

АУТОСОМЫН РЕЦЕССИВ ГЕНЭЭР УДАМШИХ, МИЕЛИНГҮЙЖИХ ШАРКО-МАРИ-ТУТЫН ӨВЧНИЙ (ШМТӨ4) МОЛЕКУЛ ГЕНЕТИКИЙН ҮНДЭС (ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ)

Ц. Билэгтсайхан¹, Ц. Гандолгор², Г. Оюунгэрэл¹, Н. Мөнхтүвшин¹, Б. Мөнхбат¹

¹Анагаах Ухааны Хүрээлэн, Эрдэм Шинжилгээний Төв Лаборатори
²Чингэлтэй Дүүргийн Эрүүл Мэндийн Нэгдэл

MOLECULAR GENETICS OF AUTOSOMAL-RECESSIVE DEMYELINATING CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE (REVIEW ARTICLE)

Ts. Bilegtsaikhan¹, Ts. Gandolgor², G. Oyungere¹, N. Munjtuвшin¹, B. Munkhbat¹

¹Medical Research Institute
²Health Department of Chingeltei District

Abstract

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a clinically and genetically heterogeneous group of disorders. Useful classification is still clinical and electrophysiological classification that divides CMT into CMT type 1 - demyelinating form and CMT type 2 - axonal form. An intermediate type is also increasingly being determined. Inheritance can be autosomal dominant, X-linked and autosomal recessive (AR). In this review, we will focus on the clinical and/or electrophysiological findings and molecular genetics of AR CMT1 (CMT4). Ten genes, *GDAP1*, *MTMR2*, *MTMR13*, *SH3TC2*, *NDRG1*, *EGR2*, *PRX*, *CTDP1*, *FGD4* and *SAC3* have been identified in the CMT4A, CMT4B1, CMT4B2, CMT4C, CMT4D, CMT4E, CMT4F, CCFDN, CMT4H and CMT4J types, respectively. In addition, susceptibility locus on chromosome 10q23 has been found for CMT4G disease. Molecular genetics of demyelinating AR CMT are large disabilities of proteins in Schwann cells and their functions (transcriptional factor, protein transport, protein sorting, intra/extra cellular compartments, signal transduction, cell division, and cell differentiation). It has been rising necessary requirements to define clinical and genetic subtypes of the AR CMT1, prevent from disease, give reproductive and genetic counselling, and develop methods for reducing and clear disease risk factor.

Key words: AR CMT1, *GDAP1*, *MTMR2*, *MTMR13*, *SH3TC2*, *NDRG1*, *EGR2*, *PRX*, *CTDP1*, *FGD4*, *SAC3* gene
Pp. 37-42, Table 1, References 45

Удиртгал

Шарко-Мари-Тутын Өвчин 1-ийн (ШМТӨ1) аутосомын рецессив генээр удамших хэлбэрүүдийг ШМТӨ4 гэж нэрлэдэг. Аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-ний хэлбэрүүд нь эмнэлзүйн хувьд аутосомын доминант генээр удамших хэлбэрүүдээс илүү хүнд байдаг. Эмнэлзүйн анхны шинж тэмдэг 10 хүртэлх насанд илэрнэ. ШМТӨ-ний сонгодог шинжүүд илрэхийн зэрэгцээ хүүхдэд хөдөлгөөний хөгжил хоцрогдох, насанд хүрэгсдэд үений хэлбэр алдагдах, тэнцвэргүйдэл, сколиоз зэрэг өвөрмөц шинжүүд илэрдэг. Өвчний явц түргэн даамжрах хандлагатай.¹ ШМТӨ1-ийн аутосомын рецессив генээр удамших хэлбэрүүд нь ховор тохиолдоно.

Электрофизиологийн шинжилгээнд мотор мэдрэлийн ширхэгээр сэрэл дамжих хурд (мМСДХ) нь 38м/с-ээс бага байна. Биопсийн шинжилгээнд булцуу төст бүтэц илэрдэг. Аксон ширхэгийг хучих нягт миелин бүрхүүл нугларсан байх нь (focally folded myelin) ШМТӨ4В хэлбэрүүдийг ялган оношлох гистологийн үндсэн шинж юм.^{2,3}

Аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн генетикийн 11 хэлбэрийг одоогоор тодорхойлоод байна. Тэдгээрийн дотроос ШМТӨ4А, ШМТӨ4В1, ШМТӨ4В2, ШМТӨ4С, ШМТӨ4Д, ШМТӨ4Е, ШМТӨ4Ф, болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт

хавсран илрэх невропати, ШМТӨ4Н, ШМТӨ4J гэсэн 10 хэлбэрүүдийг нөхцөлдүүлэгч генүүдийг илрүүлээд байна. Харин ШМТӨ4G хэлбэрийг нөхцөлдүүлэгч ген тодорхойгүй байгаа хэдий ч эмгэг уялдаат локусыг илрүүлээд байна (Хүснэгт 1). Энэхүү хэвлэлийн тоймд аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-ний молекул генетикийн шинж чанарыг эмнэлзүй, электрофизиологи, патморфологийн шинжүүдтэй нь уялдуулан тодорхойлохыг зорилоо.

GDAP1 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4А хэлбэр

Ben Othmane нарын судлаачид 1993 онд Тунис гаралтай 4 гэр бүлд 8q13-q21.1 локусыг тодорхойлсон нь ШМТӨ4-ийг нөхцөлдүүлэгч генетикийн хүчин зүйлийг тодорхойлсон анхны тохиолдол байсан. Эмнэлзүйн онцлог шинж тэмдгийн хувьд хүүхдэд хөдөлгөөний хоцрогдол 2 наснаас эхэлдэг бөгөөд улмаар 10-20 хүртэлх насанд өвчтөн суугаа болдог байна.⁴

ШМТӨ4А хэлбэрийг *GDAP1* генийн мутац нөхцөлдүүлж байгааг хэд хэдэн судалгааны үр дүн баталсан байдаг.^{5,6} Түүнчлэн *GDAP1* генийн мутац нь аутосомын рецессив генээр удамших аксоны ШМТӨ4С2, ШМТӨ4С4 хэлбэрийг,^{7,8} аутосомын доминант генээр удамших аксоны ШМТӨ2К хэлбэрийг,⁹

аутосомын рецессив генээр удамших завсрын хэв шинж бүхий ШМТӨ-ийг^{10, 11} тус тус нөхцөлдүүлдэг.

GDAP1 нь 358 амин хүчлээс тогтох уураг юм. Түүний бүтэц, үүрэг үйл ажиллагааг сүүлийн жилүүдэд эрчимтэй судалж байна. *GDAP1* нь глутатион S трансферазийн (Glutathione S-transferase) идэвхт уураг хэмээн тодорхойлж байсан бол 2005 онд хэвлэгдсэн Redrola нарын судалгаанд глутатион S трансферазийн идэвх үзүүлдэггүй хэмээн дурьджээ.^{12, 13} Цаашилбал

GDAP1 нь миелинжсэн Шваны эсүүдтэй харьцуулахад мэдрэлийн нейронд илүүтэйгээр экспресслэгдэж *GDAP1* генийн мутацын улмаас аксоны гэмтэл үүсдэг байна. Иймд ШМТӨ4А нь аксоны невропатийн ангилалд орж болох юм. Түүнчлэн *GDAP1* нь эсийн митохондрид экспресслэгддэг учир ШМТӨ4А хэлбэр нь митохондрийн гэмтлээр нөхцөлдөх невропатийн төрөлд ч орж болох юм.¹³

Хүснэгт 1. Аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн (ШМТӨ4) хэлбэрүүд

Генетикийн хэлбэр	Эмнэлзүйн шинж тэмдэг (ш/т)	Локус	Ген	Уураг	Уургийн үйл ажиллагаа	Ном зүй	OMIM дугаар
ШМТӨ4А	Хүнд невропати; 3 хүртэлх насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	8q13-q21	<i>GDAP1</i>	Ganglioside induced differentiation associated protein 1 - Ганлиозидоор өдөөгдөх ялгаран хөгжлийг нөхцөлдүүлэгч уураг 1	Глутатион трансферазийн механизмаар митохондрийн зөөвөрлөлтөнд оролцдог	4-6, 12, 13	214400 606598
ШМТӨ4В1	Хүнд невропати; биопсид миелин бүрхүүл нугларах; 4 хүртэлх насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	11q23	<i>MTMR2</i>	Myotubularin related protein 2 - Миотубуларин холбоот уураг 2	Фосфатазын идэвхтэй; уургийн ялган ангилалт (protein sorting), зөөгдөлт, задралын процесст оролцдог	3, 14-17	601382 603557
ШМТӨ4В2	Биопсид миелин бүрхүүл нугларах; 10 хүртэлх насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	11p15	<i>MTMR13 (SBF2)</i>	Myotubularin related protein 13 - Миотубуларин холбоот уураг 13 (Set-binding factor 2)	<i>MTMR2</i> - той ижил фосфатазын идэвхтэй	18-21	604563 607697
ШМТӨ4С	ШМТӨ4-ийн үндсэн шинжүүд, багана нурууны деформаци өөрчлөлт; 10-20 насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	5q23-q33	<i>SH3TC2 (KIAA1985)</i>	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2	Уураг засах (chaperone), уургийн зөөвөрлөлт, митоз хуваагдал, РНХ синтез, эс хоорондын харилцан үйлчлэл, эсийн гадаргуугаас бөөм рүү дохио дамжуулах зэрэг процесст оролцдог	22-24	601596 608206
ШМТӨ4D	Ломын УХМН; дүлийрэл, хэл хатингарших; 10 хүртэлх насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	8q24	<i>NDRG1</i>	N-myc downstream regulated gene 1	Миелин бүрхүүлийн бүтэц, тогтвортой байдалд оролцдог. Өөх тосны зөөвөрлөлт, тэнцвэрт байдалд оролцдог	25-27	601455 605262
ШМТӨ4Е	Хүнд невропати; миелинжилт буурах; төрөх үед эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	Early growth response element 2 - Эрт үеийн өсөлтийн хариу мэдээллийн уураг 2	Миелинжих процесст оролцогч бусад уургуудыг кодлогч генийн транскрипцийг эхлүүлдэг	28-30	605253 129010
ШМТӨ4F	Хүнд невропати; хүүхдэд хөдөлгөөний хөгжлийн хоцрогдол; 1-2 насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	19q13.1-q13.3	<i>PRX</i>	Periaxin - Периаксин	Шваны эсийн дотоод, гадаад хэсэгт араг ясыг бүрдүүлдэг	31-34	145900 605725
CCFDN	Болор цайсан байх, нүүрний хэлбэрийн өөрчлөлт, оюуны хомсдол, намхан нуруу, гипогонадизм; төрөх үед эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	18q23-qter	<i>CTDP1</i>	Carboxy-terminal domain phosphatase 1 - Фосфатазын идэвхт карбокси терминал домэйн 1	РНХ полимераз II - ийн С төгсгөлийн хэсгийг фосфоргүйжүүлдэг; транскрипцийн процесст түлхүүр үүрэгтэй	35-37	604168 604927
ШМТӨ4G	Руссегийн УХМН; хүнд невропати; 8-16 насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ.	10q23	Тодорхойгүй	Тодорхойгүй	Тодорхойгүй	38	605285
ШМТӨ4H	ШМТӨ4-ийн үндсэн шинжүүд, доод мөчдөд давамгайлна; 1-2 насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	12q11.21-q13.11	<i>FGD4</i>	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4 - FYVE, RhoGEF, PH домэйн агуулах уураг 4	Эсийн доторх болон эс хоорондын дохио дамжуулалтанд оролцдог	39-41	609311 611104
ШМТӨ4J	Хүнд невропати; тахир дутуу болох; 5 хүртэлх насанд эмнэлзүйн ш/т илэрнэ	6q21	<i>SAC3</i>	Sac domain-containing inositol phosphatase 3 - Инозитол фосфатазын домэйн бүхий уураг	Эсийн доторх цэврүүт зөөгдөлтийг идэвхжүүлэгч фосфатидил инозитол 3,5-бифосфатын синтезд оролцдог	42	611228 609390

^aНэг генийн эмгэг буюу Менделийн эмгэгийн цахим мэдээллийн сан (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>). ШМТӨ - Шарко-Мари-Тутын өвчин; PHX - рибонуклейн хүчил; CCFDN, Congenital Cataracts Facial Dysmorphism Neuropathy - Болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропати.

MTMR2 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4В1 хэлбэр

1996 онд Bolino нарын судлаачид ШМТӨ4В1 хэлбэрийг нөхцөлдүүлэгч локусыг (11q23) анх тодорхойлсон.¹⁴ Улмаар хромосомын 11q23 локуст байрлах *MTMR2* генийн цэгэн мутац ШМТӨ4В1 хэлбэрийг нөхцөлдүүлж байгааг тодорхойлсон.¹⁵

ШМТӨ4В1 хэлбэр нь захын болон төвийн гаралтай саа, саажилтаар илрэх харьцангуй хүнд невропати юм. Өвчтөн 30 наснаас өмнө суугаа болж 40-50 нас хүрэхэд нас бардаг байна. Эдийн шинжилгээнд аксон ширхэгийг хучих нягт миелин бүрхүүл нугларсан байх нь ШМТӨ4В хэлбэрийг бусад ШМТӨ4 хэлбэрүүдээс ялган оношлох чухал шинж юм.³

MTMR2 уураг нь миотубуларины бүлгийн уураг юм. Миотубуларинууд нь фосфотирозин, фосфосерин, фосфоинозитид зэрэг фосфоржсон нэгдлүүдийг фосфоргүйжүүлэхэд оролцдог.¹⁶ *MTMR2* уураг нь Шваны эсэд экспресслэгдэж эсийн доторх уургийн ялган ангилалт (protein sorting), уургийн зөөгдөлт, уургийн задралын процесст чухал үүрэгтэй болох нь тогтоогдоод байна.^{17, 18}

Иймд *MTMR2* генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4В1 хэлбэрийн үед миелинжилт буюу Шваны эс ялгаран хөгжих процесст оролцдог фосфоргүйжүүлэх ферментийн фосфатазын идэвх буурсанаас эсийн доторх уургийн ялган ангилалт, зөөгдөлт, задрал зэрэг процессууд алдагддаг байна.

MTMR13 (SBF2) генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4В2 хэлбэр

Эмнэлзүйн шинж тэмдгийн хувьд ШМТӨ4В1 ба ШМТӨ4В2 хэлбэрүүд огт ялгагдахгүй. Аксон ширхэгийг хучих нягт миелин бүрхүүл нугларах шинж эдийн шинжилгээнд илэрдэг.³ Итали гаралтай гэр бүлийн гишүүдэд илэрсэн аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ-ний генетикийн хүчин зүйлийг тодорхойлоход ШМТӨ4-ийн урьд нь тодорхойлогдож байсан кандидат локусууд илрээгүй бөгөөд харин шинэ 11p15 локус тодорхойлогдсон.¹⁹ Улмаар 2003 онд ШМТӨ4В2 бүхий гэр бүлд миотубуларины бүлгийн өөр нэгэн уургийг кодлогч ген болох *MTMR13* генийн мутацыг тодорхойлсон.²⁰

MTMR13 уураг нь *MTMR2* уургийн адил фосфатазын идэвхт уураг бөгөөд эмгэг үүсгэх патмеханизм нь *MTMR2*-той ижил юм. *MTMR13* болон *MTMR2* уургууд нь өөр хоорондоо харилцан үйлчлэлцэж фосфорт нэгдлийг фосфоргүйжүүлэх ферментийн идэвхийг үзүүлдэг. *MTMR13* уураг нь *MTMR2* уургийг идэвхжүүлэхээс гадна бие даан фосфатазын идэвхт үйл ажиллагааг явуулдаг.^{18, 21}

SH3TC2 (KIAA1985) генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4С хэлбэр

1993 онд ШМТӨ4А хэлбэрийг нөхцөлдүүлэгч локус (8q13-q21.1), 1996 онд ШМТӨ4 В1 хэлбэрийг

нөхцөлдүүлэгч локус (11q23) илэрсэний дараагаар 1996 онд Le Guern нарын судлаачид ШМТӨ4С хэлбэрийг нөхцөлдүүлэгч локусыг (5q23-q33) төрөл ойртолт бүхий Алжир гаралтай 2 гэр бүлийн гишүүдэд тодорхойлсон.^{4, 14, 22} ШМТӨ4С хэлбэрийн үед аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-ний эмнэлзүйн үндсэн шинжүүд илэрдэг.

Senderek нарын судлаачид аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ бүхий Герман, Итали, Грек, Иран, Турк гаралтай 12 гэр бүлийн гишүүдэд *SH3TC2* генийн 11 төрлийн мутацыг илрүүлсэн. *SH3TC2* ген нь захын мэдрэлийн эсүүдийг оролцуулаад мэдрэлийн олон төрлийн эсүүдэд экспресслэгддэг.²³ 2006 онд хэвлэгдсэн Azzedine нарын судалгаанд аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-тэй 10 гэр бүлийг хамруулсан бөгөөд *SH3TC2* генийн 10 мутац тодорхойлогдсоноос найм нь Senderek нарын судалгаанд дурьдагдаагүй шинэ мутацууд байсан. ШМТӨ4С хэлбэрийг оношлох эмнэлзүйн ач холбогдолтой шинж нь багана нурууны деформаци өөрчлөлт байж болохыг дурьдсан байна.²⁴

SH3TC2 уураг нь TRP болон SH домэйнүүдийг агуулна. *SH3TC2* уургийн TRP домэйн нь уураг засах процесс (chaperone function), уургийн зөөвөрлөлт, митоз хуваагдал, рибонуклейн хүчлийн (PHX) синтез зэрэг эсийн дотоод процесст оролцдог бол SH домэйн нь эс хоорондын харилцан үйлчлэл, эсийн гадаргуугаас бөөм рүү дохио дамжуулахад оролцдог байна.²⁴ Иймд *SH3TC2* генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4С хэлбэрийн үед захын мэдрэлийн системд тухайлбал аксон ширхэгийг хучих Шваны эсийн доторх болон бусад эсүүдтэй харилцан үйлчлэлцэх олон төрлийн процессууд алдагддаг байна.

NDRG1 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4D хэлбэр

ШМТӨ4D хэлбэрийг Ломын УМСН гэж нэрлэдэг. Kalaydjieva нарын судлаачид 1996 онд Болгарын Лом (Lom) хотын нэгэн гэр бүлд маш ховор тохиолддог аутосомын рецессив генээр удамших УМСН-ийг анх тодорхойлсон. ШМТӨ4D хэлбэртэй гэр бүлд бусад аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн генетикийн хэлбэрүүдийг нөхцөлдүүлэгч локусууд илрээгүй бөгөөд харин хромосомын 8q24 хэсэгт эмгэг уялдаат шинэ генетикийн хүчин зүйл тодорхойлогдсон. Эмгэг бага насанд доод мөчдийн сулралаар эхэлж 5-15 хүртэлх насанд дээд мөчдийн саагаар даамжирч байсан. Ихэнх өвчтөнүүд 25-50 хүртэлх насанд суугаа болдог байна.^{25, 26}

NDRG1 генийн мутац (Arg148Stop) нь стоп кодоныг агуулах тул бүрэн бус, богино *NDRG1* уургийг нийлэгжүүлдэг. Бүтцийн хувьд бүрэн бус байгаа уураг нь үйл ажиллагааны хувьд ч дутагдалтай байх нь дамжиггүй. *NDRG1* нь фосфоржих процесст оролцдог хэд хэдэн бүтцүүдийг агуулдаг. *NDRG1* генийн үүрэг, үйл ажиллагаа тодорхойгүй байгаа хэдий ч Шваны эсийг оролцуулан маш олон төрлийн эсийн гадаргууд экспресслэгдэж эсийн ялгаран хөгжил, өсөлтийн зохицуулгад оролцдог байж магадгүй гэсэн таамаглалууд байдаг.²⁷

EGR2 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4Е хэлбэр

Хүүхэд төрөх үед эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүдэг байснаа хөдөлгөөний хөгжлийн хоцрогдолоор илэрдэг.

Мөчдийн дисталь булчин төдийгүй проксимал хэсэгт ч сулрал, хатингаршил илэрдэг. Электрофизиологийн шинжилгээнд мМСДХ нь 3-8м/с хүрч онцгой удааширна. Эдийн шинжилгээнд миелингүйжилтийн шинж илэрнэ. *EGR2* генийн мутац ШМТӨ4Е хэлбэрийг нөхцөлдүүлнэ.²⁸ Түүнчлэн аутосомын доминант генээр удамших ШМТӨ1D хэлбэрийг *EGR2* генийн мутац нөхцөлдүүлдэг.

EGR2 уураг нь нягт миелин бүрхүүлийн бүтцийн уургуудыг кодлогч генийн транскрипцийг эхлүүлж чаддаг учраас транскрипцийн фактор гэж нэрлэгддэг. Шваны эсэд эхэлж *EGR2* уураг нийлэгжсэний дараагаар нягт миелин бүрхүүлийн бүтцийн уургууд (*PMP22*, *MPZ*, *Cx32/GJB1*, *PRX*) нийлэгждэг.^{29, 30} Өөрөөр хэлбэл *EGR2* уураг нь миелинжих процессийг эхлүүлэх дохио болдог. Иймд *EGR2* генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4Е хэлбэрийн үед нягт миелин бүрхүүлийн бүтцийн уургуудын нийлэгжил болдоггүй байна.

PRX генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4F хэлбэр

2000 онд Delague нарын судлаачид төрөл ойртолт бүхий гэр бүлийн гишүүдэд илэрсэн аутосомын рецессив генээр удамших миелингүйжих ШМТӨ-ний шинэ локусыг (9p13.1-13.3) тодорхойлсон. ШМТӨ4-ийн шинэ хэлбэр байж болохыг дурьдаад ШМТӨ4F гэсэн нэршлийг гаргасан. ШМТӨ4F нь эмнэлзүйн хүнд хэлбэр юм. Хүүхэд 12-18 сартайд сууж, ойролцоогоор 24 сартайд алхаж байсан нь хөдөлгөөний хөгжлийн хоцрогдлыг илтгэнэ. Биопсийн шинжилгээнд миелингүйжилтийн болон аксоны гэмтлийн шинжүүд хавсран илэрдэг.³¹

Периаксин (*PRX*) уураг нь зөвхөн Шваны эсүүдэд нийлэгждэг. Транскрипцийн дараах процессингийн шатанд мэдээллийн рибонуклейн хүчлийн (мРНХ) альтернатив сплайсингийн дүнд S ба L гэсэн 2 төрлийн периаксин уургийн мэдээллийг агуулсан бие гүйцсэн мРНХ үүсдэг. Нийлэгжсэн S-периаксин нь цитоплазмд хуримтлагддаг бол L-периаксин нь Шваны эс бие гүйцээгүй байхад бөөмөнд хадгалагдаж байснаа ялгаран хөгжсөний дараагаар мембран руу шилжин байрладаг.^{32, 33} Шваны эсийн мембраны гаднах давхаргад байрлах L-периаксин нь дистрофин холбоот уураг, дистрогликан, аксоны гаднах бүрхүүлтэй (*basal lamina*) дэс дараалан холбогдож нэгдмэл бүтцийг үүсгэдэг. Нөгөөтэйгүүр S-периаксин нь эсийн мембраны дотор хэсэгт байрлаж актин зэрэг эсийн араг ясыг (цитоскелет) бүрдүүлэгч уургуудтай холбогддог.³⁴ Энэ бүгдээс үзэхэд периаксинууд нь олон төрлийн уургуудтай холбогдож эсийн дотоод, гадаад хэсэгт араг ясыг бүрдүүлж байна. Иймд ШМТӨ4F хэлбэрийн үед Шваны эсийн ялгаран хөгжил буюу миелинжилт хэвийн байх боловч *PRX* генийн мутацийн улмаас эсийн араг ясыг бүрдүүлэгч уургийн дутагдал болж миелинжсэн аксон ширхэгийг хучих гадна бүрхүүл тогтворгүй болдог. Улмаар хэлбэржсэн Шваны эсүүд буюу нягт миелин бүрхүүл задарч миелингүйжилтийг үүсгэдэг.

CTDP1 генийн мутацаар нөхцөлдөх болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропати

Болгар гаралтай гэр бүлд аутосомын рецессив генээр удамших миелингүйжих ШМТӨ-ний шинжээс гадна болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрх

өөрчлөгдөх шинж (*facial dysmorphic features*), хөнгөн хэлбэрийн оюуны хомсдол, намхан нуруу, гипогонадизм зэрэг эмнэлзүйн олон хам шинжүүд хосолж илэрсэн. Илэрч буй хам шинжээр нь болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропати гэж нэрлэх болсон (*CCFDN*, *Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy*). Хромосомын 18q23-qter хэсэгт эмгэг уялдаат локус тодорхойлогдсон.³⁵ Улмаар 2003 онд болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропати нь *CTDP1* генийн цэгэн мутацаар нөхцөлдөж байгааг тогтоосон.³⁶

CTDP1 нь PHX полимераза II-ын бүтцийн үндсэн нэгж болох фосфатазын идэвхт домэйний уураг юм. Иймд *CTDP1* генийн мутацаар нөхцөлдөх болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропацийн үед генийн экспрессийн транскрипцийн шатанд PHX полимераза II эсгэгийн оролцоотойгоор транскрипт буюу мРНХ үүсэх процесс алдагддаг байна.^{36, 37}

ШМТӨ4G хэлбэр

ШМТӨ4G хэлбэрийг Руссегийн УМСН гэж нэрлэдэг. Rogers нарын судлаачид Болгар гаралтай гэр бүлүүдийг хамруулсан судалгаагаар аутосомын рецессив генээр удамших миелингүйжих УМСН-ийн 3 локусыг тодорхойлсон. Үүнд: 1-рт 1996 онд Ломын УМСН-ийг нөхцөлдүүлэгч локус (8q24), 2-рт 1999 онд болор цайх төрөлхийн эмгэг, нүүрний төрх өөрчлөлт хавсран илрэх невропацийг нөхцөлдүүлэгч локус (18q23-qter), 3-рт 2000 онд Руссегийн УМСН-ийг нөхцөлдүүлэгч локусыг (10q23) тус тус илрүүлсэн.^{25, 35, 38}

Руссегийн УМСН-тай өвчтөн 40-50 хүртэлх насанд доод мөчдийн булчин нийтдээ саажиж улмаар мэдрэхүй алдагддаг байна. Хромосомын 10q23 хэсэгт ойрхон орших *EGR2* ген нь Руссегийн УМСН-ийн үед ач холбогдолтой байж болох юм гэсэн таамаглал байдаг.³⁸

FGD4 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4H хэлбэр

Энэхүү хэлбэрийн талаар 2004 оны 7 сард болсон Европ, Хойд Америкийн ШМТӨ-ний холбооны хурал дээр анх хэлэлцэгдэж, улмаар 2005 онд хэвлэлд нийтлэгдсэн. Ливан, Алжир гаралтай төрөл ойртолт бүхий 2 гэр бүлийн 10 гишүүнд аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ тодорхойлогдсон. Кандидат локусыг илрүүлэх шинжилгээг нийт геном даяар явуулсан бөгөөд аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-ний өмнөх хэлбэрүүдэд тодорхойлогдож байгаагүй шинэ локусыг (12q11.21-q13.11) илрүүлсэн.^{39, 40} Улмаар уг судалгааны баг кандидат локусын ойролцоох генүүдийг шинжлэн судалсаны үр дүнд ШМТӨ4H хэлбэрийг нөхцөлдүүлж байж болох генийн мутацыг тодорхойлсон. Энэ нь *FGD4* болон *FRABIN* уургуудыг нэгэн зэрэг кодлогч *FGD4* генийн мутац юм.⁴¹

FRABIN уураг нь гуанозин трифосфат (ГТФ) холбоот уургийн (GTP-binding protein) бүлэгт багтдаг. ГТФ холбоот уураг нь эсийн дотоод, гадаад дохио дамжуулах процесст молекулыг идэвхжүүлэх (*molecular switch*) замаар оролцдог. *FRABIN* уураг нь Cdc42 (*cell division control protein 42*) молекулд өвөрмөц уураг юм. *FRABIN* уургийн нөлөөгөөр Cdc42 молекул нь ГТФ-тай холбогдож идэвхжих бөгөөд улмаар актин, микротубул

зэрэг эсийн араг ясыг бүрдүүлэгч уургуудад үйл ажиллагааны дохиог дамжуулдаг байна.⁴¹ Иймд *FGD4* генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4Н хэлбэрийн үед эсийн доторх болон эс хоорондын дохио дамжуулалт алдагдаж, дохио дамжуулалтын бай уураг болох актин, микротубул зэрэг эсийн араг ясыг бүрдүүлэгч уургуудтай холбоотой эсийн хуваагдал, туйлшрал, нүүдэллэлт зэрэг процессууд алдагддаг байна.

SAC3 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4J хэлбэр

Аутосомын рецессив генээр удамших, миелингүйжих ШМТӨ-ний хамгийн сүүлд, 2007 онд тодорхойлогдсон шинэ хэлбэр юм. ШМТӨ4J нь хүнд невропати бөгөөд гэр бүлийн гишүүд тахир дутуу болох нь бий. Электрофизиологийн шинжилгээнд мМСДХ буурдаг. Биопсид аксон ширхэг арилж үгүй болох түүнчлэн миелингүйжих, эргэн миелинжих шинжүүд хосолж илэрдэг. Зарим өвчтөнүүдэд 5 нас хүрэхэд эмнэлзүйн шинж тэмдэг илэрсэн байсан. ШМТӨ4J хэлбэрийг хромосомын 6q21 локуст орших SAC3 генийн мутац нөхцөлдүүлдэг.⁴²

SAC3 нь фосфатидил инозитол 3, 5-бифосфатын синтезийн зохицуулгын уураг юм. Фосфатидил инозитол 3, 5-бифосфат нь эсийн мембраны бага (minor) фосфолипид бөгөөд липид киназа ферментийн тусламжтайгаар эсийн дотоод цэврүүт зөөгдөлтийг идэвхжүүлэх дохио болдог.⁴² Иймд SAC3 генийн мутацаар нөхцөлдөх ШМТӨ4J хэлбэрийн үед эсийн дотоод зөөвөрлөлтийн процесс алдагддаг байна.

Дүгнэлт:

ШМТӨ1 өвчний молекул генетикийн механизм нь миелинжих процесст оролцогч уургуудын дутагдал болсноор миелингүйжилт үүсэх явдал юм. Аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн үед Шваны эсэд нийлэгжих уураг, молекулууд, тэдгээрийн харилцан үйлчлэл бүхий л шатандаа алдагддаг. Тухайлбал, Шваны эсэд бүтцийн үндсэн уургуудын генийн экспрессийг эхлүүлэгч уураг дутагдах, транскрипцийн бүтээгдэхүүн болох транскрипт үүсэхэд оролцогч фермент дутагдах, трансляцийн дараах уургийн зөөвөрлөлт, ялган ангилалт, задралын процесс алдагдах, эсийн гаднах матрикс болон эсийн дотоод араг ясыг бүрдүүлэгч элементүүд дутагдах, эс хоорондын дохио дамжуулалт, эсийн хуваагдал, ялгаран хөгжил алдагдах зэрэг болно. Аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-тэй харьцуулахад аутосомын доминант генээр удамших ШМТӨ1-ийн үед миелинжих процесст оролцогч бүтцийн үндсэн уургуудын дутагдал илүүтэй болдог нь сонирхолтой юм. Тухайлбал, ШМТӨ1А болон ШМТӨ1В хэлбэрийн үед мэдрэлийн аксон ширхэгийг хучих нягт миелин бүрхүүлийн бүтцийн уургууд болох *PMP22*, *MPZ* уургуудын үйл ажиллагаа алдагддаг.^{43, 44}

ШМТӨ1-ийн аутосомын рецессив генээр удамших хэлбэрүүд нь аутосомын доминант генээр удамших хэлбэрүүдтэй харьцуулахад эмнэлзүйн хувьд хүнд эмгэг юм. Хүүхэд төрөх үед, цаашилбал 10 хүртэлх насанд эмнэлзүйн шинж тэмдэг илэрсэн байдаг. ШМТӨ4В1 болон ШМТӨ4В2 хэлбэрүүдийг бусад хэлбэрүүдээс ялган оношлох онцлог шинж бол миелин бүрхүүл нугларах гистопатологийн шинж юм. Аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн зарим хэлбэрүүдийн (ШМТӨ4D, болор цайх төрөлхийн эмгэг,

нүүрний төрхийн өөрчлөлт хавсран илрэх невропати) үед захын мэдрэлийн системийн хам шинжүүдээс гадна бусад эрхтэн системийн эмгэг, гажууд хавсран тохиолддог байна. Түүнчлэн аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн зарим хэлбэрүүдийн үед тухайлбал, ШМТӨ4С хэлбэрийн үед багана нурууны деформац өөрчлөлт нь эмнэлзүйн онцлог шинж байж болохыг дурьдсан байна. Манай орны хүн амын дунд тодорхойлогдсон аутосомын доминант генээр удамших ШМТӨ1А хэлбэрийн үед багана нурууны деформац өөрчлөлт болох кифоз, сколиоз зэрэг эмнэлзүйн онцлог шинжүүд илэрсэн.⁴⁵

ШМТӨ4С, ШМТӨ4F, ШМТӨ4Н хэлбэрүүдийг төрөл ойртолт бүхий гэр бүлүүдэд анх тодорхойлсон нь хүн амын дундах төрөл ойртолт нь уг эмгэгийн эрсдэлт хүчин зүйл болохыг харуулж байна. Манай орны хувьд ШМТӨ-ний хэлбэрүүдийг тодорхойлох судалгаа шинжилгээний ажлууд хийгдэж байгаа хэдий ч одоогоор аутосомын рецессив генээр удамших ШМТӨ1-ийн хэлбэрийг тодорхойлсон үр дүн хараахан байхгүй байна. ШМТӨ-ний эмнэлзүйн болон генетикийн хэлбэрүүдийг нарийвчлан тодорхойлж гэр бүл төлөвлөлтийн ба генетикийн зөвлөгөөг өгч урьдчилсан сэргийлэлтийн асуудлыг хөндөх, цаашилбал эмгэгийн эрсдэлт хүчин зүйлсийг бууруулахад чиглэгдсэн арга зүйг боловсруулах шаардлага урган гарч байна.

Ном зүй

1. Евгеньевич ВЮ, Алексеевич ТМ, Михайлович БЮ, Дмитриевна БЕ, Анатольевна ИСИ, и другие. (1998). Наследственные болезни нервной системы. Москва: Медицина, Стр301-321.
2. Thomas PK, King RH, Small JR, Robertson AM. (1996). The pathology of Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 22:269-284.
3. Quattrone A, Gambardella A, Bono F, Aguglia U, Bolino A, et al. (1996). Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology*, 46:1318-1324.
4. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blel S, Roses A, et al. (1993a). Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Gen*, 2:1625-1628.
5. Liu H, Nakagawa T, Kanematsu T, Uchida T, Tsuji S. (1999). Isolation of 10 differentially expressed cDNAs in differentiated Neuro2a cells induced through controlled expression of the GD3 synthase gene. *J Neurochem*, 72(5):1781-1790.
6. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, et al. (2001). Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet*, 30(1):21-22.
7. Barhoumi C, Amouri R, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Machghoul S, et al. (2001). Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord*, 11(1):27-34.
8. Palau F, Cuesta A, Pedrola L, Sevilla J, Garcia-Planells J, et al. (2001). Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1) gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Abstract American Society of Human Genetics: Abstract Nr*, 105.
9. Claramunt R, Pedrola L, Sevilla T, Lypez de Munain A, Berciano J, et al. (2005). Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*, 42(4):358-365.
10. Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PY, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, et al. (2002). Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology*, 59(12):1865-1872.

11. Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT, Nelis E, Bernert G, et al. (2003c). Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*, 126(Pt 3):642-649.
12. Marco A, Cuesta A, Pedrola L, Palau F, Magán I. (2004). Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot-Marie-Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol*, 21(1):176-187.
13. Pedrola L, Espert A, Wu X, Claramunt R, Shy ME, Palau F. (2005). GDAP1, the protein causing Charcot-Marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet*, 14(8):1087-1094.
14. Bolino A, Brancolini V, Bono F, Bruni A, Gambardella A, et al. (1996). Localization of a gene responsible for autosomal recessive demyelinating neuropathy with focally folded myelin sheaths to chromosome 11q23 by homozygosity mapping and haplotype sharing. *Hum Mol Genet*, 5(7):1051-1054.
15. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, et al. (2000). Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet*, 25(1):17-19.
16. Taylor GS, Maehama T, Dixon JE. (2000). Inaugural article: myotubularin, a protein tyrosine phosphatase mutated in myotubular myopathy, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3-phosphate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:8910-8915.
17. Michell RH, Heath VL, Lemmon MA, Dove SK. (2006). Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: metabolism and cellular functions. *Trends Biochem Sci*, 31(1):52-63.
18. Berger P, Niemann A, Suter U. (2006a). Schwann cells and the pathogenesis of inherited motor and sensory neuropathies (Charcot-Marie-Tooth disease). *Glia*, 54(4):243-257.
19. Ben Othmane KB, Johnson E, Menold M, Graham FL, Hamida MB, et al. (1999). Identification of a new locus for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with focally folded myelin on chromosome 11p15. *Genomics*, 62:344-349.
20. Senderek J, Bergmann C, Weber S, Ketelsen UP, Schorle H, et al. (2003a). Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet*, 12(3):349-356.
21. Berger P, Berger I, Schaffitzel C, Tersar K, Volkmer B, et al. (2006b). Multi-level regulation of myotubularin-related protein-2 phosphatase activity by myotubularin-related protein-13/set-binding factor-2. *Hum Mol Genet*, 15(4):569-579.
22. Le Guern E, Guilbot A, Kessali M, Ravise N, Tassin J, et al. (1996). Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum Mol Genet*, 5:1685-1688.
23. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, et al. (2003b). Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet*, 73(5):1106-1119.
24. Azzedine H, Ravisñ N, Verny C, Gabrñels-Festen A, Lammens M, et al. (2006). Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology*, 67(4):602-606.
25. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A, et al. (1996). Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet*, 14(2):214-217.
26. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, Petrova J, Hristova A, et al. (1998). Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain*, 121:399-408.
27. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, et al. (2000). N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet*, 67:47-58.
28. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, et al. (1998). Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet*, 18:382-384.
29. Brown AM, Lemke G. (1997). Multiple regulatory elements control transcription of the peripheral myelin protein zero gene. *J Biol Chem*, 272: 28939-28947.
30. Nagarajan R, Svaren J, Le N, Araki T, Watson M, Milbrandt J. (2001). EGR2 mutations in inherited neuropathies dominantly negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron*, 30:355-368.
31. Delague V, Bareil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery E, et al. (2000). Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet*, 67:236-243.
32. Dytrych L, Sherman DL, Gillespie CS, Brophy PJ. (1998). Two PDZ domain proteins encoded by the murine periaxin gene are the result of alternative intron retention and are differentially targeted in Schwann cells. *J Biol Chem*, 273:5794-5800.
33. Sherman DL, Brophy PJ. (2000). A tripartite nuclear localization signal in the PDZ-domain protein L-periaxin. *J Biol Chem*, 275:4537-4540.
34. Sherman DL, Fabrizi C, Gillespie CS, Brophy PJ. (2001). Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron*, 30:677-687.
35. Angelicheva D, Turnev I, Dye D, Chandler D, Thomas PK, et al. (1999). Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel developmental disorder in Gypsies maps to 18qter. *Eur J Hum Genet*, 7:560-566.
36. Varon R, Gooding R, Steglich C, Marns L, Tang H, et al. (2003). Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet*, 35(2):185-189.
37. Kalaydjieva L. (2006). Congenital cataracts-facial dysmorphism-neuropathy. *Orphanet J Rare Dis*, 1:32.
38. Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, Thomas PK, Youl B, et al. (2000). A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am J Hum Genet*, 67:664-671.
39. Vallat JM, Tazir M, Magdelaine C, Sturtz F, Grid D. (2005). Autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64(5):363-370.
40. De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Hamadouche T, Chaouch M, Krahn M, et al. (2005). Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21-q13.11. *J Med Genet*, 42(3):260-265.
41. Delague V, Jacquier A, Hamadouche T, Poitelon Y, Baudot C, et al. (2007). Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H. *Am J Hum Genet*, 81(1):1-16.
42. Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M, et al. (2007). Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*, 448(7149):68-72.
43. Houlden H, Reilly MM. (2006). Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*, 8(1-2):43-62.
44. Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, et al. (1993). Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat Genet*, 5:31-34.
45. Билэгтсайхан Ц, Анар Д, Жамбалдорж Ж, Мөнхсайхан С, Бумдэлгэр Б, болон бусад. Удамшлын мэдрэл булчингийн зарим эмгэгийг нөхцөлдүүлэгч ген, геномын хэсгийн хайлт. Монголын Анагаах Ухаан. 2006; 4(138):7-10х. Улаанбаатар, Монгол улс.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Цагаанхүү*