

# Новый аллельный вариант наследственной моторно-сенсорной нейропатии МА типа в удмуртской семье\*

Щагина О.А.<sup>1</sup>, Дадали Е.Л.<sup>1</sup>, Федотов В.П.<sup>2</sup>, Осипова Е.В.<sup>3</sup>, Зинченко Р.А.<sup>1</sup>, Гинтер Е.К.<sup>1</sup>, Поляков А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

<sup>2</sup> - Воронежская межобластная медико-генетическая консультация

<sup>3</sup> - Медико-генетическая консультация при ДРКБ г. Ижевска

*Представлены результаты клинического и молекулярно-генетического исследования членов большой семьи с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия II типа», причиной заболевания у которых является ранее не описанная мутация гена MFN2 — p.Ser249Cys (с. 745 C>G).*

## Введение

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия типа ПА (НМСНПА) — один из наиболее распространенных генетических вариантов моногенных аксонопатий, на долю которого приходится, по оценкам разных авторов, от 12 до 23% всех заболеваний этой генетически гетерогенной группы нейродегенеративной патологии [10, 11, 13, 17]. В подавляющем большинстве случаев причиной развития заболевания являются мутации в гене *MFN2* (mitofusin 2 type) [10, 11, 13, 17–19], картированном в области хромосомы 1p36 [3], и лишь в одной семье из Японии в качестве этиологического фактора рассматривается мутация в гене *KIF1B*, локализованном в том же хромосомном регионе [16]. Это привело к выделению двух генетических вариантов данной формы наследственной нейропатии — НМСНПА1 и НМСНПА2 типов, обусловленных мутациями в генах *KIF1B* и *MFN2* соответственно. Продукт первого гена — белок семейства кинезинов — кинезин 1Вr — локализован на мембране синаптических везикул и в цитоплазме аксонов и осуществляет антероградный транспорт митохондрий вдоль микротрубочек аксона [16]. Продуктом второго гена является белок суперсемейства динаминов — митофузин 2-го типа, локализованный на наружной мембране митохондрий и обеспечивающий процесс слияния митохондрий при формировании разветвленной внутриклеточной митохондриальной сети (митохондриального ретикулума), с помощью которой осуществляются быстрый транспорт электронов и синтез молекул АТФ в любом участке клетки [2, 4, 6, 12, 15]. К настоящему времени обнаружено более двух десятков мутаций в гене *MFN2* у больных с клиническим фенотипом НМСН II типа, большинство из которых является миссенс-мутациями, приводящими к изменению аминокислотной последовательности в различных белковых доменах [10, 13, 17]. Известно, что митофузин имеет 6 доменов, которым отводится различная роль в обеспечении функций белка [7, 8]. Показано, что большинство мутаций (42%) нарушают функционирование ГТФазного домена.

Создание биологических конструкций, лишенных тех или иных доменов, позволило установить, что ведущая роль в обеспечении функционировании митофузина 2-го

принадлежит СС-доменам и ГТФазному домену [6, 7, 9, 14, 15]. Безусловно, результаты такого рода исследований будут играть существенную роль в уточнении функции отдельных доменов митофузина 2-го типа. Однако определенную роль в установлении их функциональной значимости могут играть исследования, направленные на выявление клинико-генетических корреляций у больных с различными аллельными вариантами заболевания, обусловленными мутациями, нарушающими структуру различных белковых доменов. Обнаружение особенностей клинических проявлений этих вариантов может оказаться полезным при составлении патофункциональной карты митофузина и позволит прогнозировать тяжесть течения отдельных аллельных вариантов заболевания. Особый интерес представляет анализ клинических симптомов у больных, являющихся членами одной семьи, так как в этом случае возможно проследить размах клинического полиморфизма при одной и той же мутации.

В настоящей работе нами представлены клинико-молекулярно-генетические данные восьми больных, членов одной семьи с ранее не описанной мутацией в гене *MFN2*.

## Материалы и методы

Нами проведено клинико-молекулярно-генетическое изучение семьи с НМСНП, выявленной в результате экспедиционного исследования в Шарканском районе Республики Удмуртии. Сегрегация заболевания отмечена в трех поколениях семьи, при этом зарегистрирована передача патологического гена от отца к сыну, что позволяло исключить Х-сцепленный доминантный тип наследования и четко идентифицировать аугосомно-доминантное наследование.

Диагностика НМСНП проведена в соответствии с клиническими и электронейромиографическими критериями, предложенными международным консорциумом по изучению нервно-мышечных заболеваний [5].

Для проведения молекулярно-генетического анализа использовались образцы ДНК 19 членов семьи СМТ379, выделенные из периферической крови, забор которой проводился на основании информированного согласия всех обследуемых. Выделение ДНК производилось с помощью наборов для выделения *DNAzol*<sup>TM</sup>, согласно протоколу фирмы-производителя. Для амплификации микросатте-

\* Работа частично финансирована грантом Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5736.2006.7

**Праймеры и условия амплификац\* i, применявшиеся для анализа сцепления и последовательностей гена MFN2**

Фрагмент	Последовательность праймеров, 5'->3'	Размер, п.н.	t° отжига, °С	[MgCl <sub>2</sub> ], ММ
D1S2663	F: TGGGATGTTCTTGGGAGATGTG R: GAAGCGTCAATGAAATGAGCAGA	112-138	58	2
D1S450	F: CTCCCAATTCAAATGCTGATCTC R: GGCTAAGGGTACTCAGATGGC	110-134	57	3
D1S434	F: GTTTACAAGAATACTAATTGTCATAC R: AGTATGGGATGGAGAATTAGTCC	104-116	55	3
D1S228	F: ATAACCTGCAACATTGAAATGGC R: GGACCATAGTTCTTGGTGAC	117-129	55	2
D8S136	F: ATTGCTCAAAAGCCTGAGCCC R: GCTCTGTTTCCACACCGAAGC	91-109	58	1,5
NEFL (GT) <sub>n</sub>	F: GCAGTAGTGCCGAGTTTCAC R: TGCAATTCATCTTCCTTTCTCC	136-146	57	1,5
D7S2490	F: TGTAAGCCACCGCACCTGGCC R: AAACCTCGGAGTAATGAATGGCACC	97-119	57	3
D7S2470	F: GACCAGTGGGAAATGGTTGCC R: CCCCAGGTATGAATCCTTCAC	135-143	57	3
APA AH	F: TTCACTGCTGTGGACCCAGC R: CTGGAAGTACTGAGAACTAGG	126-140	58	1
D1S431	F: TGAGCCCCACTCTCCTACTCC R: AGCCAAGGGAGGATAGCATACC	156-170	60	2
MFN2 EX1	F: GCCGCTCGAAGCGCCGATC R: GTCCTGAGCAGCTCGGCGTG	290	58	1
MFN2 EX2	F: TTTTGGACACCGGATCCATCTC R: GGATTTGAGCTGAGTGG	239	60	2
MFN2 EX3	F: GGTGTTGCTGGGTTGCTCAC R: GCTCTTACCTGTTTAGATATTTAGC	270	60	2
MFN2 EX4	F: TCCTCTGACCACGTGGTGAC R: GGAGGCACCTTGTGCAAGGTCA	250	60	2
MFN2 EX5	F: CAGATACTGGTGGCTTTGCTGAC R: CGTGTCAACAACGGAGGACTTGC	271	60	
MFN2 EX6	F: ATCTCCTGGCCTGGTGGTTCC R: GTGCCTTCCAGTTTGGACCTCC	225	57	1
MFN2 EX7	F: CTCTGCCTGATGATTTGGTTTACC R: GCTGGGAGCTTGGGAGAAGGC	182	57	1
MFN2 EX8	F: GGGCCTTGGCTGTCAAGCTCC R: GCTCCCTCGGGTTGCATTCC	206	60	1
MFN2 EX9	F: CACCTACACTACTCTGGACAC R: CACGAGACAAAATGTCTCAAACATC	250	60	1
MFN2 EX10	F: CTGCTGCCAAGTTGTTTCTGGAC R: TTTACTGCCAGGGACACAGCC	159	60	
MFN2 EX11	F: GTCTGGCCCTTGGTTGTAGGC R: GCAGCTCTCTCCACCTATCTGC	224	60	
MFN2 EX12	F: CCTCTGCTTAGTCAGACAGGAAC R: GAGTCCAAATCTTCCCAGAATGC	221	60	2
MFN2 EX13	F: CTTCTTGATACTTAACAGTGTGC R: GGCCTCCTGCCAAGAGGACC	182	60	2
MFN2 EX14	F: GGAATTTTATGGACATGCTTCTC R: GCTTGGCCTCCGCATCTGATC	200	60	1
MFN2 EX15	F: GCTGATAAGCTTTTCTCCATTTCC R: CAATGCCCTTGAGGTGAGGAAC	301	55	1
MFN2 EX16	F: CGTGAATGAGAGACTCAATACGTC R: CCCCACCTTCCCGAGCAGAAC	243	60	1
MFN2 EX17	F: CAGAGAGGCTGCACTCCAGGC R: TGACCCTGCCTAAAGGAAGTCC	236	60	1
MFN2 EX18	F: GTGGCATCTTGCTCCACACACC R: CCTGGAGCCCTAACCTTTGGC	226	58	1
MF/V2 EX19	F: CCTATCATCAGCTATCATGGTTAC R: GTACGAGACTGGGTGCTTCATTC	299	60	1

Значения Lod-баллов для маркеров, лежащих в различных локусах НМСН II

локус	Маркер	r							Z <sub>max</sub>
		0,00	0,01	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	
СМТ 2А	D1S2663	- 00	-6,13	-2,79	-1,49	-0,43	-0,02	0,09	0,09 (0 = 0,40)
	D1S450	<b>3,31</b>	3,26	3,04	2,76	2,15	1,45	0,65	3,31 (9 = 0,00)
	D1S434	- 00	2,15	<b>2,60</b>	2,57	2,16	1,52	0,71	2,60 (6 = 0,05)
	D1S228	- 00	1,56	2,04	<b>2,06</b>	1,75	1,23	0,56	2,06 (0 = 0,10)
СМТ2Е	D8S136	-0,18	-0,16	-0,09	-0,05	-0,01	0,00	0,00	0,00 (0 = 0,40)
	NEFL (GT) <sub>n</sub>	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,10	0,06	0,12 (0 = 0,00)
СМТ2F	D7S2490	0,27	0,26	0,23	0,18	0,11	0,05	0,01	0,27 (0 = 0,00)
	D7S2470	- 00	-6,53	-2,47	-1,39	-0,23	-0,10	0,02	0,02 (0 = 0,40)
СМТ2J	APA AH	- 00	-5,32	-2,63	-1,56	-0,64	-0,24	-0,54	-0,24 (0 = 0,30)
	D1S431	- 00	-5,31	-2,63	-1,56	-0,64	-0,24	-0,05	-0,05 (0 = 0,40)

литных маркеров и последовательностей экзонов гена применялась полимеразная цепная реакция с праймерами, последовательность которых выбиралась из прилежащих интронных областей на основе нуклеотидных последовательностей анализируемых фрагментов ДНК, имеющих в базе данных GeneBank (табл. 1). Оценку сцепления локуса заболевания с геномными маркерами проводили на основании статистического анализа сегрегации заболевания в семье с аллелями полиморфных маркеров, используя метод максимального правдоподобия [1].

Для анализа сцепления использовалась программа LINKMAP, входящая в пакет программ FASTLINK, версия 4.1P [20]. Частоты аллелей полиморфных маркеров были заданы в соответствии с частотами, представленными в базе данных Genome Database [21].

Аmplифицированные фрагменты исследовались методом SSCP-анализа с последующим определением нуклеотидной последовательности фрагментов с измененной электрофоретической подвижностью по методу Сенгера на приборе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) с использованием набора для секвенирования и протокола фирмы производителя.

### Результаты и их обсуждение

На основании комплексного клинического и электромиографического анализа, проведенного у 21 члена семьи СМТ379, у восьми человек диагностирована НМСБ II типа, 11 обследуемых не имели признаков заболевания. Еще у двух членов семьи диагноз НМСН не мог быть точно установлен, и они рассматривались как имеющие неизвестный НМСН-статус.

Значительный размер обследуемой семьи позволял провести оценку сцепления заболевания с известными локусами НМСН II типа. Нами использовался статистический анализ сегрегации заболевания с аллелями высокополиморфных микросателлитных маркеров, тесно сцепленных с картированными локусами заболевания, методом максимального правдоподобия.

Был проведен анализ сцепления со всеми известными локусами НМСН II типа. В локусе СМТ2А (1p35-36) максимальный Lod-балл наблюдался для маркера D1S450 и составил 3,31 при  $b = 0$ , кроме того, положительные значения Lod-балла были получены для маркеров D1S434 и D1S228, что позволило предположить связь заболевания в данной семье с мутацией в гене *MFN2*. На рис. 1

(3-я страница обложки) приведена родословная семьи СМТ379, красным цветом обозначен гаплотип D1S2663 – 3, D1S450 – 1, D1S434 – 2, D1S228 – 1, сегрегирующий в семье совместно с заболеванием.

Отрицательное значение Lod-балла по маркеру D1S2663 позволило исключить мутации гена *KIF1/3B* как причину заболевания в этой семье. В остальных локусах (СМТ2Е (8p21), СМТ2F (7q11-q21), СМТ2J (1q22)) значения Lod-балла были отрицательны, за исключением маркера D7S2490 (локус СМТ2F), для которого максимальное значение составило 0,27 при  $0 = 0$ , но так как для второго маркера из этой области значения были отрицательны, мы не рассматривали мутации гена *HSPB1* как возможную причину болезни в данной семье (табл. 2).

Полученные результаты позволили рассматривать в качестве этиологического фактора заболевания мутации гена *MFN2*, картированного в этом хромосомном регионе. В результате проведения SSCP-анализа с последующим прямым секвенированием фрагментов с измененной электрофоретической подвижностью у всех больных была обнаружена ранее не описанная миссенс-мутация С.7450G в экзоне 8 гена *MFN2*, приводящая к замене серина в положении 249 на цистеин (рис. 2А, Б на 3-й странице обложки).

Анализ этой мутации позволил уточнить генетический статус двух членов семьи, наличие заболевания у которых не удалось четко идентифицировать при проведении клинико-электромиографического обследования. Показано, что они не являются носителями мутации в гене *MFN2*, а имеющиеся у них признаки минимальной аксонопатии имеют другую этиологию.

Неврологическое обследование восьми выявленных больных (4 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 14 до 48 лет позволило уточнить особенности клинических проявлений нового аллельного варианта НМСНПА, оценить размах клинического полиморфизма. Наличие в обследованной семье больных разных возрастных групп с длительностью течения заболевания от 4 до 38 лет позволило проследить динамику появления клинических признаков от периода манифестации до развернутой стадии болезни.

У всех обследованных больных имелись клинические и электромиографические симптомы, характерные для поражения периферических нервов, а также ряд признаков, свидетельствующих о заинтересованности мотонейронов и задних столбов спинного мозга. Сводные данные о характере выявленных клинических симптомов приведены в табл. 3.

Характер клинических признаков у пораженных членов семьи **СМТ379**

Больной	III.6	II.6	II.2	111.14	11.16	111.1	11.14	11.11
Пол	М	Ф	Ф	М	М	Ф	М	Ф
Возраст на момент осмотра	14	44	48	18	26	14	42	27
Возраст начала	10	11	10	4	10	10	10	14
Снижение/отсутствие ахиллова рефлекса	+	+	+	+	+	+	+	+
Снижение/отсутствие коленного рефлекса	-	+	-	+	-	-	+	-
Снижение/отсутствие карпо-радиального рефлекса	+	+	+	+	+	-	+	-
Снижение/отсутствие рефлекса двуглавой мышцы	-	-	-	-	-	-	+	-
Тремор пальцев кистей	-	+	+	+	+	+	+	+
Координаторные расстройства	+	+	+	-	+	-	+	+
Деформация стоп	+	+	+	+	+	+	+	+
Деформация кистей	+	+	+	-	+	-	+	-
Поверхностная гипестезия в руках	+	+		+	+	-	+	+
Поверхностная гипестезия в ногах	+	+	+	+	+	-	+	+
Расстройства глубокой чувствительности	-	-	+	-	-	-		-
Гиперестезия стоп	+	-	-	-	-	+	-	-
СПИ п. medianus (м.с)	54	66,8				57,3		
СПИ п. tibialis	27	28,8	34			42,7		

Первые симптомы заболевания возникали в возрастном интервале от 4 до 14 лет и характеризовались слабостью перонеальной группы мышц голени, приводящей к появлению ступня походки и деформации стоп по типу полых. Характерным признаком заболевания являлось быстрое угасание ахиллова рефлекса, в то время как коленный рефлекс долгое время оставался сохранным и его снижение выявлено

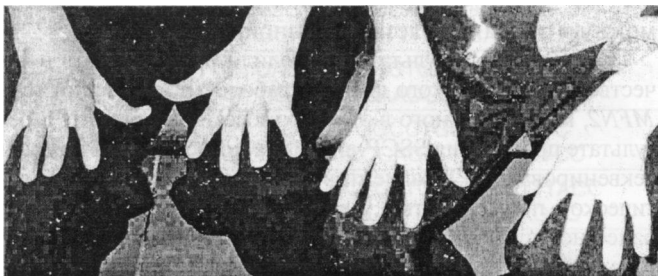


Рис. 3. У больных членов семьи отсутствует характерная для данного заболевания деформация кистей

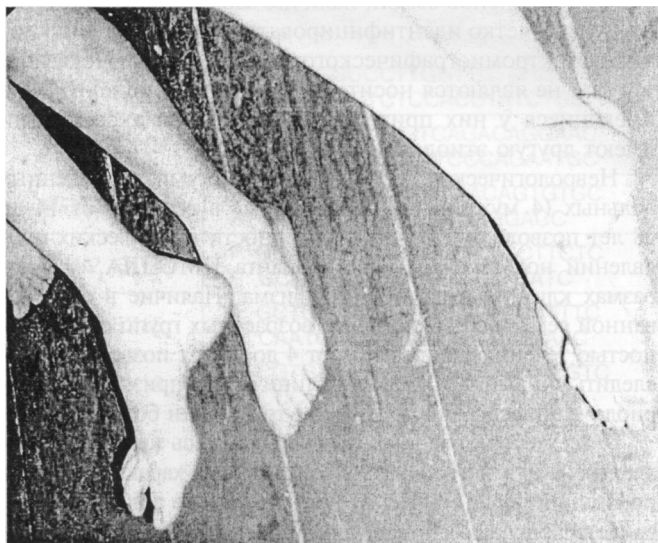


Рис. 4. Характерная деформация стопы по типу полых у больных членов семьи

лишь у трех взрослых больных. У всех больных по мере прогрессирования заболевания стопа приобретала вид полых, однако характерных деформаций кистей выявлено не было (рис. 3,4). Лишь у четырех больных старшего возраста отмечались гипотрофия межкостных мышц кистей и снижение мышечной силы в кистях до 4 баллов. Для большинства больных характерным расстройством чувствительности была поверхностная гипестезия в зоне пораженных мышц. Наряду с этим у двух больных в возрасте 14 лет, длительность течения заболевания у которых не превышала 4 лет, отмечалась гиперестезия стоп и кистей. По-видимому, этот вариант расстройств чувствительности может наблюдаться на ранней стадии развития заболевания и предшествовать симптомам поверхностной и глубокой гипестезии. Симптомы нарушения глубокой чувствительности отмечены лишь у двух больных в возрасте старше 40 лет с длительностью течения заболевания свыше 30 лет. Наряду с этим, у шести из восьми обследованных больных отмечались умеренные координаторные нарушения в виде неустойчивости при пробе Ромберга, интенции при выполнении пальце-носовой пробы и адиадохокнеза. У семи больных отмечался также интенционный тремор кистей. Наличие у больных ряда симптомов сенситивной атаксии свидетельствовало в пользу вовлечения в патологический процесс нейронов чувствительных ганглиев и волокон в составе задних корешков, спино-бульбарного, бульбо-таламического и таламо-кортикального трактов (кинестетического анализатора). Интересно отметить, что, несмотря на то, что у всех больных по мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекались как передние, так и задние мышцы голени, что характеризовалось их гипотрофией и снижением силы, все они сохраняли способность к самостоятельной ходьбе и самообслуживанию. Ни у одного больного не выявлено наблюдаемых рядом автором болей в области пораженных мышц, а также нейро сенсорной тугоухости, которая выявляется у 59% больных с НМСНПА2, описанных в литературе, а также атрофии дисков зрительных нервов, выявляемой у ряда больных с этим заболеванием.

Таким образом, анализ клинических проявлений у больных членов семьи с мутацией Ser249Cys свидетельствует в

пользу умеренного течения классического варианта наследственной аксонопатии, не приводящего к выраженной инвалидизации больных и поражению черепных нервов.

К настоящему времени в литературе описано более 20 различных миссенс-мутаций, нарушающих функционирование ГТФазного домена митофузина. Интересно отметить, что, хотя все мутации локализируются в высококонсервативных у различных видов последовательностях гена, ни одна из них не затрагивает функционально наиболее значимых ГТФ-связывающих мотивов, необходимых для присоединения к митофузину 2-го типа молекулы ГТФ, гидролиз которой запускает структурные перестройки белка, приводящие к разрывам липидных мембран митохондрий и последующему их объединению в митохондриальный ретикулум.

Выявленная нами миссенс-мутация с.745 OG также изменяет высококонсервативную последовательность белка, приводя к замене серина на цистеин (рис. 2В, 3-я страница обложки). Известно, что эти аминокислоты относятся к группе полярных незаряженных аминокислот, однако цистеин в отличие от серина имеет в своем составе SH-группу. Следовательно, такая аминокислотная замена может быть причиной изменения трехмерной структуры митофузина 2-го типа и приводить к нарушению ориентации белка на наружной мембране митохондрий и нестабильности формирующегося митохондриального ретикулума. Однако умеренное течение заболевания, а также изолированность поражения аксонов периферических нервов без признаков поражения других структур центральной и периферической нервной системы свидетельствуют о том, что выявленная нами мутация не приводит к значительному нарушению функционирования митофузина 2-го типа, и митохондриальный ретикулум длительное время может сохранять относительно стабильную структуру. К сожалению, в настоящее время в литературе отсутствуют данные о клинико-генетических корреляциях при НМСННА, что может быть связано с малочисленностью групп больных с идентифицированными аллельными вариантами. Вместе с тем, проведение таких исследований будет способствовать совершенствованию представлений о патогенезе заболевания, повышению эффективности диагностики заболевания и медико-генетическому консультированиюотягощенных семей.

#### Список литературы

1. Поляков А.В. Стратегия идентификации генетических локусов при гетерогенных менделирующих наследственных заболеваниях: Дисс. на соискание ученой степени д.б.н. — М., 2002.
2. Bach D., Pich S., Soriano F. et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity // *J. Biol. Chem.* — 2003. - Vol. 278, №19. - P. 17190-17197.
3. Ben Othmane K., Middleton L., Loprest L. et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot—Marie—Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity // *Genomics.* - 1993. - Vol. 17, №2. - P. 370-375.
4. Chen H., Detmer S., Ewald A. et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development // *J. Cell. Biol.* - 2003. - Vol. 160, №2. - P. 189-200.
5. De Jonghe P. et al. Charcot—Marie—Tooth disease and related peripheral neuropathies // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 1997. — Vol. 2, №4. - P. 370-387.
6. Eura Y., Ishihara N., Yokota S. et al. Two mitofusin proteins, mammalian homologues of FZO, with distinct functions are both required for mitochondrial fusion // *J. Biochem. (Tokyo).* — 2003. — Vol. 134, №3. - P. 333-344.
7. Honda S., Aihara T., Hontani M. et al. Mutational analysis of action of mitochondrial fusion factor mitofusin-2 // *J. Cell. Sci.* — 2005. - Vol. 118 (Pt 14). - P. 3153-3161.
8. Ishihara N., Eura Y., Mihara K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity // *J. Cell. Sci.* - 2004. - Vol. 117 (Pt 26). - P. 6535-6546.
9. Karbowski M., Lee Y., Gaume B. et al. Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis // *J. Cell. Biol.* — 2002. - Vol. 159, №6. - P. 931-938.
10. Kijima K., Numakura C, Izumino H. et al. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot—Marie—Tooth neuropathy type 2A // *Hum. Genet.* - 2005. - Vol. 116, №1-2. - P. 23-27.
11. Lawson V., Graham B., Flanigan K. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutation in the mitofusin 2 gene // *Neurology.* - 2005. - Vol. 65, №2. - P. 197-204.
12. Legros F., Lombes A., Frachon P. et al. Mitochondrial fusion in human cells is efficient, requires the inner membrane potential, and is mediated by mitofusins // *Mol. Biol. Cell.* — 2002. — Vol. 13, №12. - P. 4343-4354.
13. Nelis E., Verhoeven K., Claeys K. et al. Mitofusin 2 mutations in Charcot—Marie—Tooth type 2A neuropathy // *Mutation detection.* — 2005. — Santorini, Greece.
14. Rojo M., Legros F., Chateau D. et al. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo // *J. Cell. Sci.* — 2002. — Vol. 115 (Pt 8). - P. 1663-1674.
15. Pich S., Bach D., Briones P. et al. The Charcot—Marie—Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system // *Hum. Mol. Genet.* - 2005. - Vol. 14, №11. - P. 1405-1415.
16. Zhao C, Takita J., Tanaka Y. et al. Charcot—Marie—Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1 Bbeta // *Cell.* - 2001. - Vol. 105, №5. - P. 587-597.
17. Zuchner S., Mersiyanova I., Muglia M. et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot—Marie—Tooth neuropathy type 2A // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36, №5. — P. 449-451.
18. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/DataSource/MutByGene.cfm>. CMT mutation data base, [cited].
19. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>. NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER, [cited].
20. <http://linkage.rockefeller.edu>. пакет программ «FAST-LINK» [cited].
21. <http://gdbwww.gdb.org>. Genome Database

## New allelic variant of hereditary motor and sensory neuropathy in big family from Udmurtia

Schagina O.A., Dadali E.L.<sup>1</sup>, Fedotov V.P.<sup>2</sup>, Osipova E.V.<sup>3</sup>, Zinchenko R.A.<sup>1</sup>, Ginter E.K.<sup>1</sup>, Polyakov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Research Centre for medical genetics

<sup>2</sup> - Genetic Counseling Department, Diagnostic Center, Voronezh

<sup>3</sup> - Genetic Counseling Department CRKB, Izhevsk

*The results of clinical and molecular-genetic studies of bigfamily with CMT2 are presented in this article.*