Клинико-генетические характеристики наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1 X типа

И.В. ШАРКОВА*, Т.Б. МИЛОВИДОВА, Е.Л. ДАДАЛИ, А.В. ПОЛЯКОВ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Clinical-genetic characteristics of hereditary motor-sensory neuropathy type 1 X

I.V. SHARKOVA, T.B. MILOVIDOVA, E.L. DADALI, A.V. POLYAKOV

Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены результаты исследований, посвященных изучению этиологии, патогенеза и особенностей клинических проявлений аллельных вариантов наследственной моторно-сенсорной нефропатии (НМСН) 1 X типа, обусловленных мутациями в гене *GJB1*. Показано, что X-сцепленная НМСН является вторым по частоте генетическим вариантом в российской популяции, на долю которого приходится 22% от общего количества больных этой группы. Особенность этого генетического варианта состоит в значительном различии в тяжести клинических проявлений у больных мужского и женского пола. Показано, что у большинства больных женщин клинические проявления были выражены в меньшей степени, а у 20% — отсутствовали вовсе. Высказывается предположение, что при показателях скорости проведения импульса по срединному нерву от 35 до 52 м/с необходимо проводить исследование в гене *GJB1*, особенно у больных женщин, а также поиск мутаций у всех родственниц пробанда с НМСН 1 X типа даже при отсутствии жалоб с их стороны.

Ключевые слова: *наследственные моторно-сенсорные нейропатии, мутации в гене GJB1, электромиография.*

Data of own researches and the review of the literary data for studying pathogenesis and features of HMSN, type 1 X caused by mutations in gene *GJB1* are presented in this paper. X-linked HMSN is the genetic variant second for frequency in Russian, it constitute 22% from total of patients of this group. Features of this genetic variant are considerable distinction in weight clinical displays at patients man's and female. It is shown that at the majority of female patients clinical displays are expressed less, and at 20% were absent at all. The assumption is come out that at indicators of CNV from 35 to 52 m/s, it is necessary to conduct research in gene *GJB1* especially at patients of a female and as to carry out search of mutations at all relatives with HMSN, type 1 X even in the absence of complaints from their party.

Key words: *HMSN, GJB1 gene, mutations, electromyography.*

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей полинейропатией с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей [1, 3, 13, 25, 38]. В зависимости от типа наследования, особенностей клинических проявлений, данных электронейромиографического и морфологического исследований выделяют несколько типов НМСН, наиболее частыми из которых являются два (http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html).

К первому типу относят демиелинизирующие варианты НМСН, или миелинопатии, при которых имеется снижение скорости проведения импульса (СПИ) по срединному нерву [17, 18]. В качестве порогового значения СПИ Международным консорциумом по исследованию наследственных нервно-мышечных заболеваний принят показатель в 38 м/с. НМСН 1-го типа — генетически гетерогенная группа заболеваний с наличием аутосомно-доминантных (АД), аутосомно-рецессивных (АР) и X-сцепленных типов наследования. Около 70% всех случаев НМСН 1-го типа наследуется по АД типу, 20% — сцеплено с X-хромосомой и только для 10% описан АР тип наследования. К настоящему времени описано пять генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с АД типом наследования, двенадцать — с АР и пять — наследующихся сцепленно с X-хромосомой [27]. Локусы всех генов X-сцепленных вариантов НМСН картированы, однако идентифицированы только два — гены *GJB1* и *PRPS*, которые обусловливают НМСН 1 X и 5 X типов соответственно [20, 30]. Показано, что не менее 90% от всех X-сцепленных НМСН приходится на долю НМСН 1 X типа, наследующегося X-сцепленно доминантно [2, 5, 8, 32]. Ген *GJB1*, мутации в котором приводят к развитию НМСН 1 X типа, локализован в области хромосомы Xq13.1, состоит из двух экзонов, один из которых кодирует белок коннексин с молекулярной массой 32 кДа. Белок состоит из

© Коллектив авторов, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:7:42

*e-mail: genclinic@yandex.ru

283 аминокислотных остатков и экспрессируется практически во всех тканях организма. В нервной системе он локализован в некомпактном миелине перехватов Ранвье и насечках Шмидта—Лантерма периферических нервов, а также олигодендроцитах ЦНС [24, 38]. Основная функция данного белка заключается в формировании контактов между соседними шванновскими клетками, обеспечивающих сальтаторный характер проведения возбуждения по периферическому нерву, а также глиального канала, через который осуществляется мембранный транспорт ионов и соединений с молекулярной массой до 1 кДа [9, 10, 19, 22]. На сегодняшний день НМСН 1 X типа является единственным заболеванием из группы каналопатий, в основе развития которого лежит нарушение функционирования ионных каналов глии [6, 7, 23, 40]. К настоящему времени идентифицировано более 300 мутаций в гене *GJB1* [http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/DataSource/Mutations.cfm] и их поиск продолжается [28, 33, 34, 39].

Цель исследования — изучение частоты встречаемости и особенностей клинических проявлений НМСН 1 X типа, а также спектра мутаций в гене *GJB1*, ответственного за возникновение заболевания, на основании анализа выборки больных, проживающих на территории Российской Федерации.

Материал и методы

Исходя из диагностических критериев, утвержденных на 53-м Международном семинаре Европейского нейромышечного центра, была сформирована выборка больных с диагнозом НМСН 1-го типа. Всем больным и членам их семей провели клиническое и электронейромиографическое исследование, по результатам которых был отобран 231 пробанд с НМСН 1-го типа в возрасте от 10 до 35 лет, проживающий на территории Российской Федерации. На всех больных заполнялась специально разработанная карта фенотипа, включающая 24 клинических признака и показатели скорости проведения импульса по срединному нерву. При наличии единственного больного в семье всем родственникам пробанда первой и, при необходимости, второй степени родства проводились тщательный клинический осмотр и ЭНМГ-исследование.

ЭНМГ-исследование осуществляли на 4-канальных электромиографах Reporter ESAOTE Biomedica (Италия), М-440 «Медикор» (Венгрия), Sapphire 2ME «Medelec» (Англия) и Нейро-МВП «Нейрософт» (Россия).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови было выполнено с помощью стандартного набора реактивов для выделения DIAtom™ DNA *Prer*100 (Isogene Lab.ltd., Россия) по протоколу производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на программируемом термоциклере МС2 производства фирмы «ДНК-технология» (Россия) с использованием ДНК-полимеразы Biotaq («Биомастер») в объеме 25 мл реакционной смеси. Поиск мутаций осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру как с прямого, так и обратного праймеров на приборе ABI Prism 3100 («Applied Biosystems») с использованием протокола фирмы производителя. В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров (НПФ «Литех» или НПО SYNTOL). Анализ результатов секвенирования осуществляли с помощью программ Chromas и BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast).

Статистическая обработка полученных результатов была направлена на оценку значимости различий в частотах встречаемости клинических признаков в отдельных группах больных и проводилась на основе критерия Стьюдента с учетом поправки Йейтса на непрерывность или непараметрического критерия Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ДНК-анализа мутации в гене *GJB1* были выявлены у 52 (22,5%) больных, что согласуется с данными о частотах встречаемости НМСН 1 X типа в других странах [3, 5, 11, 14]. В Италии и Испании [37, 38] мутации гена *GJB1* являются причиной болезни в 19,3 и 14,7% случаев НМСН 1-го типа соответственно, в США [38] — в 21,1%, однако в Китае — лишь в 6,3% [40].

У обследованных нами больных обнаружено 39 различных мутаций, причем 18 из них выявлены впервые. Спектр выявленных мутаций в гене *GJB1* представлен в табл. 1. Подавляющее число (94%) выявленных нами мутаций локализовано в кодирующей части гена (в области второго экзона) и лишь в 2 (6%) семьях обнаружены мутации в промоторе и сайте сплайсинга на границах 1b интрона. Большинство (88%) мутаций гена *GJB1* являются точковыми и представляют собой однонуклеотидные замены, приводящие к изменению аминокислотной последовательности полипептидной цепи. Наиболее часто встречались мутации, нарушающие аминокислотную последовательность доменов белка — миссенс-мутации, идентифицированные у 82% больных. На долю нонсенс-мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона, приходится 6% от всех обнаруженных мутаций в гене *GJB1*. В 8% случаев выявлены делеции, некратные трем нуклеотидам, приводящие к сдвигу рамки считывания (табл. 2). Как видно из табл. 2, частота встречаемости миссенс- и нонсенс-мутаций в нашей выборке больных не отличается от таковой в выборках больных из различных популяций мира. Частота встречаемости мутаций со сдвигом рамки считывания в исследуемой нами группе оказалась в 2 раза ниже за счет отсутствия инсерций. У обследованных нами больных не было выявлено ни одной делеции или инсерции, кратной трем нуклеотидам. Наряду с этим у 6% обследованных нами больных обнаружены ранее не описанные мутации сайта сплайсинга. Выявлены мутации в гене *GJB1* (Arg142Trp, Arg142Gln, Arg164Trp, Arg164Gln) (26% всех случаев НМСН 1 X типа в нашей выборке).

Известно, что коннексин 32 имеет доменную структуру и содержит 4 трансмембранных домена (TM1—TM4), одну цитоплазматическую (IC) и две экстрацеллюлярных (EC1 и EC2) петли, а также N- и C-концы, обращенные в цитоплазму (см. рисунок) [4, 26, 28]. 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. Показано, что разные аминокислотные замены в различных участках белковой молекулы могут изменять структуру щелевого соединения, его активность и/или метаболическую ста-

Таблица 1. **Спектр мутаций гена *GJB1* у больных из Российской Федерации**

Экзон	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Домен белка	Количество семей	Авторы
Интрон 1b	c.-371T>C	Мутация в промоторе	—	1	Данные исследования
Интрон 1b	c.-17 G>A	Мутация сайта сплайсинга	—	1	То же
2	c.59T>A + 61G>A	Ile20Gly21>AsnSer	TMI	1	[31]
2	c.62Gdel	frame shift	TMI	1	Данные исследования
2	c.62G>T	Gly21Val	TMI	1	То же
2	c.64C>T	Arg22Stop	TMI	1	[36]
2	c.65G>A	Arg22Gln	TMI	1	[10]
2	c.68T>C	Val23Ala	TMI	1	[29]
2	c.70T>C	Trp24Arg	TMI	1	Данные исследования
2	c.101T>A	Met34Lys	TMI	1	[31]
2	c.124A>T	Ser42Cys	ECI	1	Данные исследования
2	c.130 T>G	Trp44Glu	ECI	1	То же
2	c.131G>C	Trp44Cys	ECI	1	» »
2	c.132G>C	Trp44Cys	ECI	1	» »
2	c.158G>A	Cys53Tyr	ECI	1	» »
2	c.224G>A	Arg75Gln	TM2	1	[35]
2	c.233C>T	Ser78Phe	TM2	1	Данные исследования
2	c.239A>G	Gln80Arg	TM2	1	[29]
2	c.248T>G	Leu83Arg	TM2	1	[18]
2	c.251T>G	Val84Gly	TM2	1	Данные исследования
2	c.271G>A	Val91Met	TM2	1	[16]
2	c.277A>G	Met93Val	TM2	1	[31]
2	c.283G>A	Val95Met	IC	1	[10]
2	c.286G>C	Ala96Pro	IC	1	Данные исследования
2	c.287G>A	Ala97Pro	IC	1	То же
2	c.319C>T	Arg107Trp	IC	3	[10, 36]
2	c.424C>T	Arg142Trp	TM3	4	[31, 16]
2	c.425G>A	Arg142Gln	TM3	2	[10, 16]
2	c.490C>T	Arg164Trp	EC2	1	[16]
2	c.491G>A	Arg164Gln	EC2	5	[10, 16]
2	c.541G>A	Val181Met	EC2	3	[10]
2	c.548G>A	Arg183His	EC2	2	[10]
2	c.556G>A	Glu186Lys	EC2	1	Данные исследования
2	c.579C>G	Phe193Leu	TM4	1	[31]
2	c.606del	frame shift	TM4	1	Данные исследования
2	c.622G>A	Glu208Lys	C	1	[31]
2	c.643C>T	Arg215Trp	C	1	[16, 36]
2	c.784A785Tdel	frame shift	C	1	Данные исследования
2	c.849C>A	Cys283Stop	C	1	То же

Таблица 2. **Сравнительные данные о частоте встречаемости различных типов мутаций гена *GJB1* у больных с НМСН 1 X типа в российской выборке и общей выборке из различных популяций мира**

Тип мутации	Частота в мире[1], %	Частота в РФ, %
Миссенс	76	82
Нонсенс	4	5
Со сдвигом рамки считывания	13	8
Делеции и инсерции, кратные трем нуклеотидам	4	—
Сайт сплайсинга	—	5

[1]Получено на основании данных HGMD: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php

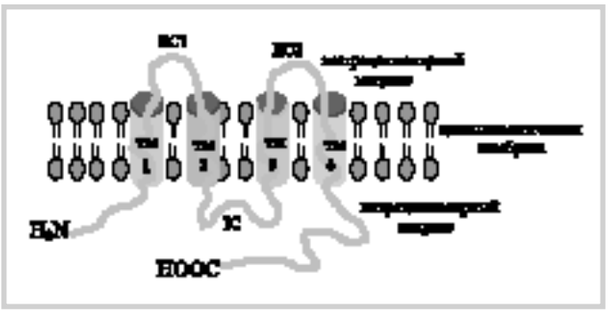
бильность в результате нарушения внутриклеточного транспорта и олигомеризации коннексина, а также процессов встраивания коннексина в мембрану шванновской клетки [12, 15, 21].

Большинство выявленных нами мутаций в гене *GJB1* было локализовано во втором экзоне с 59 по 849 нуклеотид и приводило к изменению аминокислотной последовательности ТМ-доменов (50%), экстрацеллюлярных (ЕС) петель (28%), IC-домена белка коннексина 32 (22%) (табл. 3). Сравнение данных о частоте встречаемости мутаций, приводящих к изменению различных доменов белка коннексина 32, в целом не выявило значимых отличий

Таблица 3. **Сравнительные данные о частоте встречаемости мутаций гена *GJB1*, приводящих к изменениям в различных доменах белка коннексина 32**

Домен белка	Мутации (в мире[1]), %	Мутации (данные исследования), %
TM	43	50
EC	29	28
IC	28	22
Всего	100	100

[1]Получено на основании данных сайта: http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/



Схематическое изображение расположения различных доменов Cx32 на мембране шванновской клетки.

EC1 и EC2 — экстрацеллюлярные домены 1 и 2.
IC — интрацеллюлярная петля.
TM 1, TM 2, TM 3, TM 4 — трансмембранные домены.

в выборке больных, проживающих на территории РФ от таковых из различных популяций. Как видно из табл. 3, чаще всего мутации возникают в участках гена, кодирующих ТМ-домены, реже — кодирующих IC-домены белка.

Клинические проявления НМСН 1 Х типа в обследованной нами выборке больных как мужского, так и женского пола были характерными для периферических нейропатий. Однако при анализе частот встречаемости основных клинических признаков в группах больных НМСН 1 Х типа мужчин и женщин обнаружены достоверные отличия в 61% от общего количества анализируемых (табл. 4). Как и в большинстве проведенных исследований, нами выявлены различия в тяжести клинических проявлений и средних значений возраста манифестации заболевания в группах больных мужчин и женщин, которые, однако, не носили достоверного характера. Так, в группе больных мужчин этот показатель составил 14,0±2,3 года, а женщин — 21,0±7,0 лет (p>0,05). Появление выраженных клинических симптомов отмечено лишь у 65% женщин — носительниц мутации в гене *GJB1*. Остальные 35% носительниц считали себя практически здоровыми и лишь у 15% из них нерезко выраженные признаки поражения периферических нервов выявлялись только при тщательном клиническом осмотре и проведении ЭНМГ-исследования. В ряде случаев клинические проявления заболевания у женщин выявлялись только при осмотре и характеризовались тремором пальцев вытянутых рук, снижением коленных и ахилловых рефлексов и/или нерезко выраженным расстройством чувствительности [2, 5, 37].

В обследуемой нами группе у 75% пораженных женщин обнаруживалась деформация стоп по типу полых. Наличие фридрейховых стоп выявлено нами лишь у 2,5% женщин, в то время как у мужчин — в 23% случаев. У всех больных мужчин и 78% больных женщин отмечены расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц ног. Наиболее часто у больных мужского пола наблюдалось сочетанное снижение поверхностной и проприоцептивной чувствительности в ногах, однако в 30% случаев выявлялась гиперестезия кожи стоп, которая в ряде случаев сочеталась с нарушением двумерно-пространственного чувства. Наряду с этим отмечена высокая частота симптомов спиноцеребеллярной атаксии, нарушения проприоцептивной чувствительности в ногах, тремора пальцев вытянутых рук и фасцикуляций мышц тазового и плечевого пояса, наличие которых свидетельствовало о заинтересованности мотонейронов передних рогов спинного мозга. Эти данные позволяют предположить, что морфологический дефект при НМСН 1 Х типа не ограничивается поражением только периферических нервов, но может быть более генерализованным с распространением поражения на структуры ЦНС. В пользу этого свидетельствуют также выявленные признаки поражения черепных нервов (III, VII и VIII пары), обнаруженные нами у 17% больных мужчин и 2% женщин.

Важно отметить, что у части больных женщин показатели СПИ по срединному нерву превышали 38 м/с, что является пороговым значением для разграничения 1-го и 2-го типа НМСН. Среднее значение этого показателя в группе больных мужчин составило 30,2±5,3 м/с, в группе женщин — 42,6±8,3 м/с (p>0,05). Выявленные гендерные различия могут быть связаны как с модифицирующим влиянием нормальной копии гена *GJB1* Х-хромосомы, так и особенностями патогенетических механизмов аллельных вариантов заболевания.

Учитывая результаты экспериментальных исследований, показавших, что отдельным доменам Cx32 принадлежит различная роль в функционировании ионного канала глии, нами был проведен анализ особенностей клинических проявлений заболевания у больных с мутациями в гене *GJB1*, приводящими к изменению аминокислотной последовательности отдельных белковых доменов.

При анализе фенотипических проявлений в группах больных с наличием мутаций, нарушающих структуру ТМ, EC, IC, выявлен ряд достоверных различий в спектре и частоте встречаемости отдельных клинических признаков, свидетельствующих о различии тяжести течения заболевания. Показано, что мутации, изменяющие аминокислотную последовательность ТМ- и IC-доменов, характеризовались менее выраженными клиническими симптомами и темпом прогрессирования заболевания по сравнению с больными, имеющими патологию EC-домена. Наибольшая выраженность клинических проявлений НМСН 1 Х наблюдалась у больных обоего пола при патологии С-конца белковой молекулы

Полученные результаты можно объяснить с точки зрения наибольшей значимости С-концевого участка в функционировании щелевого соединения и ионного канала

Таблица 4. **Анализ частоты встречаемости клинических признаков у больных мужского и женского пола с НМСН 1 Х**

Наименование симптома	Частота, %		*p*
	мужчины	женщины	
Деформация стоп по типу			
фридрейховых	23,1	2,5	0,0066*
полых	58,41	75,17	0,1159
эквиноварусных	9,26	7,32	0,7367
Гипестезия			
стоп	59,26	36,59	0,0311*
кистей	42,59	14,63	0,0043**
Гиперестезия			
стоп	25,93	17,07	0,3053
кистей	24,07	14,63	0,2575
Нарушение проприоцептивной чувствительности			
в ногах	44,44	24,39	0,0464*
в руках	29,63	7,32	0,0084*
Отсутствие/снижение			
ахилловых рефлексов	94,44	63,41	0,0002**
коленных рефлексов	83,33	51,22	0,0011**
рефлекса с двуглавой мышцы	44,44	9,76	0,0004**
карпорадиального рефлекса	87,04	36,59	0,0001**
Деформация кистей	33,33	9,76	0,0083**
Гипотрофия мышц кистей	51,85	19,51	0,0018**
Степпаж	72,22	39,02	0,0016**
Интенционный тремор кистей	38,89	17,07	0,0231*
Тремор пальцев вытянутых рук	48,15	34,15	0,1743
Фасцикуляции мышц	44,44	7,32	0,0001**
Спино-мозжечковая атаксия	79,63	43,9	0,0002**
Нарушение черепно-мозговой иннервации	16,67	2,44	0,0276*
Гипотрофия мышц голени	35,19	31,71	0,7231
Асимметрия поражения	11,11	12,2	0,8697
Гипертрофия икроножных мышц	1,85	7,32	0,1918

Примечание. Отличия достоверны: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

глии: обеспечение процессов олигомеризации Cx32 и внутри- и межклеточного обмена кальция осуществляется главным образом за его счет. Эти данные являются дополнительным доказательством значимости отдельных аминокислотных остатков полипептидной цепи Cx32, замена которых может приводить к различной степени выраженности нарушений функционирования щелевых соединений в миелиновой оболочке периферических нервов.

Анализ спектра и частоты встречаемости различных типов мутаций в гене *GJB1*, проведенный у больных с НМСН 1 Х из популяции РФ, подтвердил существование выраженной аллельной гетерогенности заболевания. Полученные результаты позволяют оптимизировать процесс постановки диагноза НМСН 1 Х типа у больных мужчин и женщин, повысить эффективность проведения медико-генетического консультирования отягощенных семей и прогнозировать тяжесть течения заболевания у больных с различными аллельными вариантами НМСН 1 Х типа.

Таким образом, в результате обследования большой выборки больных показано, что Х-сцепленная НМСН является вторым по частоте генетическим вариантом заболевания, на долю которого приходится 22% от общего количества больных этой группы. Особенностью этого генетического варианта является значительное различие в тяжести клинических проявлений у больных мужского и женского пола. Показано, что у большинства больных женского пола клинические проявления выражены меньше, а у 20% — отсутствовали вовсе. Кроме того, показатели скорости проведения импульса по срединному нерву часто превышали 38 м/с, что приводило к ошибочной диагностике аксонального варианта НМСН. Это обстоятельство позволяет ряду авторов выделять этот генетический вариант в отдельную группу, а также требует расширения показаний для тестирования в гене *GJB1* у больных женского пола с показателями СПИ по *n. medianus* от 35 до 52 м/с. Кроме того, учитывая варьирующую экспрессивность патологического гена, необходимо осуществлять поиск мутаций у всех родственниц пробанда с НМСН 1 Х типа даже при отсутствии жалоб с их стороны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бадалян Л.О., Скворцов И.А., Дунаевская Г.Н. и др.* О клинической систематике и диагностике полинейропатий. Журн невропат и психиат 1983; 3: 1—9.
2. *Дадали Е.Л.* Наследственные нервно-мышечные заболевания: диагностика и медико-генетическое консультирование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999; 35.

3. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под. ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М: Медицина 1998.
4. *Тибуркова Т.Б., Щагина О.А., Дадали Е.Л. и др.* Исследование гена GJB1 в выборке российских больных с наследственной моторно-сенсорной нейропатией типа I. Мед ген 2009; 7: 30—38.
5. *Федотов В.П.* Клинико-генетический анализ наследственных моторно-сенсорных нейропатий в Воронежской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж 2002; 24.
6. *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; 339: 247—253.
7. *Balice-Gordon R.J., Bone L.J., Scherer S.S.* Functional gap junctions in the Schwann cell myelin sheath. J Cell Biol 1998; 142: 1095—1104.
8. *Bergoffen J., Scherer S.S., Wang S. et al.* Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 1993; 262: 2039—2042.
9. *Birouk N., LeGuern E., Maisonobe T. et al.* X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. Neurology 1998; 50: 1074—1082.
10. *Bone L., Deschenes S., Balice-Gordon R. et al.* Connexin32 and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neurobiol Dis 1997; 4: 221—230.
11. *Bruzzone R., White T., Paul D.* Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. Eur J Biochem 1996; 238: 1: 1—27.
12. *Castro C., Gomez-Hernandez J., Silander K., Barrio L.* Altered formation of hemichannels and gap junction channels caused by C-terminal connexin-32 mutations. J Neurosci 1999; 19: 3752—3760.
13. *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: 97—138.
14. *Cherryson 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; 55: 1261.
15. *Deschenes S., Walcott J., Wexler T. et al.* Altered trafficking of mutant connexin32. J Neurosci 1997; 17: 9077—9084.
16. *Dubourg O., Tardieu S., Birouk N. et al.* Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Brain 124: 1958—1967, 2001.
17. *Dyck P.J., Lambert E.H.* Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. Arch Neurol 1968; 18: 603—618.
18. *Dyck P., Chance P., Lebo R., Carney J.* Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Peripheral Neuropathy (eds: P. Dyck, P. Thomas, J. Griffin, P. Low, J. Poduslo). Philadelphia, W.B. Saunders Company 1993; 1094—1136.
19. *Evans W.H.* Assembly of gap junction intercellular channels. Biochem Soc Trans 1994; 22: 788—792.
20. *Fairweather N., Bell C., Cochrane S. et al.* Mutations in the connexin 32 gene in X-linked dominant Charlot-Marie-Tooth disease (CMTX1). Hum Mol Genet 1994; 13: 29—34.
21. *Fallon R., Goodenough D.* Five-hour half-life of mouse liver gap-junction protein. J Cell Biol 1981; 90: 521—526.
22. *Fishman G., Eddy R., Shows T. et al.* The human connexin gene family of gap junction proteins: distinct chromosomal locations but similar structure. Genomics 1991; 10: 250—256.
23. *Gilula N., Kumar N.* The gap junction communication channel. Cell 1996; 84: 381—388.
24. *Goodenough D., Goliger J., Paul D.* Connexins, connexons, and intercellular communication. Annu Rev Biochem 1996; 65: 475—502.
25. *Hahn A., Brown W., Koopman W., Feasby T.* X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. Brain 1990; 113: 1511—1525.
26. *Ikeda W., Nakanishi H., Tanaka Y. et al.* Cooperation of Cdc42 small G protein-activating and actin filament-binding activities of frabin in microspike formation. Oncogene 2001; 20: 3457—3463.
27. *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; 63: 486—491.
28. *Ionasescu 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; 47: 541—544.
29. *Ionasescu V.* X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and connexin32. Cell Biol Int 1998; 22: 807—813.
30. *Martin P., Mambetisaeva E., Archer D. et al.* Analysis of gap junction assembly using mutated in Charlot-Mfrie-Tooth X-linked disease. J Neurochemistry 2000; 74: 2: 711—727.
31. *Mersiyanova I., Ismailov S., Polyakov A. et al.* Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. Hum Mutat 2000; 15: 340—347.
32. *McMillan J., Harper P.* Clinical genetics in neurological disease. J neurol neurosurg psychiatr 1994; 57: 1: 7—15.
33. *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; 9: 47—52.
34. *Nelis E., Haites N., Van Broeckhoven C.* Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. Hum Mutat 1999; 13: 11—28.
35. *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; 61: 43—46.
36. *Ressot C., Latour P., Blanquet-Grossard F. et al.* X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMTX): new mutations in the connexin32 gene. Hum Genet 1996; 98: 172—175.
37. *Rozear M., Pericak-Vance M., Fischbeck K. et al.* Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked: a half century follow-up. Neurology 1997; 37: 1460—1465.
38. *Scherer S., Deschenes S., Xu Y. et al.* Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS. J Neurosci 1995; 15: 8281—8294.
39. *Van Broekhoven C.* European CMT Consortium homepage 1999; http://molgen-http://www.uia.ac.be/CMT Mutations
40. *VanSlyke J.K., Deschenes S.M., Musil L.S.* Intracellular transport, assembly, and degradation of wild-type and diasease-linked mutant gap junction proteins. Mol Boil Cell 2000; 11: 1933—1946.