

UDC 577.218

Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике

М. А. Орловский

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины
Ул. Академика Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024

dr.orlovsky@gmail.com

Полиморфизм генов, участвующих в реализации стрессорного ответа, является одним из ключевых факторов, определяющих различия в стресс-реактивности и резистентности в человеческой популяции. Среди генов – регуляторов стресса в первую очередь следует выделить гены рецепторов глюкокортикоидов. В обзоре дана детальная характеристика их молекулярной биологии, на основании чего проведен анализ возможной связи наиболее распространенных вариантов SNP с альтерацией стрессорных реакций и развитием клинической патологии.

Ключевые слова: глюкокортикоидные рецепторы, аллельный полиморфизм, SNP, NR3C1, GR, болезни адаптации.

«Болезни цивилизации» (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, аутоиммунная патология, биполярные расстройства и депрессия) причиняют существенный экономический и гуманитарный ущерб современному человечеству. В их основе лежат системная дисрегуляция, возникающая как ответ на аллостатическую нагрузку, дистресс и дезадаптацию. Глюкокортикоидные гормоны как эффекторы стресса и агенты адаптации к стрессу непосредственно участвуют в регуляции метаболизма, гомеостаза, иммунных реакций, эндокринного статуса и психических процессов, влияя на настроение, память и общую психическую активность. Среди генов – регуляторов стресса в первую очередь следует выделить гены рецепторов глюкокортикоидов. В представленном обзоре проведен анализ генетики и молекулярной биологии рецепторов глюкокортикоидных гормонов (NR3C1), спектр эффектов активации которых распространяется от эпигенети-

ческой модификации генома до влияния на психические процессы.

Структура гена и регуляция экспрессии. Ген рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, class 1) представлен в геноме человека единственной копией, расположенной в локусе 5q31.3 (длинное плечо 5-й хромосомы, 3-й участок, 1-я полоса, 3-я суб-полоса). Длина гена составляет 157581 пар оснований; он содержит девять экзонов, кодирующих последовательности из 777 аминокислотных остатков [2]. Структура гена приведена на рис. 1 и 2.

Экспрессия гена NR3C1 находится под контролем нескольких альтернативных первых экзонов (по разным данным, от семи до девяти), предваряющих CpG-богатую последовательность (область промотора) [3, 4]. В интронах между этими альтернативными экзонами локализованы семь тканеспецифичных промоторов, позволяющих использовать различные механизмы генетического контроля экспрессии гена в органах и тканях [3]. Метилирование альтернативных экзонов и промоторов яв-

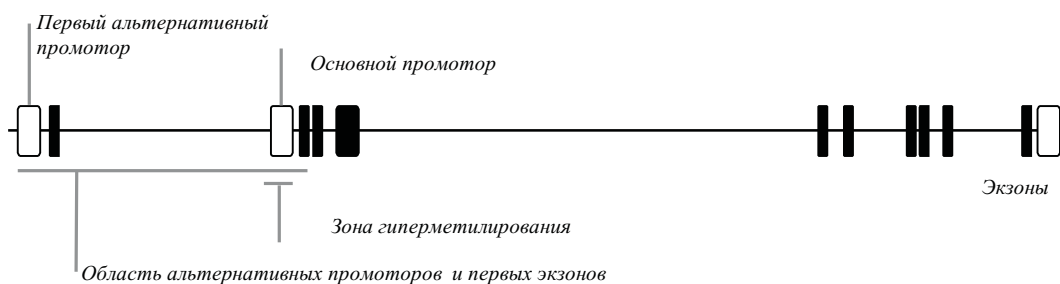


Рис. 1. Структура гена NR3C1

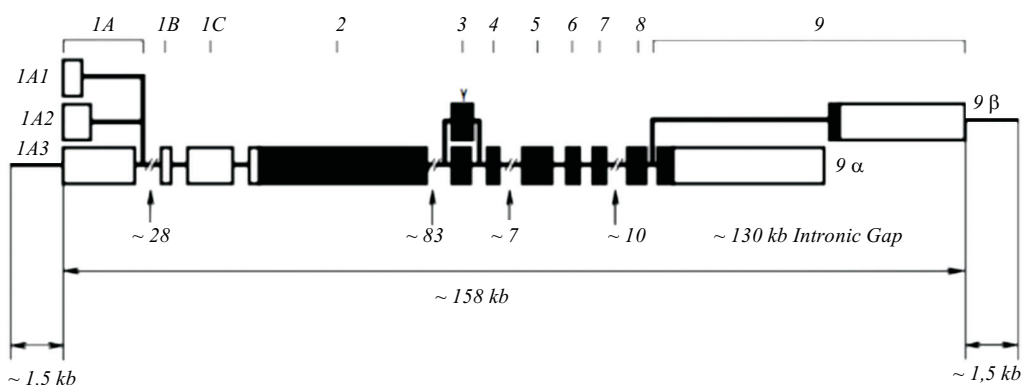


Рис. 2. Нетранслируемые области (белые блоки) и интронно-экзонная структура гена NR3C1 (согласно [31])

ляется эпигенетическим механизмом регуляции активности гена [4]. По всей видимости, активность различных промоторов влияет на выбор конкретного механизма сплайсинга, ведущего к образованию той или иной изоформы рецептора [4]. Известно, что генетический полиморфизм регуляторных участков связан с развитием депрессивных расстройств [5].

Сплайсинг и трансляция. Изоформы рецептора. В результате альтернативного сплайсинга про-мРНК, считываемого с последовательности гена NR3C1, возможно образование восьми сплайс-вариантов, кодирующих четыре основные изоформы рецептора – GR-α, GR-β, GR-γ, а также малоизученную изоформу GR-ρ (табл. 1). Помимо этого в результате сдвига рамки считывания в процессе инициации трансляции возникает ряд дополнительных изоформ рецептора GR-α (GR-αA, GR-αB, GR-αC и GR-αD; табл. 2). Подобный механизм альтернативной инициации трансляции типичен для синтеза протоонкогенов, регуляторов транскрипции, киназ и факторов роста в клетках эукариотов [7] и позволяет увеличить количество белковых продуктов одного и того же гена, расширяя репертуар его физиологических функций и число тканеспецифичных вариантов ответа [6].

Изоформы рецептора отличаются С-терминальной областью, что влияет на механизмы цитоплазматически-нуклеарного трафика и активации геномишеней [6]. Наиболее распространенной формой рецептора является GR-α [6], аминокислотная последовательность которой приведена на рис. 1. α-Изоформа представлена рядом более коротких суб-изоформ, у которых отсутствуют некоторые аминокислоты на С-конце (табл. 2), что не влияет на связывание с гормоном, но модифицирует процессы транслокации активированных рецепторов в ядро [6].

Основное различие менее распространенного варианта GR-β, уровень экспрессии которого составляет порядка 1 % от уровня GR-α [8], состоит в отсутствии специфического глюкокортикоид-связывающего домена [9]. β-Изоформа преимущественно локализуется в ядре и, по всей видимости, служит доминантно-негативным регулятором GR-α и MR, с которыми она способна конкурировать за сайты промоторов, а также образовывать гетеродимеры [9, 8]. Так, более низкая чувствительность нейтрофилов в сравнении с Т-лимфоцитами к глюкокортикоид-опосредованному апоптозу, вероятно, обусловлена повышенной экспрессией GR-β в этих клетках [10]. Вместе с тем, способность GR-β ингибировать эффекты GR-α в физиологических и пато-

Таблица 1

Сплайс-варианты мРНК гена *NR3C1* человека

Идентификатор в каталоге NCBI RefSeq	Характеристика	Результирующий белок	Ссылка
NM_000176.2	Основной транскрипт, кодирующий наиболее распространенную изоформу рецептора	Изоформы GR- α , получаемые в результате альтернативных вариантов инициации трансляции мРНК: GR-A, GR-B, GR-C, GR-D и их подвиды	[6]
NM_001204258.1			
NM_001204259.1			
NM_001204260.1			
NM_001204261.1			
NM_001204262.1			
NM_001204263.1			
NM_001204264.1			
NM_001018074.1	Варианты с альтернативными 5'-не-кодирующими последовательностями		
NM_001018075.1			
NM_001018076.1			
NM_001018077.1			
NM_001020825.1	Образуется в результате применения альтернативного сайта сплайс-акцептора в 3'-терминальном экзоне	GR- β	[9]
NM_001024094.1	Образуется в результате альтернативного сплайсинга в сайте одного из кодирующих экзонов	GR- γ	[12]
NM_001204265.1	Вариант без двух экзонов на 3'-конце	GR-P	[40, 41]

логических условиях некоторыми авторами ставится под сомнение, поскольку из-за низкого уровня базовой экспрессии GR- β требуется по меньшей мере 500-кратное усиление его синтеза для получения значимого эффекта [8]. При этом установлено, что GR- β подавляет лишь трансактивационные эффекты GR- α , не влияя на вызванную им трансрепрессию [8]. Помимо этого влияние GR- β на более высокоаффинные MR возможно и в физиологических условиях [8]. Следует отметить, что изоформа GR- β не встречается у крыс, так как у них в гене *NR3C1* отсутствует соответствующий сайт активного сплайсинга [11]. Физиологическое значение других изоформ рецептора, в частности, GR- γ и GR-P остается малоизученным.

Изоформа GR- γ описана Риверсом и соавт. [12] в 1999 г. Она содержит дополнительный аргинин в

структуре ДНК-связывающего домена, возникающий в результате альтернативного сплайсинга интрона между 3-м и 4-м экзонами. Известно, что такая модификация вызывает снижение транскрипционной активности рецептора на 48 % [13]. GR- γ высокоэкспрессирован в различных тканях; его доля колеблется от 3,8 до 8,7 % в общей популяции рецепторов GR [12].

Структура рецептора. Рецептор состоит из четырех доменов, три из которых представлены высококонсервативными последовательностями, присутствующими в других белках (табл. 3, рис. 3). Действие GR осуществляется посредством димеров, которые могут существовать в виде гомо- и гетеродимеров с MR. Гомо- и гетеродимеры индуцируют различные подгруппы генов, обеспечивая тонкую регуляцию в зависимости от быстроизменяющихся

Таблица 2
Изоформы рецептора GR человека (продукты гена NR3C1)

Изоформа	Структура	Локализация и функция
GR- α (α -A, GR-A)	Основная изоформа рецептора, содержащая ДНК- и гормон-связывающие домены	Находится в цитоплазме; при связывании с лигандом транспортируется в ядро, где реализует свои эффекты. Изоформы отличаются по механизмам транспортировки в ядро [6]
GR- α B	Терминирован на 571–573-м кодоне	Короткие изоформы рецептора, отличающиеся по механизмам транспортировки в ядро [6]
GR- α C1	Терминирован на 748–750-м кодоне	
GR- α C2	Терминирован на 760–762-м кодоне	
GR- α C3	Терминирован на 784–786-м кодоне	
GR- α D1	Терминирован на 1438–1440-м кодоне	
GR- α D2	Терминирован на 1483–1485-м кодоне	
GR- α D3	Терминирован на 1498–1500-м кодоне	
GR- β	Более короткая, чем GR- α , изоформа с отличающейся С-терминальной частью и не содержащая гормон-связывающего домена [9]. Не встречается у крыс [11]	Преимущественно локализуется в ядре и является доминантно-негативным регулятором действия GR- α [9]
GR- γ	ДНК-связывающий домен содержит дополнительную аминокислоту (аргинин)	Обладает более низкой аффинностью к GRE по сравнению с GR- α [12]
GR-P	Содержит более короткую С-терминальную область, не встречающуюся в других изоформах	Функция неизвестна. Высокоэкспрессирован в глюкокортикоид-резистентных линиях клеток и может выступать модулятором чувствительности к глюкокортикоидам [40, 41]

Таблица 3
Домены белка GR- α A

Локализация	Домен	Функция
1–420	Трансактивационный	Взаимодействие с факторами транскрипции
419–486	ДНК-связывающий по типу «цинковых пальцев»	Взаимодействие с GRE-последовательностью ДНК и модуляция частоты инициации транскрипции
487–527	Шарнирный	Подвижность молекулярной структуры
528–777	Лиганд-связывающий	Связывание гормона и транслокация в ядро

уровней гормонов при стрессе [14, 15]. Важным аспектом в этом плане служит то, что характер и магнитуа GR/MR-опосредованных ответов определяется не только связыванием рецепторов с лигандами, но и наличием нестероидных корегуляторов, коактиваторов и корепрессоров [15]. Димерная конфигурация молекулы GR отличается от таковой рецепторов прочих стероидных гормонов и содержит дополнительный межмолекулярный β -слой [16].

Активация рецептора. В базовых условиях в цитоплазме клетки рецептор существует в составе

мультибелкового комплекса, включающего одну молекулу GR, а также белки теплового шока – две молекулы hsp90, одну hsp70, одну hsp56 и иммуномодулин [8]. Связывание гормона с рецептором ведет к ряду событий, среди которых диссоциация белков теплового шока, иммуномодулина, а также фосфорилирования GR, вызывающие транспортировку гормоно-рецепторного комплекса в ядро клетки [8]. Время полужизни гормоно-рецепторного комплекса для GR составляет 5 мин (в сравнении с 45 мин для MR) [14]; константа диссоциации $K_D \approx 0,5$ нМ [8].

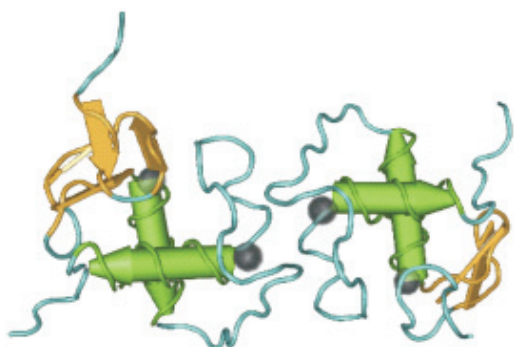


Рис. 3. ДНК-связывающий домен глюкокортикоидного рецептора

Уровень в крови глюкокортикоидных гормонов, активирующих рецептор, подвержен пульсовым колебаниям на протяжении суток. Средняя длительность одного пульса секреции у крыс составляет порядка 1 ч. В вечернее время пики секреции более часты, следуют друг за другом практически без интервалов и имеют высокую амплитуду; в утреннее время их амплитуда снижена и они разделены полу- и часовыми интервалами [14, 17]. В крови глюкокортикоиды взаимодействуют с кортикостероид-связывающим белком (corticosteroid-binding protein, CBP) [8]; их проникновение через гематоэнцефалический барьер регулируется Р-гликопротеином *mdr1A* (белок множественной лекарственной резистентности, *multiple drug resistance*) [18].

Пиковые концентрации глюкокортикоидов в крови вызывают активацию и транслокацию молекул GR в ядро уже по истечении 30 мин (в базовых условиях рецепторы GR в ядре практически не присутствуют) [14, 19]. После этого происходит относительно быстрое (на протяжении 90 мин) уменьшение их уровня до исходных значений [14, 19]. Таким образом, общая длительность цикла активации рецепторов, их транслокации и элиминации из ядра составляет 120 мин. Элиминация рецепторов из ядра происходит вследствие их протеасомной деградации непосредственно в ядре и блокируется ингибиторами 26S-субъединицы протеасомы [14]. Цитоплазматическая концентрация рецепторов в ходе этого цикла значимо не снижается, что свидетельствует о прохождении в каждом цикле рекрутинга лишь небольшой части рецепторов [14].

Посттрансляционная модификация. В настоящее время для молекулы GR человека описаны 14 различных вариантов посттрансляционной моди-

фикации, включая фосфорилирование, сумоилизацию и убиквитинизацию (табл. 4). Фосфорилирование и дефосфорилирование GR оказывают существенное влияние на функцию рецептора, его внутриклеточный трафик и аффинность к лигандам [20]. В свободном состоянии рецептор фосфорилирован (сайты *Tre171* и *Ser246* в GR крысы [21]), однако связывание гормона (но не антагонистов) ведет к его дальнейшему фосфорилированию, необходимому, по всей видимости, для проявления физиологической активности [22]. Такое фосфорилирование, скорее всего, происходит в сайтах *Ser203* и *Ser211* при участии циклин-зависимых киназ [20, 22]. Эти же сайты фосфорилирования связаны с регуляцией трафика активированного рецептора в различные клеточные компартменты: GR-*Ser211*-P обнаруживается в ядре клетки, в то время как GR-*Ser203*-P и дважды фосфорилированные GR-*Ser203/Ser211*-P – исключительно в цитозоле [22]. Фосфорилирование сайта *Ser226* при участии JNK, а также MAPK приводит к ускоренному выведению рецептора из ядра, подавляя транскрипцию глюкокортикоид-зависимых генов [23, 21]. Замена в этом локусе серина на аланин (*Ser266Ala*) вызывает потерю чувствительности рецептора GR к действию JNK [23]. Активация JNK происходит при действии цитокинов, липополисахаридов и осмотических стимулов [23], и фосфорилирование по остатку *Ser226* может быть механизмом контррегуляции активности системного иммунного и стрессорного ответа.

Помимо фосфорилирования белок GR подвергается недавно открытому процессу сумоилизации, конъюгированному со специфическим малым убиквитин-подобным модификатором (SUMO-1) [24]. Процесс катализируется E3-лигазами, которые при этом отличны от лигаз, участвующих в убиквитинизации. Сумоилизация модифицирует трафик и активность ряда белков. GR могут быть сумоилированы в трех локусах, относящихся к трансактивационному домену (*Lys277* и *Lys293*) и лиганд-связывающему домену в С-терминальной области (*Lys703*), что ведет к модификации транскрипционной активности рецептора, причем наблюдаемый эффект является промотор-зависимым [24]. Сайты трансактивационного домена более подвержены этому типу модификации в сравнении с сайтом лиганд-свя-

Таблица 4
Сайты посттрансляционной модификации GR-αA

№	Позиция	Аминокислота	Модификация	Киназа	Значение	Ссылка
1	8	Треонин	Фосфорилирование	–	–	–
2, 4	45, 134	Серин	Фосфорилирование	–	–	–
3, 5	133, 141	Серин	Фосфорилирование	–	–	[20, 42]
7, 8	203, 211	Серин	Фосфорилирование	Cdk	Активирует рецептор после связывания с гормоном	[22]
9	226	Серин	Фосфорилирование	ERK2, MAPK-8, JNK	Снижает активность рецептора	[21, 23]
10	234, 267	Серин	Фосфорилирование	–	–	–
11	277, 293	Лизин	Сумоилизация	Ubc9 (E3-лигаза)	–	[24]
12	419	Лизин	Убиквитинизация в ДНК-связывающем домене	CHIP, Mdm2 (E3-лигаза)	Возможный PEST-маркер деградации	[26–28]
13	508	Серин	Фосфорилирование шарнирного домена	DNA-dependent protein kinase	Влияет на транскрипционную активность	[43]
14	703	Лизин	Сумоилизация	Ubc9 (E3-лигаза)	–	[24]

зывающего домена. Глюкокортикоидные гормоны, по-видимому, стимулируют сумоилизацию рецептора через его транслокацию в ядро, где и располагается соответствующая E3-лигаза (Ubc9) [24].

Рецептор глюкокортикоидов может функционировать в двух режимах: как фактор транскрипции, связывающийся с глюкокортикоид-чувствительными участками ДНК (glucocorticoid-responsive elements, GRE), и как регулятор активности других транскрипционных факторов. В 2009 установлено, что различные нуклеотидные последовательности ДНК, связывающиеся с GR, служат ко-фактором в активности рецептора, специфически и дифференцированно меняя его конформацию и тем самым влияя на экспрессию тех или иных генов [25].

Деградация рецептора. GR, как и большинство иных ядерных рецепторов, является субстратом убиквитин-зависимой протеасомной деградации [14, 26, 27]. В процессах протеасомной деградации рецепторов участвуют комплексы CHIP [26] и белок Mdm2 (E3-лигаза) [28].

Рекрутинг различных субъединиц протеасомы и E3-лигаз в зону промотора при активации рецепторов стероидных гормонов является необходимым условием реализации их эффекта, и блокада протеасомного протеолиза может быть причиной

возникновения ассоциации рецепторов и хроматина [26]. С другой стороны, подавление протеасомной деградации белков ведет к усилению транскрипционной активности в тканях, что может быть связано с нарушенной деградацией и персистентной активностью факторов транскрипции в ядре. Еще одним механизмом участия протеасомной деградации в регуляции активности рецепторов глюкокортикоидов служит стимулирующее влияние различных агентов, в частности эстрогенов, на экспрессию специфической E3-лигазы Mdm2, приводящую к снижению активности GR [28]. Таким образом, активность протеасомы является ключевым элементом в динамической регуляции действия стероидных гормонов.

Генетический полиморфизм гена NR3C1. Полиморфизм генов, участвующих в реализации стрессорного ответа, по всей видимости, играет роль ключевого фактора, определяющего различия в стрессреактивности и резистентности внутри человеческой популяции [1]. В настоящее время, согласно данным Национального института здоровья США, известен 2571 полиморфизм гена NR3C1 человека по типу «замены единичного нуклеотида» (single nucleotide polymorphism, SNP, рис. 4), из которых 161 имеет частоту встречаемости минорного аллеля вы-

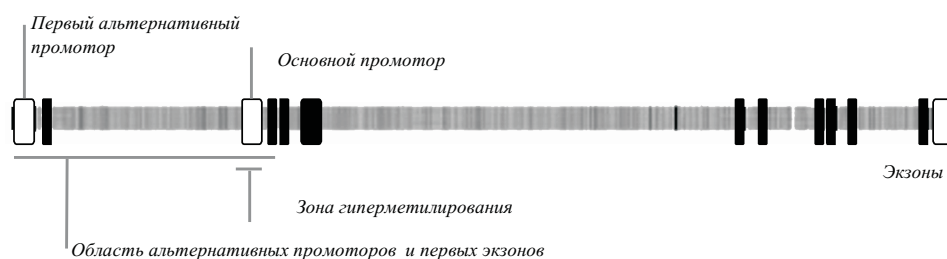


Рис. 4. Региональная плотность SNPs в различных зонах гена *NR3C1*

ше 10 % и еще 127 — выше 1 %. Среди всех SNP нами выявлены 42 миссенс-мутации, ведущие к замене той или иной аминокислоты в структуре различных изоформ рецепторов GR. Помимо SNP в литературе описана семейная мутация гена *NR3C1* с делецией четырех нуклеотидов, затрагивающая интронный и экзонный участки и ведущая к прекращению экспрессии поврежденного гена [29].

Миссенсные полиморфизмы. Известны 42 миссенсные SNP, присутствующие в каждом из четырех доменов белка (табл. 5). При этом, как видно из данных этой таблицы, наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы, затрагивающие трансактивационный и лиганд-связывающий домены. Основными видами нарушения функции рецептора при этих полиморфизмах служат:

1) замедление транслокации активированного рецептора в ядро (доказано для rs104893912, rs121909727 и rs104893908);

2) сниженная аффинность к гормону (доказано для rs121909727, rs104893908) или коактиваторам (доказано для rs104893912, rs121909727);

3) нестабильность рецептора (доказано для rs104893908);

4) снижение трансактивационной активности (доказано для rs104893912, rs121909727 и rs104893914; предполагается для rs148967394).

Среди полиморфизмов, приведенных в табл. 5, у людей клинически исследованы rs121909726, rs56149945, rs104893909, rs104893910, rs104893911, rs104893912, rs104893913, rs104893914, rs121909727. Все они являются следствиями миссенсных мутаций, нарушающих структуру белка, и каждая из них ведет к развитию генерализованных семейных форм глюкокортикоидной резистентности. В случае rs104893911 резистентность сочетается с гипокалиемией и псевдогермафродитизмом [30]. Основными симптомами глюкокортикоидной рези-

стентности выступает высокий уровень кортизола и АКТГ в плазме крови, что может быть ассоциировано с увеличением концентрации минералокортикоидных гормонов и половых стероидов [30].

Большая часть миссенсных полиморфизмов, изученных в человеческой популяции, имеет достаточно низкую частоту распространения; при этом гомозиготы по мутантным аллелям практически не встречаются, вероятно, из-за своей нежизнеспособности (табл. 5). Низкая частота гетерозигот в свою очередь указывает на существенное действие отрицательного естественного отбора по отношению к мутациям гена *NR3C1* [31], что может быть связано с его важной ролью при стрессе и в процессах адаптации.

Полиморфизмы некодирующих областей гена и другие формы немиссенсных мутаций. Большая часть SNP, встречающихся среди людей, относится к интронным последовательностям гена, непосредственно прилегающим к экзонам [31]. Помимо этого известны мутации в альтернативных экзонах, кодирующих изоформу GR- β рецептора; мутации, добавляющие дополнительные аминокислоты в существующих экзонах. Общая характеристика этих SNP дана в табл. 6.

Из всех полиморфизмов, перечисленных в табл. 6, следует особо остановиться на двух, обладающих наибольшим клиническим значением: rs6198 и rs41423247.

Полиморфизм rs6198 представляет собой замену нуклеотида А на G в позиции 3669 (экзон 9 β) [31]. Мутантный вариант ведет к изменению стабильности варианта GR- β мРНК и, следовательно, усилению его синтеза. Эта изоформа GR выполняет роль доминантного ингибитора активной альфа-формы рецептора, вызывая снижение ответа на глюкокортикоиды. Таким образом, мутантная форма гена проявляется в более низком базальном уровне артериального давления [31], а также в повышенном

Таблица 5
Известные миссенные SNPs

dbSNP ID	Замена	Позиция в белке GR-α	Домен белка	Частоты (дикий/гетеро/мутантный)	Клиническое состояние	Механизм
1	2	3	4	5	6	7
rs61759024	Pro → Ser	9	TAD	99,9/0,1/0; N = 4428	н/д	Вблизи сайта фосфорилирования Thr8
rs6190 ER22/23EK	Arg → Lys	23	TAD	90,3/9,7/0; N = 226 (европ.)	Ассоциирован с глюкокортикоидной резистентностью при болезни Крона [44]; в одной работе показана связь продукции кортизола при социальном стрессе [45], в другой – ее не выявлено [46]	
rs72481829	Asp → Asn	25	TAD	0,6/0/99,4; N = 356	н/д	н/д
rs148102613	Phe → Leu	29	TAD	100/0/0; N = 4550	н/д	н/д
rs143711342	Tyr → His	30	TAD	99,0/0,1/0; N = 4550	н/д	н/д
rs148967394	Ser → Pro	44	TAD	100/0/0; N = 4550	н/д	Примыкает к сайту фосфорилирования Ser45, в связи с чем возможно снижение транскрипционной способности рецептора
rs79138720	Val → Gly	50	TAD	Неклинический источник	н/д	н/д
rs6192	Phe → Val	65	TAD	99,2/0,8/0; N = 4450	Отсутствует влияние на базальный уровень артериального давления [31]	
rs145020010	Met → Val	98	TAD	100/0/0; N = 4222	н/д	н/д
rs72542740	Gly → Arg	99	TAD	99,8/0,2/0; N = 526	н/д	н/д
rs72481830	Asn → Ser	130	TAD	99,4/0,6; N = 360	н/д	н/д
rs141093427	Phe → Leu	156	TAD	100/0/0; N = 4548	н/д	н/д
rs186831584	Val → Ile	163	TAD	о/н	н/д	н/д
rs146524172	Asn → Ser	180	TAD	100/0/0; N = 4550	н/д	н/д
rs140309412	Asn → Ile	222	TAD	100/0/0; N = 4224	н/д	н/д
rs72542742	Ala → Thr	229	TAD	99,7/0,3/0; N = 4132	н/д	н/д
rs183372229	Leu → Phe	286	TAD	о/н	н/д	н/д
rs72542743	Ile → Val	292	TAD	Аллели: 99,8/0,2; N = 526	Вблизи сайта сумоилизации Lys419	
rs72542745	Ser → Gly	325	TAD	Аллели: 99,8/0,2; N = 526	н/д	н/д
rs72558022	Asp → His	346	TAD	94,4/5,6/0; N = 18	н/д	н/д
rs148470701	Gln → Glu	347	TAD	о/н	н/д	н/д
rs6195N363S	Asn → Ser	363	TAD	95,8/4,2/0; N = 48		
rs56149945	Asn → Ser Asn → Ile	363	TAD	95,9/4,0/0/0; N = 4550	Известен клинический случай	
rs1800445	Asn → Ser	365	TAD	о/н	н/д	н/д

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7
rs147136661	Ser → Phe	370	TAD	100/0/0; N = 4544	н/д	н/д
rs145046100	Thr → Ala	413	TAD	о/н	н/д	н/д
rs113048309	Ser → Pro	425	DBD	о/н	н/д	н/д
rs104893913	Arg → His	477	DBD	о/н	н/д	н/д
rs72542747	Thr → Ser	504	HD	о/н	н/д	н/д
rs72481843	Gly → Ala	516	HD	Единичный случай	н/д	н/д
rs33391	Asn → Lys	517	HD	Восемь случаев, в популяции не выявлен		
rs104893911	Val → Ala	571	LBD	?		Возможна патогенность
rs104893909	Ile → Asn	559	LBD	Единичный случай	н/д	н/д
rs104893908	Asp → Val	641	LBD	Единичный случай	ПГР	Сниженная аффинность к гормону, нарушенный транспорт в ядро, нестабильность рецептора [39]
rs113100205	Val → Ile	658	LBD	Одна семья	н/д	н/д
rs104893914	Gly → Ser	679	LBD	о/н	ПГР	Сниженное трансактивационное действие [47]
rs68012717	Asp → Glu	687	LBD	о/н		
rs121909727	Phe → Leu	737	LBD	Единичный случай	ОГР	Сниженная аффинность к гормону, задержка в ядерной транслокации и нарушенное взаимодействие с NCOA2 (GR-interacting protein-1 co-activator) [48]
rs104893910	Ile → Met	747	LBD	?		
rs121909726	Leu → Phe	753	LBD	о/н		
rs186936077	Asn → Asp	766	LBD	о/н		
rs104893912	Leu → Pro	773	LBD	Единичный случай	ОГР	Двукратное снижение трансактивационной способности, доминантно-негативное влияние на дикий тип рецептора, замедленный перенос в ядро, нарушенное взаимодействие с NCOA2 [49]

риске ревматоидного артрита и системной красной волчанки [32], по всей видимости, вследствие усиленного провоспалительного ответа, вызванного сниженной чувствительностью к глюкокортикоидам [31]. Помимо этого, совместно с rs10482605 SNP формирует гаплотип, связанный с увеличен-

ным риском развития большой депрессии [5]. Всего в популяции европеоидов в США частота мутантной формы составляет 19 %. SNP носит доминантный характер, что позволяет рассматривать гетерозиготы в качестве группы риска по описанным заболеваниям.

Таблица 6
Основные клинически значимые SNP в некодирующих областях гена NR3C1

dbSNP ID	Тип SNP	Частота минорного аллеля	Область мутации	Клиническое значение
rs7701443	A/G	G: 46,8 %; N = 1022	Интрон	Резистентность к кортикостероидам у детей с болезнью Крона [44]
rs9324924	G/T	T: 44,8 %; N = 978	Интрон	Данных о связи с глюкокортикоидной резистентностью не выявлено [50]
rs4912911	A/G	G: 44,8 %; N = 1000	Интрон	Рецессивный тип резистентности к кортикостероидам [44]
rs4607376	A/G	G: 43,8 %; N = 957	Интрон	Данных о связи с глюкокортикоидной резистентностью не выявлено [50]
rs6191	G/T	G: 42,3 %; N = 923	Экзон 9 β /3'-фланкирующая область	Возможная связь с литиевой резистентностью у пациентов с биполярными расстройствами [51]; связь с депрессией [51]
rs33388	A/T	A: 41,6 %; N = 908	Интрон	Возможная связь с литиевой резистентностью у пациентов с биполярными расстройствами [51]; связь с депрессией [51]; нет ассоциации с ревматоидным артритом [51]; не показано связи с депрессией у женщин в пре-менопаузе [52]
rs6198	A/G	G: 9,2 %; N = 201	Экзон 9 β /3'-фланкирующая область	См. описание в тексте
rs41423247	C/G	C: 27,7 %; N = 604	Интрон	См. описание в тексте
rs6196	A/G	G: 13,8 %; N = 302	Добавление Asp в 5-м экзоне	Резистентность к кортикостероидам у детей с болезнью Крона [44]; связь с избыточной массой тела [54]; нет взаимосвязи с ответом на психосоциальный стресс у детей; ассоциация с повышенным артериальным давлением [31]

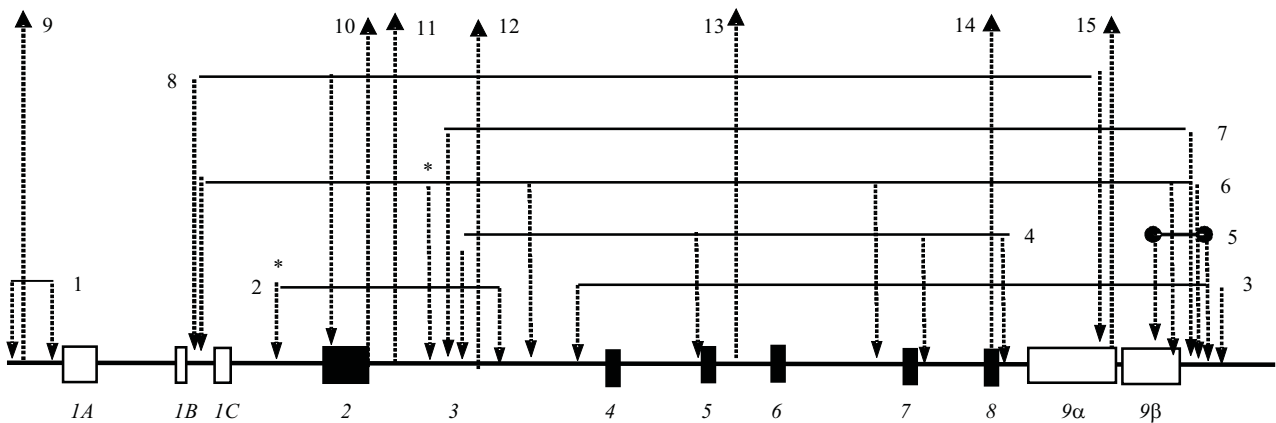


Рис. 5. Карта SNP, входящих в состав основных гаплотипов гена NR3C1 (согласно [31]). Детальное описание SNP и гаплотипов дано в табл. 7

Следующий распространенный полиморфизм rs41423247, именуемый также VcII, связан с заменой C на G в позиции 41503, соответствующей интронной зоне гена [33]. Это позволяет предположить связь мутации с механизмами альтернативного сплайсинга мРНК и измененной продукцией изоформ рецептора. Частота минорного аллеля составляет 26,4 %, что делает данный полиморфизм од-

ним из наиболее встречающихся вариантов гена NR3C1 в человеческой популяции. SNP вызывает повышенную чувствительность к глюкокортикоидным гормонам [33]. Во многих исследованиях у носителей VcII показан повышенный риск привычного невынашивания беременности [34], бронхиальной астмы [35], неблагоприятного течения ювенильного артрита [36], что может являться результа-

том сниженного уровня кортикостерона, наблюдаемого из-за повышенной чувствительности рецепторов GR и активированной петле отрицательной обратной связи регуляции активности НРА [37].

Другие формы полиморфизмов, описанные клинически. Среди всех известных полиморфизмов гена *NR3C1* особое место занимают мутации, выявленные в единичных случаях или в семьях и имеющие яркую клиническую картину. Такие мутации позволяют глубже понять функциональное значение рецептора и механизмы контроля его активности. Ниже приведена краткая характеристика двух из таких мутаций, имеющих в литературе.

В 1976 году авторами [38] описан клинический случай, в котором у пациента наблюдался высокий уровень продуцирования кортизола и АКТГ на фоне гипертензии и гипокалиемии при отсутствии иных отклонений. В изученной позднее ДНК пробанда обнаружена мутация по типу SNP, состоящая в замене аспарагина на валин в 641 позиции GR- α , соответствующей домену связывания с гормоном (rs104893908) [39]. Мутация явилась причиной снижения аффинности к кортизолу, нарушения транспорта рецептора в ядро и его общей нестабильности [39].

Примечательны три клинических случая, выявленные авторами работы [29] в составе одной датской семьи, вызванные делецией четырех нуклеотидов в донорной сплайс-зоне (при этом по два нуклеотида относятся к зонам шестого интрона и экзона). Носителями клинической патологии оказались отец и трое из пяти детей; все эти пациенты имели выраженный гиперкортицизм, обусловленный функционированием лишь половины рецепторов GR. Пробандом стала дочь с гиперандрогенизмом, вызванным компенсаторной гиперпродукцией кортикостероидных гормонов [29].

Гаплотипы гена *NR3C1* у людей. В работе [31] проведено детальное исследование гаплотипов гена *NR3C1*, состоящих из различных комбинаций отдельных SNP, распространенных среди основных расовых популяций американцев. В результате выявлены восемь основных гаплотипов, состоящих из двух и более SNP, встречающихся в ассоциациях при значениях коэффициента корреляции 0,8 и выше (рис. 5, табл. 7). Помимо этого авторы выделили

Таблица 7

Описание основных гаплотипов гена *NR3C1*, встречающихся в популяциях афроамериканцев, мексиканских и европейских американцев ([31])

Гаплотип	SNP ID	Область SNP
1	-1225	Дистальный промотор
	rs6868190	Дистальный промотор
2	rs10482616	Интрон 1С
	rs10482672	Интрон 3
3	rs852978	Интрон 3
	rs6196	Экзон 9 α (добавочная Asn)
	rs258748	3'-фланкирующая область
4	rs852979	Интрон 3
	rs6188	Интрон 4
	rs258813	Интрон 7
	rs258750	Интрон 8
5	rs6191	Экзон 9 β /3'-фланкирующая область
	rs258747	3'-фланкирующая область
6	rs10482605	Проксимальный промотор
	rs10482605	Интрон 2
	rs123324	Интрон 3
	rs10482689	Интрон 6
7	rs6198	Экзон 9 β /3'-фланкирующая область (AUUUU-последовательность)
	rs17287758	3'-фланкирующая область
8	rs4986593	Интрон 2
	rs17209237	3'-фланкирующая область
9	rs10482604	Проксимальный промотор
	rs6192	Экзон 2 (Phe \rightarrow Val)
	rs10043662	Экзон 9 α /3'-фланкирующая область
10	-921	Дистальный промотор
11	rs6195	Экзон 2 (Asn \rightarrow Ser)
12	rs41423247	Интрон 2 (BcII)
13	rs10482669	Интрон 3
14	rs10482682	Интрон 5
15	rs258751	Экзон 8 (добавочный Asp)
16	rs6193	Экзон 9 α /3'-фланкирующая область

семь дополнительных гаплотипов, включающих лишь одну SNP, которые при этом достаточно часты среди американцев или имеют существенное клиническое значение. При этом установлено, что гаплотипы №№ 2 и 3 статистически достоверно связаны с повышенными уровнями артериального давления [31].

К сожалению, на сегодняшний день нам не удалось найти других исследований гаплотипов генов *NR3C1*, обладающих достаточной репрезентативностью.

Выводы. Современная медицинская наука начинает переходить в область, объединяющую результаты генетических и молекулярно-биологических исследований с клинической практикой. Внимание ученых постепенно перемещается от изучения моногенных заболеваний, обладающих низкой распространенностью, но яркой и специфической клинической картиной, к анализу молекулярных механизмов полигенных, многофакторных болезней, встречающихся повсеместно и имеющих множество клинических вариантов и типов течения. В этом отношении особый интерес представляют рецепторы глюкокортикоидных гормонов, являющиеся одними из ключевых регуляторов иммунологических, стрессорных и адаптационных процессов.

Проведенное изучение связи молекулярной биологии и генетики рецепторов GR с развитием различных форм клинически выраженных патологических состояний и заболеваний раскрывает новые возможности для дальнейших исследований в области патофизиологии и терапии «болезней цивилизации».

M. A. Orlovsky

Allelic polymorphism of glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical implications

O. O. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine
Akademika Bogomoltsa Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01004

Summary

Polymorphism of stress-related genes is a key factor determining difference in the stress reactivity and resistance among humans. Glucocorticoid receptors are important actors of stress responses. This review is focused on the molecular biology and clinical implications of glucocorticoid receptor gene polymorphism.

Keywords: glucocorticoid receptors, allelic polymorphism, SNP, NR3C1, GR, stress-induced pathology.

M. O. Орловський

Алельний поліморфізм рецептора глюкокортикоїдних гормонів NR3C1 (GR): від молекулярної біології до клініки

Резюме

Поліморфізм генів, які беруть участь у реалізації стресорної відповіді, є одним із ключових факторів, що визначають розбіжності в стрес-реактивності і резистентності в людській популяції. Серед генів – регуляторів стресу у першу чергу варто відзначити гени рецепторів глюкокортикоїдів. В огляді надано детальну характеристику молекулярної біології даних генів, на підставі чого зроблено аналіз можливого зв'язку найрозповсюдженіших варіантів SNP з альтерацією стресорних реакцій та розвитком клінічної патології.

Ключові слова: глюкокортикоїдні рецептори, алельний поліморфізм, SNP, NR3C1, GR, захворювання адаптації.

REFERENCES

1. Bronnegard M., Stierna P., Marcus C. Glucocorticoid resistant syndromes – molecular basis and clinical presentations // J. Neuroendocrinol.–1996.–**8**, N 6.–P. 405–415.
2. Bray P. J., Cotton R. G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*): pathological and *in vitro* mutations and polymorphisms // Hum. Mutat.–2003.–**21**, N 6.–P. 557–568.
3. Cao-Lei L., Leija S. C., Kumsta R., Wust S., Meyer J., Turner J. D., Muller C. P. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions // Hum. Genet.–2011.–**129**, N 5.–P. 533–543.
4. Turner J. D., Alt S. R., Cao L., Vernocchi S., Trifonova S., Battello N., Muller C. P. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpG islands, epigenetics and more // Biochem. Pharmacol.–2010.–**80**, N 12.–P. 1860–1868.
5. Kumsta R., Moser D., Streit F., Koper J. W., Meyer J., Wust S. Characterization of a glucocorticoid receptor gene (*GR, NR3C1*) promoter polymorphism reveals functionality and extends a haplotype with putative clinical relevance // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.–2009.–**150B**, N 4.–P. 476–482.
6. Lu N. Z., Cidlowski J. A. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes // Mol. Cell.–2005.–**18**, N 3.–P. 331–342.
7. Touriol C., Bornes S., Bonnal S., Audigier S., Prats H., Prats A. C., Vagner S. Generation of protein isoform diversity by alternative initiation of translation at non-AUG codons // Biol. Cell.–2003.–**95**, N 3–4.–P. 169–178.
8. de Kloet E. R., Vreugdenhil E., Oitzl M. S., Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // Endocr. Rev.–1998.–**19**, N 3.–P. 269–301.
9. Oakley R. H., Sar M., Cidlowski J. A. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function // J. Biol. Chem.–1996.–**271**, N 16.–P. 9550–9559.
10. Strickland I., Kisich K., Hauk P. J., Vottero A., Chrousos G. P., Klemm D. J., Leung D. Y. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids // J. Exp. Med.–2001.–**193**, N 5.–P. 585–593.

11. Otto C., Reichardt H. M., Schutz G. Absence of glucocorticoid receptor-beta in mice // *J. Biol. Chem.*—1997.—**272**, N 42.—P. 26665–26668.
12. Rivers C., Levy A., Hancock J., Lightman S., Norman M. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1999.—**84**, N 11.—P. 4283–4286.
13. Ray D. W., Davis J. R., White A., Clark A. J. Glucocorticoid receptor structure and function in glucocorticoid-resistant small cell lung carcinoma cells // *Cancer Res.*—1996.—**56**, N 14.—P. 3276–3280.
14. Conway-Campbell B. L., McKenna M. A., Wiles C. C., Atkinson H. C., de Kloet E. R., Lightman S. L. Proteasome-dependent down-regulation of activated nuclear hippocampal glucocorticoid receptors determines dynamic responses to corticosterone // *Endocrinology.*—2007.—**148**, N 11.—P. 5470–5477.
15. Meijer O. C. Coregulator proteins and corticosteroid action in the brain // *J. Neuroendocrinol.*—2002.—**14**, N 6.—P. 499–505.
16. Bledsoe R. K., Montana V. G., Stanley T. B., Delves C. J., Apolito C. J., McKee D. D., Consler T. G., Parks D. J., Stewart E. L., Willson T. M., Lambert M. H., Moore J. T., Pearce K. H., Xu H. E. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition // *Cell.*—2002.—**110**, N 1.—P. 93–105.
17. Lightman S. L., Conway-Campbell B. L. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration // *Nat. Rev. Neurosci.*—2010.—**11**, N 10.—P. 710–718.
18. Meijer O. C., de Lange E. C., Breimer D. D., de Boer A. G., Workel J. O., de Kloet E. R. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1A* P-glycoprotein knockout mice // *Endocrinology.*—1998.—**139**, N 4.—P. 1789–1793.
19. Kitchener P., Di Blasi F., Borrelli E., Piazza P. V. Differences between brain structures in nuclear translocation and DNA binding of the glucocorticoid receptor during stress and the circadian cycle // *Eur. J. Neurosci.*—2004.—**19**, N 7.—P. 1837–1846.
20. Bodwell J. E., Hu J. M., Orti E., Munck A. Hormone-induced hyperphosphorylation of specific phosphorylated sites in the mouse glucocorticoid receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*—1995.—**52**, N 2.—P. 135–140.
21. Krstic M. D., Rogatsky I., Yamamoto K. R., Garabedian M. J. Mitogen-activated and cyclin-dependent protein kinases selectively and differentially modulate transcriptional enhancement by the glucocorticoid receptor // *Mol. Cell. Biol.*—1997.—**17**, N 7.—P. 3947–3954.
22. Wang Z., Frederick J., Garabedian M. J. Deciphering the phosphorylation «code» of the glucocorticoid receptor *in vivo* // *J. Biol. Chem.*—2002.—**277**, N 29.—P. 26573–26580.
23. Itoh M., Adachi M., Yasui H., Takekawa M., Tanaka H., Imai K. Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by c-Jun N-terminal kinase-mediated phosphorylation // *Mol. Endocrinol.*—2002.—**16**, N 10.—P. 2382–2392.
24. Tian S., Poukka H., Palvimo J. J., Janne O. A. Small ubiquitin-related modifier-1 (SUMO-1) modification of the glucocorticoid receptor // *Biochem. J.*—2002.—**367**, Pt 3.—P. 907–911.
25. Meijnsing S. H., Pufall M. A., So A. Y., Bates D. L., Chen L., Yamamoto K. R. DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity // *Science.*—2009.—**324**, N 5925.—P. 407–410.
26. Wang X., DeFranco D. B. Alternative effects of the ubiquitin-proteasome pathway on glucocorticoid receptor down-regulation and transactivation are mediated by CHIP, an E3 ligase // *Mol. Endocrinol.*—2005.—**19**, N 6.—P. 1474–1482.
27. Wallace A. D., Cidlowski J. A. Proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restricts transcriptional signaling by glucocorticoids // *J. Biol. Chem.*—2001.—**276**, N 46.—P. 42714–42721.
28. Kinyamu H. K., Archer T. K. Estrogen receptor-dependent proteasomal degradation of the glucocorticoid receptor is coupled to an increase in mdm2 protein expression // *Mol. Cell. Biol.*—2003.—**23**, N 16.—P. 5867–5881.
29. Karl M., Lamberts S. W., Detera-Wadleigh S. D., Encio I. J., Stratakis C. A., Hurley D. M., Accili D., Chrousos G. P. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1993.—**76**, N 3.—P. 683–689.
30. Mendonca B. B., Leite M. V., de Castro M., Kino T., Elias L. L., Bachega T. A., Arnhold I. J., Chrousos G. P., Latronico A. C. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the *GR* gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—2002.—**87**, N 4.—P. 1805–1809.
31. Chung C. C., Shimmin L., Natarajan S., Hanis C. L., Boerwinkle E., Hixson J. E. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3' untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—2009.—**94**, N 1.—P. 268–276.
32. DeRijk R. H., Schaaf M. J., Turner G., Datson N. A., Vreugdenhil E., Cidlowski J., de Kloet E. R., Emery P., Sternberg E. M., Detera-Wadleigh S. D. A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*—2001.—**28**, N 11.—P. 2383–2388.
33. van Rossum E. F., van den Akker E. L. Glucocorticoid resistance // *Endocr. Dev.*—2011.—**20**.—P. 127–136.
34. Hanna C. W., Bretherick K. L., Liu C. C., Stephenson M. D., Robinson W. P. Genetic variation within the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.*—2010.—**25**, N 10.—P. 2664–2671.
35. Pietras T., Panek M., Tworek D., Oszejka K., Wujcik R., Gorski P., Kuna P., Szymraj J. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene *h-GR/NR3C1* promoter in patients with bronchial asthma: pilot study // *Mol. Biol. Rep.*—2011.—**38**, N 6.—P. 3953–3958.
36. Kostik M. M., Klyushina A. A., Moskalenko M. V., Scheplyagina L. A., Larionova V. I. Glucocorticoid receptor gene polymorphism and juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr. Rheumatol. Online J.*—2011.—**9**, N 1.—P. 2.
37. van Oosten M. J., Dolhain R. J., Koper J. W., van Rossum E. F., Emonts M., Han K. H., Wouters J. M., Hazes J. M., Lamberts S. W., Feelders R. A. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.*—2010.—**12**, N 4.—R159.
38. Vingerhoeds A. C., Thijssen J. H., Schwarz F. Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1976.—**43**, N 5.—P. 1128–1133.
39. Hurley D. M., Accili D., Stratakis C. A., Karl M., Vamvakopoulos N., Rorer E., Constantine K., Taylor S. I., Chrousos G. P. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance // *J. Clin. Invest.*—1991.—**87**, N 2.—P. 680–686.
40. Krett N. L., Pillay S., Moalli P. A., Greipp P. R., Rosen S. T. A variant glucocorticoid receptor messenger RNA is expressed in multiple myeloma patients // *Cancer Res.*—1995.—**55**, N 13.—P. 2727–2729.
41. de Lange P., Segeren C. M., Koper J. W., Wiemer E., Sonneveld P., Brinkmann A. O., White A., Brogan I. J., de Jong F. H., Lamberts S. W. Expression in hematological malignancies of a gluco-

- corticoid receptor splice variant that augments glucocorticoid receptor-mediated effects in transfected cells // *Cancer Res.*—2001.—**61**, N 10.—P. 3937–3941.
42. Bodwell J. E., Orti E., Coull J. M., Pappin D. J., Smith L. I., Swift F. Identification of phosphorylated sites in the mouse glucocorticoid receptor // *J. Biol. Chem.*—1991.—**266**, N 12.—P. 7549–7555.
 43. Giffin W., Kwast-Welfeld J., Rodda D. J., Prefontaine G. G., Traykova-Andonova M., Zhang Y., Weigel N. L., Lefebvre Y. A., Hache R. J. Sequence-specific DNA binding and transcription factor phosphorylation by Ku Autoantigen/DNA-dependent protein kinase. Phosphorylation of Ser-527 of the rat glucocorticoid receptor // *J. Biol. Chem.*—1997.—**272**, N 9.—P. 5647–5658.
 44. Krupoves A., Mack D., Deslandres C., Seidman E., Amre D. K. Variation in the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease // *Pharmacogenet. Genomics.*—2011.—**21**, N 8.—P. 454–460.
 45. van West D., Del-Favero J., Deboutte D., Van Broeckhoven C., Claes S. Associations between common arginine vasopressin 1b receptor and glucocorticoid receptor gene variants and HPA axis responses to psychosocial stress in a child psychiatric population // *Psychiatry Res.*—2010.—**179**, N 1.—P. 64–68.
 46. Bouma E. M., Riese H., Nolte I. M., Oosterom E., Verhulst F. C., Ormel J., Oldehinkel A. J. No associations between single nucleotide polymorphisms in corticoid receptor genes and heart rate and cortisol responses to a standardized social stress test in adolescents: the TRAILS study // *Behav. Genet.*—2011.—**41**, N 2.—P. 253–261.
 47. Ruiz M., Lind U., Gafvels M., Eggertsen G., Carlstedt-Duke J., Nilsson L., Holtmann M., Stierma P., Wikstrom A. C., Werner S. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*—2001.—**55**, N 3.—P. 363–371.
 48. Charmandari E., Kino T., Ichijo T., Jubiz W., Mejia L., Zachman K., Chrousos G. P. A novel point mutation in helix 11 of the ligand-binding domain of the human glucocorticoid receptor gene causing generalized glucocorticoid resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—2007.—**92**, N 10.—P. 3986–3990.
 49. Charmandari E., Raji A., Kino T., Ichijo T., Tiulpakov A., Zachman K., Chrousos G. P. A novel point mutation in the ligand-binding domain (LBD) of the human glucocorticoid receptor (hGR) causing generalized glucocorticoid resistance: the importance of the C terminus of hGR LBD in conferring transactivational activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—2005.—**90**, N 6.—P. 3696–3705.
 50. Fingert J. H., Alward W. L., Wang K., Yorio T., Clark A. F. Assessment of SNPs associated with the human glucocorticoid receptor in primary open-angle glaucoma and steroid responders // *Mol. Vis.*—2010.—**16**.—P. 596–601.
 51. Szczepankiewicz A., Leszczynska-Rodziewicz A., Pawlak J., Rajewska-Rager A., Dmitrzak-Weglarz M., Wilkosc M., Skibinska M., Hauser J. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder // *J. Affect. Disord.*—2011.—**134**, N 1–3.—P. 138–144.
 52. Chatzikyriakidou A., Georgiou I., Voulgari P. V., Georgiadis A. N., Argyriou E. S., Drosos A. A. Glucocorticoid receptor variants may predispose to rheumatoid arthritis susceptibility // *Scand. J. Rheumatol.*—2009.—**38**, N 1.—P. 1–5.
 53. Krishnamurthy P., Romagni P., Torvik S., Gold P. W., Charney D. S., Detera-Wadleigh S., Cizza G.; P. O. W. E. R. (Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression) Study Group. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression // *Horm. Metab. Res.*—2008.—**40**, N 3.—P. 194–198.
 54. Moons T., Claes S., Martens G. J., Peuskens J., Van Loo K. M., Van Schijndel J. E., De Hert M., van Winkel R. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs // *Schizophr. Res.*—2011.—**125**, N 2–3.—P. 187–193.

Received 09.07.12