

# Наследственная моторно-сенсорная нейропатия IX типа

ШАРКОВА И.В., ДАДАЛИ Е.Л., ПОЛЯКОВ А.В., БАРЫШНИКОВА Н.В.

Российский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Москва 117869, ул. Островитянова, 1, тел. (095) 433-71-40

*Представлен обзор литературных данных, посвященных изучению этиопатогенеза и особенностей клинических проявлений аллельных вариантов наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) IX типа, обусловленных мутациями в гене GJB1.*

*Высказывается предположение, что изучение взаимосвязи характера мутационного повреждения гена и особенностей клинической картины заболевания позволит составить представление о патофизиологической карте Cx32, прогнозировать тяжесть течения заболевания, а также оптимизировать проведение медико-генетического консультированияотягощенных семей.*

НМСН — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний периферических нервов, характеризующихся симптомами прогрессирующей полинейропатии с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей [1,3,16,30,46]. Около 70% всех случаев НМСН наследуется по аутосомно-доминантному типу, 20% — сцепленно с хромосомой X и только для 10% случаев характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Не менее 90% от всех X-сцепленных НМСН приходится на долю НМСН IX, наследуемой X-сцепленно доминантно [2, 4, 37].

Впервые семью с невралгической амиотрофией с X-сцепленным доминантным типом наследования описал Herringham в 1889 г. [31]. Клинические характеристики НМСН IX в настоящее время достаточно хорошо изучены [2,4]. Заболевание манифестирует в возрастном интервале от 10 до 35 лет с появления слабости и атрофии мышц дистальных отделов нижних конечностей, приводящей к появлению степажной походки. По мере прогрессирования заболевания отмечаются вовлечение в процесс межкостных мышц кистей и возникновение деформации стоп по типу «конской», «полой» или эквиноварусной, а кистей — по типу «обезьяньей лапы» или «когистой лапы». Характерными признаками болезни являются расстройства всех видов чувствительности в области пораженных мышц, а также сухожильная гипо- или арефлексия. Частым клиническим проявлением заболевания бывает тремор пальцев вытянутых рук и фасцикуляции мышц, которые расцениваются рядом авторов [2,4] как следствие заинтересованности мотонейронов спинного мозга. У 80% больных выявляются признаки сенситивно-мозжечковой атаксии.

Показано различие клинических проявлений у больных мужского и женского пола. Клинические проявления заболевания у гетерозиготных женщин появляются позже, значительно менее выражены и могут выявляться только при тщательном клиническом обследовании. Показано, что пенетрантность гена заболевания у женщин составляет около 50%, а наиболее

типичными симптомами НМСН IX типа у больных женского пола являются тремор пальцев вытянутых рук, снижение коленных и ахилловых рефлексов и нерезко выраженные расстройства чувствительности [2, 4, 46]. Характерными электронейромиографическими признаками НМСН IX типа является умеренное снижение скоростей проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам всех периферических нервов и амплитуды М-ответов, наряду с увеличением дистальных латентных периодов и длительности М-ответов [4, 10, 20]. Так же, как и клинические признаки, электронейромиографические параметры у больных женского пола менее выражены по сравнению с таковыми у больных мужчин. Так, показатели СПИ по срединному нерву у женщин варьируют от 30 до 54 м/с, в то время как у мужчин этот показатель находится в пределах 22—40 м/с [45].

Ген, мутации в котором приводят к развитию НМСН IX типа, локализован в области хромосомы Xq 13.1. Сцепление заболевания с ДНК-маркерами этого хромосомного региона впервые обнаружили Gal с соавторами в 1993 г. [26], в этом же году Bergoffen с соавторами [9] была проведена идентификация гена, обозначенного как GJB1 (gap junction B1 type). Показано, что ген GJB1 состоит из двух экзонов, один из которых кодирует белок коннексин с молекулярной массой 32 кДа. Коннексин 32 (Cx32) состоит из 283 аминокислотных остатков и относится к семейству широко экспрессирующихся белков, основная функция которых заключается в формировании щелевых соединений между соседними клетками (gap junction), обеспечивающих прямые межклеточные контакты [12, 25]. В нервной системе этот белок локализован в некомпактном миелине перехватов Ранвье и насечках Шмидта—Лантерма периферических нервов, а также олигодендроцитах центральной нервной системы [47]. На сегодняшний день НМСН IX типа является единственным заболеванием из группы каналопатий, в основе развития которого лежит нарушение функционирования ионных каналов глии.

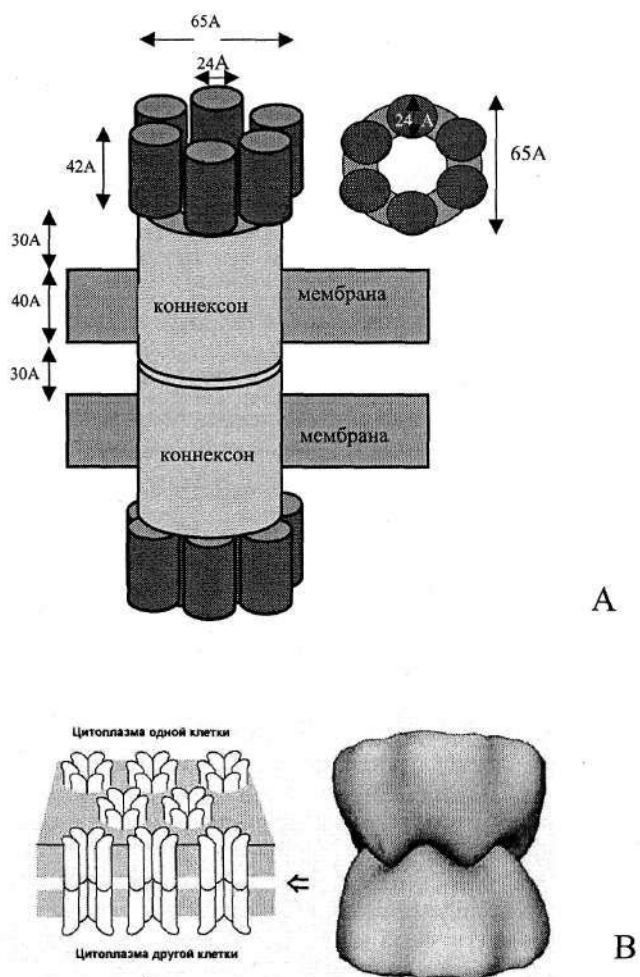


Рис. 1. Схематическое изображение (А) коннексонов и (В) щелевого соединения миелиновой оболочки

Сложный процесс формирования щелевого соединения в мембране шванновских клеток окончательно не изучен. На основании биохимического структурного анализа показано, что первым шагом в обеспечении функции передачи импульса является нековалентная олигомеризация шести коннексиновых мономеров в гексамерную структуру полуканала, обозначаемую как коннексон [14, 21, 29]. Процесс олигомеризации Сх32 носит многоступенчатый характер. Предполагается, что он начинается в эндоплазматическом ретикулуме или в аппарате Гольджи, откуда коннексоны транспортируются в клеточную мембрану с последующим формированием полуканала щелевого соединения [23, 35, 36]. При этом два коннексона внедряются в прилежащие плазматические мембраны шванновских клеток и образуют пластинчатые структуры (gap junction plaque formations), являющиеся частью прямого глиального внутриклеточного канала между соседними слоями миелина [27, 29]. Чтобы сформировать герметичное соединение во внеклеточном пространстве, 6 выступов одного коннексона должны попасть в 6 впадин другого коннексона. Эта модель ключа и замка нуждается в 30°-ной ротации противополож-

но расположенных коннексонов. Структура коннексона и щелевого соединения схематически представлены на рис. 1.

Основными функциями такого глиального канала являются контакты между соседними шванновскими клетками, обеспечивающие сальтаторный характер проведения возбуждения по периферическому нерву, а также мембранный транспорт ионов и соединений с молекулярной массой до 1 кДа. [5, 8, 28, 49]. Нормальное функционирование щелевого соединения обеспечивает максимальную скорость и синхронность электрических импульсов, формируя радиальные пути диффузии, значительно укорачивающие спирализованные цитоплазматические пути от перинуклеарной к периаксональной цитоплазме и увеличивающие скорость диффузии молекул, необходимых для поддержания метаболизма внутренних слоев миелиновой оболочки и аксона [14] и передачи электрического импульса. Предполагается, что щелевое соединение участвует в транспорте ионов натрия, играющих ключевую роль в обеспечении активности нейрона в трансмиелиновом пространстве, а также больших молекул, подобных вторичным мессенджерам. Большинство коннексиновых каналов обладает чувствительной к электрическому напряжению пропускной способностью (voltage-sensitive gate), они закрываются, когда между клетками обнаруживаются различия в напряжении. Особенностью функционирования щелевого соединения в миелиновой оболочке является высокая скорость обмена Сх32. Показано, что от начала его функционирования до полного распада проходит от 1,5 до 5 часов [24]. Дегградация Сх32 осуществляется во внутриклеточных органеллах (протеосомах и лизосомах) [23, 32]. Многоступенчатый процесс обмена Сх32 (по Falk M.M., 1997) схематически представлен на рис. 2.

Белок Сх32 имеет доменную структуру и содержит 4 трансмембранных домена (M1—M4), одну цитоплазматическую (CL) и две экстрацеллюлярные (E1 и E2) петли, а также N- и C-концы, обращенные в цитоплазму (рис. 3). Особенности расположения различных участков белка относительно клеточной мембраны позволяют предположить существование различий в их функциональной значимости и патофункциональных нарушениях, возникающих при изменении их аминокислотной последовательности. Предполагается, что различные аминокислотные замены в различных участках белковой молекулы могут изменять структуру щелевого соединения, его активность и/или метаболическую стабильность в результате нарушения внутриклеточного транспорта и олигомеризации коннексина, а также процессов встраивания коннексона в мембрану шванновской клетки [15, 19, 24].

К настоящему времени идентифицировано 264 мутации в гене GJB1 и их поиск продолжается [34, 38, 39, 48]. Причем, 231 из выявленных мутаций сочеталась с фенотипом НМСН IX, девять были расценены как полиморфизмы, а в 24 случаях фенотип больных был не известен. Большинство мута-

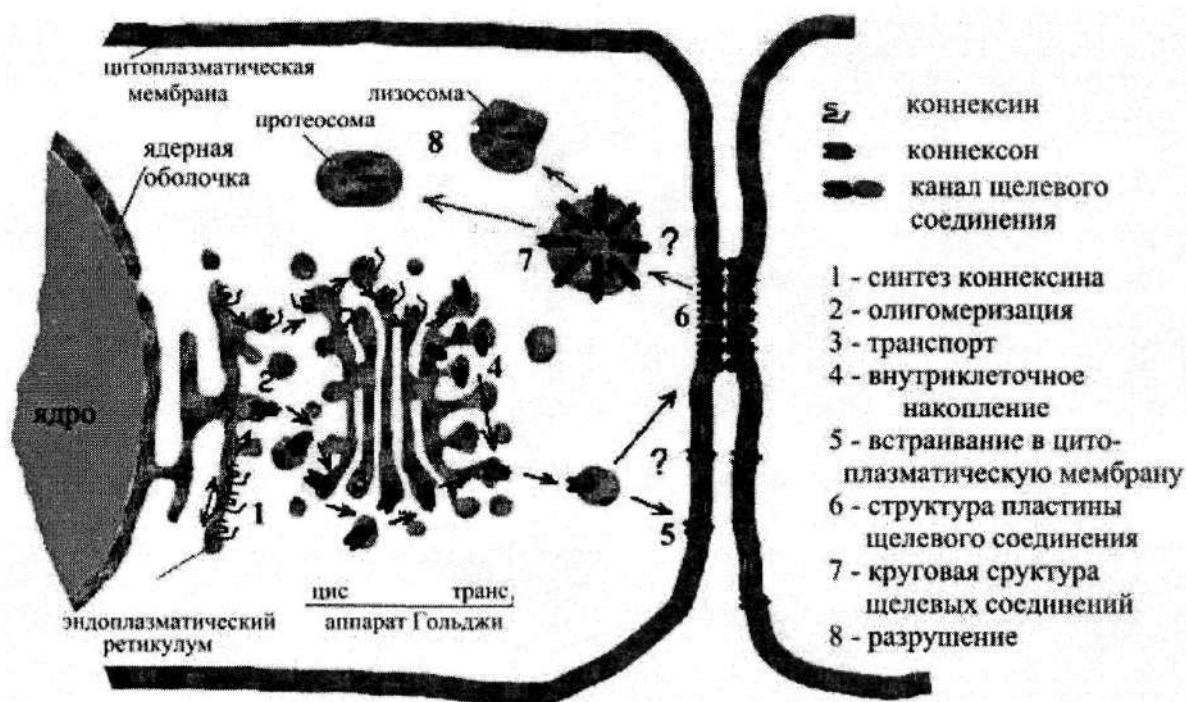


Рис. 2. Многоступенчатый процесс обмена Cx32

ций в гене Cx32 (84%) — точковые и представляют собой однонуклеотидные замены, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в полипептидной цепи [22,33,48]. Наиболее часто встречаются миссенс-мутации, которые обнаружены в 76,6% семей. На долю нонсенс-мутаций приходится 7,4% всех идентифицированных мутаций в гене GJB1. В 9,9% случаев обнаружены делеции и инсерции, не кратные 3 нуклеотидам, приводящие к сдвигу рамки считывания, в 4,3% выявлены делеции и инсерции, не изменяющие рамку считывания при транскрипции гена. В четырех семьях (1,5% случаев) с сегрегацией НМСН IX типа обнаружены комплексные перестройки в гене GJB1.

В последние годы значительный интерес исследователей привлекает изучение особенностей полиморфизма клинических проявлений аллельных вариантов НМСН IX типа [6, 33, 39]. Это касается как исследования внутри- и межсемейного полиморфизма, так и особенностей течения заболевания у больных с различными типами мутаций в гене GJB1. Показано, что клинические проявления НМСН IX типа выражены менее резко при миссенс-мутациях, чем при нонсенс-мутациях, характеризующихся образованием терминирующего кодона (стоп-кодона) и делециях, приводящих к сдвигу рамки считывания [10]. Наряду с этим Bruzzon R. с соавторами [13] показано, что полная делеция гена GJB1 не приводит к значительному утяжелению клинических проявлений заболевания. Выявлено также существование различий СПИ по срединному нерву в зависимости от типа мутаций в гене GJB1. При большинстве миссенс-мутаций обнаружены наиболее высокие показатели СПИ по сре-

динному нерву, причем при одной из них — V184I — этот показатель превышал 40 м/с. В противоположность этому, при большинстве нонсенс-мутаций и делеций выявляется значительное снижение СПИ по срединному нерву от 10 до 37 м/с [45, 46].

Кроме того, при проведении клинико-генетических сопоставлений и экспериментальных исследований показано, что различные точковые мутации в гене GJB1 могут обуславливать различия в тяжести клинических проявлений НМСН IX типа, что связано с особенностями патогенетических механизмов заболевания при изменении аминокислотной последовательности различных белковых доменов. Мутации в некодирующих участках гена (промоторной области и 5'-нетранслируемой области), а также точковые мутации в 1-м и 2-м трансмембранных доменах, приводят к возникновению умеренно выраженных клинических проявлений заболевания [33, 36]. При наличии этих мутаций белок обнаруживается на цитоплазматической мембране шванновской клетки и в небольших количествах в цитоплазме.

При миссенс-мутациях в гене GJB1, нарушающих функционирование интрацеллюлярной петли также отмечают незначительную выраженность клинических проявлений и медленный темп прогрессирования заболевания, что объясняется толерантностью белка к аминокислотным заменам в этом участке полипептидной цепи [17]. Проведение экспериментальных исследований с использованием ооцитов *Xenopus* показало, что наличие даже протяженных делеций в области интрацеллюлярной петли, хотя и сопровождается изменением процессов олигомеризации Cx32 и изменением

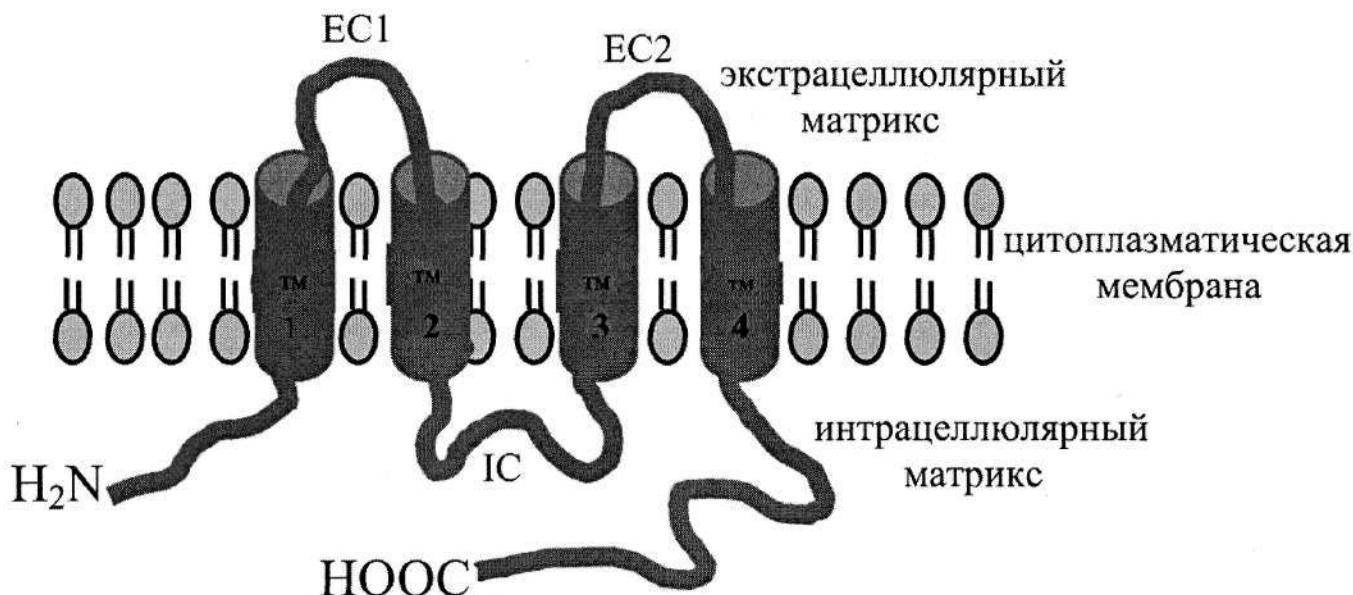


Рис. 3. Схематическое изображение расположения различных доменов Sx32 на мембране шванновской клетке: EC1 и EC2 - экстрацеллюлярные домены 1 и 2; IC - интрацеллюлярная петля; TM 1, TM 2, TM 3, TM 4 - трансмембранные домены

электрофизиологических характеристик ионного канала [11, 41], однако не нарушает формирование щелевого соединения на плазматической мембране шванновских клеток [49, 50]. Не резко выраженные изменения электрофизиологических характеристик щелевого соединения обнаружены также при ряде других мутаций, локализованных в различных доменах Sx32, таких, как S26L, DON, P87A, L56F, E102G, R202Stop. Показано, что существование этих мутаций не сопровождается нарушением процессов олигомеризации Sx32 и его локализации на клеточной мембране [36].

С другой стороны, выявлены некоторые участки белка, нарушение структуры которых приводит к выраженным нарушениям функции щелевого соединения и увеличения тяжести клинических проявлений. Так, при мутациях, изменяющих структуру N-конца молекулы Sx32, играющего важную роль в координации его транспорта и внедрения в эндоплазматический ретикулум [23], наблюдается выраженный фенотип заболевания. Наибольшая тяжесть клинических проявлений описана при наличии миссенс-мутаций W3S и G12S. Показано, что 3-ий аминокислотный остаток является критическим регионом N-конца Sx32, так как он расположен в одном из двух идентифицированных кальмодулинсвязывающих участков белка. Показано, что наличие мутации W3S приводит к снижению кальмодулинсвязывающей активности Sx32, посредством которой обеспечиваются его нормальная олигомеризация, а также внутри- и межклеточный обмен кальция. Этот участок полипептидной цепи является высококонсервативным во всех типах коннекси-

нов, и ему отводится важная роль в обеспечении правильной ориентации коннексона на цитоплазматической мембране и в области щелевого соединения [11,36]. Наряду с этим, наличие другой мутации в этом регионе — G12S — не изменяет нормальную олигомеризацию коннексонов, но нарушает транспорт коннексина в аппарат Гольджи [36].

Другими критическими регионами, имеющими существенное значение в функционировании канала, являются некоторые аминокислоты C-концевого участка белка, обращенного в цитоплазму. Даже миссенс-мутации в этом регионе, включающем второй кальмодулинсвязывающий участок белка, приводят к возникновению выраженных клинических проявлений заболевания [23,36]. В экспериментах показано, что наличие мутаций E208K, Y211Stop, R215W, R215Q, R215Stop приводит к выраженному изменению транспорта Sx32 и нарушению формирования щелевого соединения. По мнению некоторых авторов, для нормального формирования щелевого соединения белок должен содержать не менее 215 аминокислотных остатков [33, 36].

Таким образом, проведенный сравнительный анализ данных некоторых исследований свидетельствует о наличии различных патогенетических механизмов, реализованных посредством возникновения мутаций в различных участках гена GJB1.

В зависимости от характера нарушения функций Sx32 все мутации в гене GJB1 условно делят на три группы [12]:

1) мутации, приводящие к потере функции экспрессируемого геном продукта (loss-of-function). Такой эффект обнаруживается при большинстве мута-

ций, возникающих в транскрибируемых и регуляторных участках гена **GJB1** и приводящих к изменению процессов транскрипции или трансляции. Следствием этих мутаций является нарушение процессов олигомеризации коннексинов и формирования коннексона;

2) мутации, приводящие к появлению новой функции белкового продукта гена (gain-of-function). Такое изменение структуры белка приводит к нарушению его функций, увеличивая время открытия канала. Этот эффект выявлен, например, при мутации S85C, наличие которой приводит к увеличению времени открытия коннексинового канала и усиленному внутриклеточному току ионов кальция. При этом нормальный процесс проведения электрического импульса в миелиновой оболочке периферического нерва не нарушается;

3) мутации, вызывающие доминантно-негативный эффект (dominant negative effect), заключающийся в том, что белковый продукт мутантного аллеля гена ингибирует функции белковых продуктов других генов [42]. Наличие доминантного негативного эффекта показано при наличии ряда мутаций: R142W, C164T, R142G и C168Y, - и связано с наличием конкурентных взаимодействий аномального Cx32 с другими коннексинами, экспрессирующимися в миелиновой оболочке периферических нервов и принимающими участие в формировании щелевого соединения.

В результате доминантного негативного эффекта некоторые точковые мутации в гене **GJB1** приводят к наличию клинических симптомов поражения не только периферической, но и центральной нервной системы у больных с НМСН IX типа [7,40]. Наиболее часто отмечается поражение 2- и 8-й пар черепно-мозговых нервов, что проявляется наличием атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости соответственно. У части больных при отсутствии клинических симптомов поражения центральной нервной системы выявляются изменения слуховых и зрительных вызванных стволовых потенциалов, а также структуры белого вещества головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии. Возникновение нейросенсорной тугоухости и изменение вызванных слуховых потенциалов наиболее часто обнаруживается при двух миссенс-мутациях: R142G и C168Y, — и объясняется угнетением экспрессии другого белка коннексинового семейства — Cx26, нарушение функции которого приводит к возникновению наиболее распространенного генетического варианта наследственной нейросенсорной тугоухости. При другой миссенс-мутации — C164T — описано возникновение транзиторной энцефалопатии, характеризующейся появлением эпизодов диффузной мышечной слабости, дизартрии и дисфагии после физической работы в условиях гипоксии [43]. Длительность таких эпизодов составляет от нескольких часов до трех суток.

Предполагается существование еще одного аллельного варианта НМСН IX, который был описан в 1985 г. Cowchock [18]. Ген болезни Ковчок картировал Priest с соавторами в 1995 г. на хромосоме Xq24-q26 [44].

Предполагается, что это заболевание относится к группе протяженных генных синдромов (contiguous gene syndrome). Первые признаки болезни появляются достаточно рано — с периода новорожденности до 5 лет. Особенностью его клинических проявлений является сочетание выраженной полинейропатии с атрофией зрительных нервов, глухотой и, в ряде случаев, с умственной отсталостью.

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют в пользу того, что различные мутации в гене **GJB1** могут обуславливать особенности формирования патогенетических механизмов НМСН IX типа и приводить к различиям в характере и тяжести клинических проявлений заболевания. Это обусловлено различной значимостью отдельных доменов белка в обеспечении транспорта, олигомеризации и локализации белка на клеточной мембране. Выявление особенностей клинических проявлений НМСН IX типа, а также анализ данных экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов нарушения функционирования щелевого соединения при различных мутациях в гене **GJB1**, позволит составить представление о патофункциональной карте Cx32, прогнозировать тяжесть течения заболевания, а также оптимизировать проведение медико-генетического консультированияотягощенных семей.

#### Список литературы

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А., Дунаевская Г.Н. и др. О клинической систематике и диагностике полинейропатий // Ж. невропат. и псих. — 1983. — №3. — С. 1—9.
2. Дада-ли Е. Л. Наследственные нервно-мышечные заболевания: диагностика и медико-генетическое консультирование. : Автореф. дисс. на соискание уч. степени д. м.н. — М., 1999. — 35 с.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Вельтишева Ю.Е., Темина П.А. — М.: Медицина, 1998 г.
4. Федотов В.П. Клинико-генетический анализ наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Воронежской области.: Автореф. дисс. на соискание уч. степени к.м.н. — Воронеж., 2002. — 24 с.
5. Ahmad S., Diez J.A., George C.H., Evans W.H. Synthesis and assembly of connexins in vitro into homomeric and heteromeric functional gap junction hemichannels // Biochem. J. — 1999. — Vol. 339. — P. 247- 253.
6. Ainsworth P. J., Bolton C F., Murphy, B. C et al.: Genotype/phenotype correlation in affected individuals of a family with a deletion of the entire coding sequence of the connexin 32 gene // Hum. Genet. - 1998. - Vol. 103. - P. 242- 244.
7. Bahr M., Andres, F., Timmerman, V.E. et al.: Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an asn 205-to-ser mutation in the connexin 32 gene // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 1999. - Vol 66. — P. 202-206.
8. Balice-Gordon, R.J., Bone, L.J., Scherer, S.S. Functional gap junctions in the Schwann cell myelin sheath // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 142. - P. 1095- 1104.
9. Bergoffen J., Scherer S.S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Science. — 1993. — Vol.262. - P.2039- 2042.
10. Birouk, N., LeGuern E., Maisonobe T. et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study // Neurology. - 1998. - Vol. 50. - P. 1074- 1082.
11. Boitano S., Dirksen E.R., Evans W. H. Sequence specific antibodies to connexins block intercellular calcium signaling through gap junctions // Cell Calcium. - 1998. - Vol. 23. - P.1- 9.
12. Bone JI, Deschenes SM, Balice-Gordon R.J. et al Connexin32 and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Neurobiol Dis. — 1997. - Vol. 4. - P. 221- 230.
13. Bruzzone R., White T.W., Scherer S.S. et al. Null mutations of connexin32 in patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Neuron. - 1994. - Vol. 13, №5. - P. 1253- 1260.

14. Bruzzone R., White T.W., Paul D.L. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling // Eur. J. Biochem. - 1996. - Vol. 238, №1. - P.1- 27.
15. Castro, C, Gomez-Hernandez J. M., Silander, K., Barrio, L.C. (Altered formation of hemichannels and gap junction channels caused by C-terminal connexin-32 mutations // J. Neurosci. - 1999. - Vol. 19. - P. 3752- 3760.
16. Charcot J. M., Marie P. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale^ debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains // Rev. Med. - 1886. - № 6. - P. 97 - 138.
17. Cherry A.K., Yeung L., Dennerson M.L., Nicholson G.A. Mutational studies in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX) // Am.J. hum. genet. -1994. - Vol.55. - P.1261A.
18. Cowchock F.S., Duckett S.W., Streletz U. et al. X-linked motor-sensory neuropathy type-II with deafness and mental retardation: a new disorder // Am. J. Med. Genet. - 1985. - Vol. - 20. - P. 307-315.
19. Deschenes, S.M., Walcott, J.L., Wexler, T.L. et al. Altered trafficking of mutant connexin32 // J. Neurosci. - 1997. - Vol. 17. - P. 9077- 9084.
20. Dyck P.J., Lambert E.H.. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy // Arch. Neurol. - 1968. - Vol.18. - P. 603-618.
21. Evans W.H. Assembly of gap junction intercellular channels // Biochem. Soc. Trans. - 1994. - Vol. 22. - P. 788- 792.
22. Fairweather N., Bell C, Cochrane S., et al. Mutations in the connexin 32 gene in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1) // Hum. Mol. Genet. -1994. - Vol.13. - P.29- 34.
23. Falk M.M., Buehler L.K., Kumar N.M., Gilula N.B. Cell-free synthesis and assembly of connexins into functional gap junction membrane channels // EMBO J. - 1997. - Vol. 16. - P. 2703 - 2716.
24. Fallon R.F., Goodenough D.A. Five-hour half-life of mouse liver gap-junction protein // J. Cell Biol. - 1981. - Vol. 90. - P. 521-526.
25. Fishman, G. I., Eddy R. L., Shows T. B. et al. The human connexin gene family of gap junction proteins: distinct chromosomal locations but similar structure // Genomics. - 1991. - Vol. 10. - P. 250-256.
26. Gal A., Mucke J., Theile H. et al. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggestion of linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq // Hum. Genet. - 1985. - Vol. 70. - P. 38- 42.
27. George C H., Kendall J.M., Evans W.H. Intercellular trafficking pathways in the assembly of connexins into gap junctions // J. Biol.Chem. - 1999. - Vol. 274. - P. 8678- 8685.
28. Gilula N.B., Kumar N.M. The gap junction communication channel // Cell. - 1996. - Vol. 84. - P. 381- 388.
29. Goodenough D.A., Goliger J.A., Paul D.L. Connexins, connexons, and intercellular communication // Annu. Rev. Biochem. - 1996. - Vol. 65. - P. 475- 502.
30. Hahn, A. F., Brown W. F., Koopman W. J., Feasby T. E. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy // Brain. - 1990. - Vol. 113. - P. 1511- 1525.
31. Herringham W. P. Muscular atrophy of the peroneal type affecting many members of a family // Brain. - 1889. - 11. - P. 230- 236
- 32. Hsu V. W., Yuan L. C, Nuchtern J.G. et al. A recycling pathway betention of the endoplasmic reticulum and Colgi apparatus for retention of unassembled MNC class I molecules // Nature. - 1991. - Vol. 352. - P. 441- 444.
33. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy // Am. J. Med. Genet. - 1996. - Vol. 63. - P. 486-491.
34. Ionasescu V.V., Searby C, Ionasescu R. et al. Mutations of the noncoding region of the connexin 32 gene in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy // Neurology. - 1996. - Vol. 47. - P. 541- 544.
35. Li H., Liu T.F., Lazrak A. Properties and regulation of gap junctional hemichannels in the plasma membranes of cultured cells // J. Cell Biol. - 1996. - Vol.134. - P. 1019- 1030.
36. Martin P.E., Mambetisaeva E. T., Archer D.A. et al. Analysis of gap junction assembly using mutated in Charcot-Marie-Tooth X-linked disease // J. Neurochemistry. - 2000. - Vol. 74, № 2. - P.711- 727.
37. McMillan J.C, Harper P.A. Clinical genetics in neurological disease // J. neurol. neurosurg. psychiatr. - 1994. - Vol. 57, №1. - P. 7- 15.
38. Nelis, E., Simokovic S., Timmerman V. et al. Mutation analysis of the connexin 32 (Cx32) gene in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1: identification of five new mutations // Hum. Mutat. - 1997. - Vol. 9. - P. 47- 52.
39. Nelis E, Haites N., Van Broeckhoven C Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies // Hum. Mutat. - 1999. - Vol. 13. - P.11- 28.
40. Nicholson G., Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses// J. Neurol. Neurosurg. Psych. - 1996. - Vol. 61. - P.43- 46.
41. Oh S.,Bennett M.V., Trexler E.B. et al Changes in permeability caused by connexin 32 mutations underlie X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Neuron -1997. - Vol.19. - P. 927- 938.
42. Omori Y., Mesnil M., Yamasaki H. Connexin 32 mutations from X-linked Charcot-Marie-Tooth disease patients: functional defects and dominant negative effects // Molec. Biol. Cell. - 1996. - Vol. 7. - P. 907- 916.
43. Panas M, Kalfakis N, Karadimas C, Vassilopoulos D.: Episodes of generalized weakness in two sibs with the C164T mutation of the connexin 32 gene // Neurology. - 2001. - Vol. 57. - P. 1906- 1908.
44. Priest J.M, Fischbeck K.H., Nouri N., Keats B.J. A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26 // Genomics. - 1995. - Vol. 29. - P. 409- 412.
45. Rouger H., LeGuern E., Birouk N. Charcot-Marie-Tooth disease with intermediate motor nerve conduction velocities: characterization of 14 CX32 mutations in 35 families // Hum. Mutat. - 1997. - Vol. 10. - p. 443- 452.
46. Rozear M. P., Pericak-Vance M. A., Fischbeck K. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked: a half century follow-up// Neurology. - 1997. - Vol. 37. - P. 1460- 1465.
47. Scherer, S. S., Deschenes S. M., Xu Y. et al. Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS // J. Neurosci. - 1995. - Vol. 15. - P. 8281- 8294.
48. Van Broekhoven C European CMT Consortium homepage. - 1999. - Mutations.
49. VanSlyke J.K., Deschenes S.M., Musil L.S. Intracellular transport, assembly, and degradation of wild-type and disease-linked mutant gap junction proteins// Mol.boil.cell. - 2000. - Vol.11. - P. 1933-1946.
50. Wang X.G., Li L.Q., Peracchia L.L., Peracchia C Chimeric evidence for a role of the connexin cytoplasmic loop in gap junction channel gating // Pfluegers Arch. - 1996. - Vol.431. - P.844- 852.

#### HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY IX

SHARKOVA I.V., DADALY E.L., POLYAKOV A.V., BARYSHNIKOVA N.V.,  
Russian State Medical University, Moscow, Russia

*Hereditary motor and sensory neuropathy IX (HMSN IX) — X-linked dominant disease account for 15-20% of all HMSN I type. The majority of affected individuals harbour a mutation in the coding region of the GJBI gene on XqU.I. This gene encodes for the gap junction protein — connexin 32 (Cx32). Cx32 molecules are able to form gap junction channels in the peripheral nervous system, and provide exchange of ions and small molecules between neighbouring myelin layers. This protein has two extracellular loops, four transmembrane domains and three cytoplasmic domains. Each domain play a differential role in gap junction formation. We present the review of pathogenesis, analysis of mutation on GJBI gene and clinical findings of allelic variants of HMSN IX.*