-CGA TTC CCC TTG GGG ACA AG-3', 3F,
5'-GGG AAG GCT GAG GGC AAC AG-3', 5R,
5'-GTC GTC ATC AAG GTT TCA GAT c-3', 6F,
5'-GGG CTT CCC ATG GAT CTG-3', 7F,
5'-CCC TGG CCT TGC TAT TTG AC-3', 9R.

Описание клинических случаев

Больной К., 2,3 года, от нормально протекавшей беременности, физиологических срочных родов. Родители состоят в близкородственном браке — троюродные брат и сестра. При рождении масса тела 3660 г, длина 53 см.

С рождения отмечались вялость, снижение аппетита, обильные срыгивания. При обследовании в возрасте 1 мес были выявлены гиперкалиемия 6,4 ммоль/л (норма 3,5—5,5 ммоль/л) и гипонатриемия 125 ммоль/л (норма 130—150 ммоль/л), на основании чего диагностирована сольтеряющая форма врожден-

Таблица 1

Данные гормонального обследования пациента К.

Показатель	Возрастная норма (базальный уровень)	Базальный уровень	Стимуляция АКТГ*
Кортизол (нмоль/л)		654	931
17-ОНП (нмоль/л)		3,8	10,6
ДГЭА-С (нмоль/л)		< 10	< 10
Альдостерон (пмоль/л)	269—1734	105,0	-
АКТГ (пг/мл)	8—66	65,1	-
АРП (нг/мл/ч)	1,9—6,0	18,0	-

Примечание. * — 60 мин после стимуляции синактеном (новартис), в/в 125 мг; здесь и в табл. 2, 3: прочерк — исследование не проводилось.

ной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) и назначена терапия глюко- и минералокортикоидами. При динамическом наблюдении на фоне терапии обращало на себя внимание то, что при гормональных исследованиях уровень 17-ОНП всегда был на нижней границе нормы, а АРП сохранялась умеренно повышенной (5—10 нг/мл/ч). Учитывая отсутствие высоких уровней 17-ОНП, для уточнения диагноза была проведена постепенная отмена глюко- и минералокортикоидов, при этом уровень 17-ОНП сохранялся в пределах нормы, тогда как АРП увеличилась до 30 нг/мл/ч.

С целью уточнения диагноза в возрасте 1,3 года мальчик был обследован в детском отделении Эндокринологического научного центра. По данным объективного осмотра при поступлении: рост — 80 см (SDS 0,5), масса тела — 11,2 кг (SDS 0,75); тоны сердца ясные, шумов нет, ЧСС 120 в 1 мин, АД 80/60 мм рт. ст.; щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз; гиперпигментации нет. Половое развитие: Tanner 1, яички в мошонке, объем 1 мл. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1.

На основании полученных выше данных дефицит 21-гидроксилазы был исключен, однако обращала на себя внимание высокая АРП в сочетании с пониженным уровнем альдостерона, что позволило предположить изолированный дефицит минералокортикоидов.

Секвенирование гена CYP11B2 у пациента выявило гомозиготную мутацию. В экзоне 3 обнаружена замена С на Т в кодоне глутамина (CAG) в положении 178, в результате которой образуется стоп-кодон TAG (Q178X). У обоих родителей данная мутация выявлялась в гетерозиготном состоянии (рис. 2, см. на вклейке).

Больной А., 1 год, от 5-й беременности (1, 2-я беременности — медицинские аборт; 3-я — девочка 5 лет, здорова; 4-я — выкидыш), протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, нефропатией, 2-х родов на 42-й неделе с первичной слабостью родовой деятельности. При рождении масса тела 4780 г, длина 55 см. С первых дней жизни ребенок сосал вяло, недостаточно увеличивалась масса тела, отмечалась склонность к жидкому стулу. В возрасте 2 мес был госпитализирован с явлениями прогрессирующей слабости, отсутствием аппетита, жидким стулом. В результате обследования выявлены гиперкалиемия 6,6—5,8 ммоль/л, гипонатриемия 127—135 ммоль/л, нормальные базальные уровни 17-ОНП-6,48 нмоль/л, кортизола — 651 нмоль/л и тестостерона — 0,069 нмоль/л. На основании клинической картины синдрома потери соли и электролитных нарушений была заподозрена врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма. Назначена терапия кортефом в дозе 2,5 мг/сут, кортинеффом 0,05 мг/сут, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде увеличения массы тела, нормализация аппетита и стула. Однако, несмотря на малую дозу кортефа, у ребенка вскоре были отмечены клинические признаки передозировки глюкокортикоидов, что в сочетании с нормальными показателями уровня 17-ОНП (до лечения 6,48 нмоль/л, на фоне лечения 2,9 нмоль/л) и отсутствием частых мутаций в гене CYP21 вызвало сомнения в правильности ранее установленного диагноза. В этой связи кортеф был отменен, а доза кортинеффа увеличена. При этом значения уровня 17-ОНП оставались стабильно нормальными (1,6—2,9 нмоль/л), а показатели АРП — высокими (50,1—40,8 нг/мл/ч).

При первом обследовании ребенка в ЭНЦ Росмедтехнологий в возрасте 5 мес его рост составлял 62 см (SDS -2,63), масса —

Таблица 2

Динамика биохимических показателей пациента А. на фоне отмены минералокортикоидов

Дата	K ⁺ , ммоль/л N 3,6–5,3	Na ⁺ , ммоль/л N 120–150	АРП, нг/мл/ч N 0,5–1,9	Альдостерон, пмоль/л N 94–756	Кортизол, нмоль/л N 123–626	Терапия, кортинефф/сут (0,1 мг)
05.07.07				199,8	94,8	0,075 мг
12.07.07	5,08	136	54,8	219	97	0,075 мг
17.07.07	4,98	131	49	133	57	0,025 мг в течение 2 дней
19.07.07	4,89	129	-	303	-	0,025 мг в течение 1 нед

6800 г, (SD ИМТ 0,4). По органам патологии не выявлено, АД 80/50 мм рт. ст. Щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз. Гиперпигментации нет. Половое развитие: Таннер 1, яички в мошонке, объем 1 мл.

Учитывая отсутствие высоких уровней 17-ОНП, для уточнения диагноза была предпринята попытка постепенной отмены минералокортикоидов (табл. 2).

Однако уже при приеме 0,025 мг кортинеффа появились частые срыгивания, в связи с чем доза была вновь увеличена до 0,05 мг. На основании полученных выше данных дефицит 21-гидроксилазы был исключен, однако обращала на себя внимание высокая АРП, что позволило предположить изолированный дефицит минералокортикоидов.

Секвенирование гена CYP11B2 у пациента выявило составную гетерозиготность по двум мутациям: в экзоне 3 обнаружена замена С на Т в кодоне треонина (ACC) в положении 185 с образованием кодона изолейцина ATC (T185I), в экзоне 5 была обнаружена замена Т на С в кодоне лейцина (CTG) в положении 299 с образованием кодона пролина CCG (L299P). Мутация T185I в гетерозиготном состоянии была выявлена у отца, а мутация L299P — у матери ребенка (рис. 3, см. на вклейке).

Данные дальнейшего динамического наблюдения представлены в табл. 3.

Обсуждение

Первое упоминание об изолированной минералокортикоидной недостаточности принадлежит R. Royer и соавт., которые в 1961 г. описали семейный вариант хронического гипоальдостеронизма с дебютом в неонатальном периоде [10]. Спустя 3 года S. Ulick и соавт. [11] описали спорадический случай дефекта биосинтеза альдостерона L. Pascoe и соавт. при обследовании семьи с дефицитом альдостеронсинтазы впервые идентифицировали мутации в гене CYP11B2 [6].

Клинически дефицит альдостеронсинтазы проявляется синдромом потери соли, манифестирующим в большинстве случаев в течение первых 2 нед жизни. Заболевание характеризуется срыгиваниями, потерей массы тела, вялостью, гипотонией, гипонатриемией и гиперкалиемией. При прогрессировании состояния развивается сосудистый коллапс. Неспецифичность симптоматики (рвота, потеря массы тела, вялость, гипотония) диктует необходимость проведения дифференциальной диаг-

ности с пилоростенозом и различными формами врожденного гипокортицизма. В первом случае диагноз может быть заподозрен на основании выявления гипокалиемии и метаболического алкалоза, что нехарактерно для синдрома потери соли. Дифференциальная диагностика с состояниями, протекающими с сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов, требуют детального гормонального обследования. Повышенная АРП при сниженном уровне альдостерона и сохранной глюкокортикоидной функции надпочечников (как было показано у 1-го пациента при проведении пробы с синактеном) позволяют заподозрить наличие изолированного дефицита альдостерона.

Несмотря на то что дефицит альдостеронсинтазы, особенно у детей раннего возраста, может представлять собой угрозу для жизни, проявления синдрома потери соли, как правило, выражены при данном заболевании не столь значительно и не прогрессируют столь стремительно, как при сочетанной недостаточности глюко- и минералокортикоидов (например, дефиците 21-гидроксилазы), что объясняется сохранным синтезом кортизола и предшественников минералокортикоидов, прежде всего дезоксикортикостерона [12]. В ряде случаев даже у детей первых лет жизни заболевание проявляется лишь недостаточным увеличением массы тела и замедлением роста. Характерной особенностью течения заболевания является то, что с возрастом оно переходит в асимптоматическую форму [9]. Возможно, это связано с тем, что в процессе постнатального созревания почки и увеличения потребления соли в пищу происходит уменьшение потребности в альдостероне. В этой связи представляет интерес описание случая дефицита альдостеронсинтазы у мужчины в возрасте 47 лет, заподозренного на основании гиперкалиемии, значительного повышения АРП и низкого уровня альдостерона, подтвержденного выявлением мутации в гене CYP11B2 (гомозиготное удвоение 6 нуклеотидов в кодоне 143 экзона 3, приведшее к вставке двух дополнительных кодонов аргинина и лейци-

Таблица 3

Данные динамического наблюдения пациента А.

Дата	Рост	Масса тела	K ⁺ , ммоль/л N 3,6–5,3	Na ⁺ , ммоль/л N 120–150	Ренин, нг/мл/ч N 0,5–1,9	Альдостерон, пмоль/л N 94–756	Терапия кортинеффом 0,1 мг/сут
23.08.07	70	7,43	5,1	138	67	-	0,075 мг
23.10.07	71	8,3	-	-	-	-	0,125 мг
09.11.07			4,7	138	2,35	219	0,1 мг
27.11.07	74	9,07	4,9	139,4	0,04	28	0,1 мг
04.12.07	-	-	-	-	14,5	95	0,05 мг в течение 1 нед
13.12.07	-	-	-	-	5,6	36,8	0,05 мг в течение 2 нед

на) [3]. В эксперименте *in vitro* данная мутация проявлялась полной потерей ферментативной активности. Подробный анамнез жизни пациента выявил, что с 1 до 11 мес жизни у него были частые рвоты (что связывали с пилороспазмом), масса тела не увеличивалась и к году составляла всего 5,5 кг. Его родители были троюродными братом и сестрой. Приведенный клинический пример является пока единственным описанием случая декомпенсации минералокортикоидной недостаточности у взрослого человека, которая была спровоцирована сопутствующим заболеванием, приведшим к потере электролитов.

Первоначально лабораторная верификация дефицита P450 ald0 была основана на определении соотношения концентраций альдостерона и его предшественников в плазме и (или) метаболитов минералокортикоидов в моче. В связи с этим было принято выделять две формы заболевания: дефицит альдостеронсинтазы I и II типов. При типе I уровень альдостерона будет значительно снижен, вплоть до неопределяемого, в сочетании с повышенным уровнем 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона (18-ОНДОК) и повышенным соотношением кортикостерон/18-гидроксикортикостерон (В/18-ОНВ). При типе II уровень альдостерона может быть в пределах нижней границы нормы, уровни 18-ОНВ и 18-ОНДОК будут повышены, также как и соотношение 18-ОНВ/альдостерон. Однако при обоих типах заболевание связано с дефектом в гене CYP11B2. Как показано в экспериментах *in vitro*, при дефиците СМО I чаще встречаются мутации, приводящие к значительному снижению всех трех ферментативных активностей P450 ald0 — делеция 5 нуклеотидов в экзоне 1, E255X, R384P [2, 4], тогда как при дефиците СМО II (более легкая форма заболевания) 11 β -гидроксилазная активность фермента сохранена, и мутации, описанные при дефиците СМО II, например E198D, V386A, T318M, действительно имеют частичную ферментативную активность *in vitro* [1, 6, 8, 14]. Однако в последнее время не все авторы соглашались с разграничением на формы, указывая на то, что, во-первых, не всегда возможно по биохимическим маркерам четко разграничить две формы [13] и, во-вторых, не всегда выявляется фенотип-генотипическая корреляция [7].

Таким образом, впервые в отечественной литературе нами описаны случаи изолированной минералокортикоидной недостаточности. Причиной заболевания является дефицит фермента альдостеронсинтазы, что было доказано при идентификации неизвестной ранее гомозиготной мутации Q178X в гене CYP11B2 у одного пациента и составной гетерозиготной мутации T185I/L299P — у другого. Данное наблюдение расширяет наши представления о наследственных вариантах нарушения биосинтеза кортикостероидов и подчеркивает необходимость включения изолированного дефицита альдостерона в спектр нозологий при дифференциальной диагностике синдрома потери соли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunlop F. M., Crock P. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2518–2526.
2. Geley S., Johrer K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 424–429.
3. Kayes-Wandover K. M., Schindler L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1008–1012.
4. Mitsuuchi Y., Kawamoto T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 190. — P. 864–869.
5. Mornet E., Dupont J., Vitek A., White P. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 20961–20967.
6. Pascoe L., Curnow K. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 4996–5000.
7. Peter M., Nikischin W. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50. — P. 222–225.
8. Portrat-Doyen S., Tourniaire J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4156–4161.
9. Rosler A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 689–700.
10. Royer P., Lestrade H. // Ann. Paediatr. — 1961. — Vol. 8. — P. 133–138.
11. Ulick S., Gautier E., Vetter K., Markello J. // J. Clin. Endocrinol. — 1964. — Vol. 24. — P. 669–672.
12. White P. C., Curnow K. M., Pascoe L. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
13. Williams T., Mulatero P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3168–3172.
14. Zhang G., Rodriguez H. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 57. — P. 1037–1043.

Поступила 23.07.08

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© П. В. СВЕТИЦКИЙ, 2009
УДК 616-089.844:616.441-006.6
П. В. Светицкий

ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОРАСТАЮЩЕМ СТЕНКУ ТРАХЕИ

ФГУ Российский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в Российской Федерации неуклонно растет. В 2005 г. она составляла 6,0 на 100 000 населения и в настоящее время занимает первое место по

темпам прироста среди всех злокачественных опухолей [4]. В Ростовской области за последние 17 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась с 2,5 до 6,3, на 100 000 населения. Среди больных РЩЖ до 30%

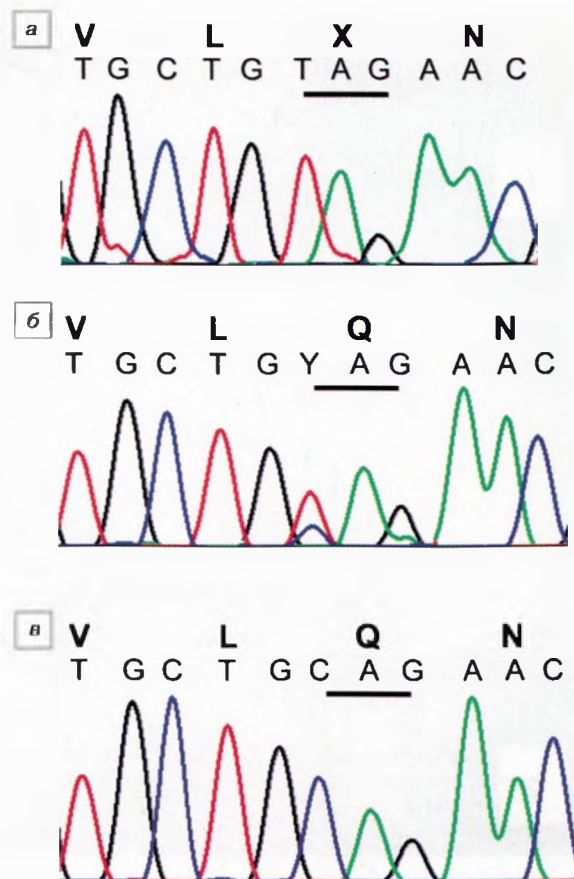


Рис. 2. Семья К. Фрагмент последовательности экзона 3 гена CYP11B2 и соответствующие ей аминокислотные остатки.

А — гомозиготная замена С на Т в кодоне глутамина (CAG) в положении 178 с образованием стоп-кодона TAG (Q178X) у пробанда; б — гетерозиготная мутация Q178X у матери ребенка; в — последовательность дикого типа. Кодон 178 подчеркнут. Обозначения полиморфных нуклеотидов: Y—С или Т.

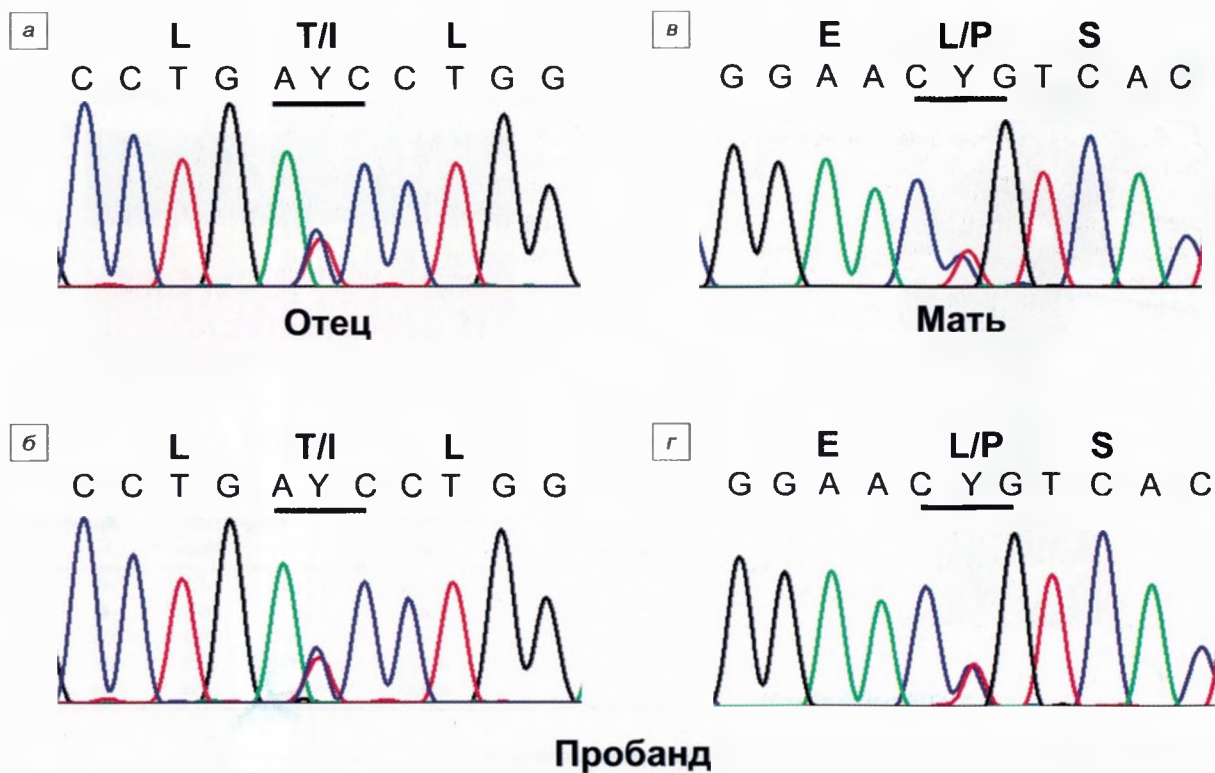


Рис. 3. Семья Ф. Фрагменты последовательности экзонов 3 и 5 гена CYP11B2 и соответствующие им аминокислотные остатки: гетерозиготная замена С на Т в кодоне треонина (ACC) в положении 185 с образованием кодона изолейцина ATC (T185I) у отца ребенка (а) и пациента (б); гетерозиготная замена Т на С в кодоне лейцина (CTG) в положении 299 с образованием кодона пролина CCG (L299P) у матери ребенка (в) и пациента (г). Кодоны с мутацией подчеркнуты. Обозначения полиморфных нуклеотидов: Y—С или Т.