# Новая гомозиготная мутация в гене ARL6IP1 – второй случай редкой спастической параплегии

Чухрова А.Л., Акимова И.А., Щагина О.А., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Поляков А.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115522, РФ, Москва, ул. Москворечье, д. 1

**Актуальность.** Наследственные спастические параплегии (НСП) – обширная, высоко гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим нижним спастическим парапарезом, вызванным поражением кортико-спинального тракта. Постоянно растущее число генов (картировано более 80 локусов, известно 60 генов), ассоциированных с НСП, осложняет постановку точного диагноза. Это особенно актуально для форм НСП, где описаны единичные случаи заболевания, как, например, для аутосомно-рецессивной спастической параплегии типа 61 (SPG61, OMIM: 615685). Введение в практику новых технологий секвенирования позволяет сократить время исследования и выявить молекулярногенетическую причину заболевания в большинстве случаев, особенно в семьях с редкими НСП.

**Цель** – описать клиническую картину редкой осложненной НСП с ранним началом (SPG61) в семье даргинцев, состоящих в близкородственном браке, и установить ее молекулярно-генетическую причину.

Материалы и методы: семейный анамнез, неврологическое обследование, электроэнцефалография, МРТ головного мозга, выделение ДНК, секвенирование полного экзома, анализ данных полноэкзомного секвенирования, секвенирование по Сэнгеру. Результаты. В результате секвенирования полного экзома с последующим анализом полученных данных был обнаружен не описанный ранее гомозиготный вариант нуклеотидной последовательности с.[92T>C];[92T>C] (р.[(Leu31Pro)];[(Leu31Pro)], NM\_015161.1) в экзоне 2 гена ARL6IP1 – второй вариант, найденный в этом гене в мире и первый в России. Наличие выявленного варианта было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Вариант с.92T>С был зарегистрирован в гомозиготном состоянии у обоих пациентов и в гетерозиготном состоянии у родителей, тем самым была показана его сегрегация с заболеванием в данной семье. В статье приведено подробное описание клинических проявлений заболевания в данной семье и сравнение клинических проявлений у больных в двух семьях с выявленными изменениями в гене ARL6IP1 (описанной ранее и изученной нами).

**Выводы.** Проведенное исследование дополняет характеристику клинических проявлений, связанных с изменениями в гене *ARL6IP1*, приводящих к осложненным НСП с ранним началом.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии (НСП), секвенирование полного экзома, гомозиготность, близкородственный брак

**Для цитирования:** Чухрова А.Л., Акимова И.А., Щагина О.А., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Поляков А.В. Новая гомозиготная мутация в гене *ARL6IP1*– второй случай редкой спастической параплегии. *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 42-48 **DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.02.42-48

**Автор для корреспонденции:** Чухрова Алена Львовна, **e-mail:** achukhrova@yandex.ru **Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила. 12.09.2018

# A new homozygous mutation in the ARL6IP1 gene: the second case of a rare hereditary spastic paraplegia (SPG61)

Chukhrova A.L., Akimova I. A., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V.

Research Centre for Medical Genetics, 115522, Russian Federation, Moscow, Moskvorechie str., 1

**Background.** Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a large group of neurodegenerative disorders characterized by progressive lower limbs spasticity and weakness caused by a retrograde axonal degeneration of the corticospinal tracts. The considerable and constantly increasing number of HSP-associated genes (more than 80 different loci with 60 corresponding spastic paraplegia genes) complicates the diagnosis in every particular case, especially with a single reported occurrence like the autosomal recessive spastic paraplegia 61 (SPG61, OMIM: 615685). However, new sequencing methods allow to accelerate the process and find the molecular cause of the disease much more reliably, especially in families with rare HSPs.

**Aims.** To describe a rare complicated early-onset HSP (SPG61) in a Dargin consanguineous family and find out its molecular genetical cause.

**Materials and methods:** personal and family history analysis, neurological examination, electroencephalography, brain MRI, blood DNA extraction, whole exome sequencing (WES), WES data analysis, Sanger sequencing.

**Results.** During a session of whole-exome sequencing and analysis, a new homozygous variant c.[92T>C];[92T>C] (p.[(Leu31Pro)];[(Leu31Pro)], NM\_015161.1) has been discovered in exon 2 of the *ARL6IP1* gene, which makes it the second variant found in this gene worldwide and the first one in Russia. Sanger sequencing of the patients' and parents' DNA confirmed the p.(Leu31Pro) variant status (homozygous in both patients and heterozygous in both parents) and its segregation with the disease status. Here we describe the clinical findings of the disease in this family and a clinical data comparison for two families with variants in the *ARL6IP1* gene (described previously and studied in our laboratory).

Conclusions. Our research broadens the diversity of symptoms associated with *ARL6IP1* gene mutations. The discovered variant expands the causative mutation spectrum of complicated early-onset HSPs.

Keywords: Hereditary spastic paraplegias (HSP), whole exome sequencing (WES), homozygousity, consanguineous

For citation: Chukhrova A.L., Akimova I. A., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V. A new homozygous mutation in the *ARL6IP1* gene: the second case of a rare hereditary spastic paraplegia (SPG61). *Medicinskaya genetika* [*Medical genetics*] 2019; 18(2): 42-48 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.42-48

Corresponding author: Chukhrova Alena, e-mail: achukhrova@yandex.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation **Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.09.2018

#### Введение

аследственные спастические параплегии (НСП) – высоко гетерогенная группа моногенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим нижним спастическим парапарезом, вызванным поражением кортикоспинального тракта. НСП впервые была описана немецким неврологом А. Штрюмпелем в 1880 г. как дегенерация спинального тракта, приводящая к возникновению спастичности в нижних конечностях и нарушению походки. В наши дни эта группа включает в себя гораздо более широкий спектр сложных синдромов. Распространенность НСП составляет 1-5 случаев на 100 000 населения [1]. В соответствии с клиническими проявлениями НСП делят на две категории: чистые (простые, неосложненные) НСП, при которых спастическая параплегия является ведущим, хотя и не единственным, признаком, и сложные (осложненные) НСП, когда спастический парапарез сочетается с другими симптомами: мозжечковой атаксией, дизартрией, дистонией, дистальной нейропатией, умственной отсталостью, атрофией зрительных нервов, глухотой, эпилепсией [2, 3]. Другая классификация НСП, предложенная Parodi L. [4], основывается на уровне вовлечения мотонейронов в дегенерацию: поражены только верхние мотонейроны (upper motor neurons — UMNs) или и верхние, и нижние (upper and lower motor neurons — UMNs и LMNs).

Генетика НСП весьма разнообразна: описаны все типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный и митохондриальный), картировано более 80 локусов, известно 60 ге-

нов НСП [5, 6], и это число постоянно растёт. Кодируемые этими генами белки выполняют различные функции, участвуя в образовании миелина, аксональном транспорте, организации эндоплазматического ретикулума (ЭР) и работе митохондрий [7]. Наиболее часто патогенные варианты расположены всего в нескольких из этих генов (например, SPAST, ATL1, REEP1, KIF5A, SPG7); патогенные варианты в других генах встречаются редко или крайне редко (вплоть до одного описанного случая).

Именно к последней группе относится ген *ARL6IP1* (ОМІМ: 615685) — ген аутосомно-рецессивной спастической параплегии типа 61 (SPG61, OMIM: 615685), расположенный в локусе 16р12.3 [8]. Он кодирует белок ARL6IP1 (ADP-ribosylation-like factor 6-interacting protein 1) — трансмембранный белок, включающий в себя три трансмембранных домена, расположенных в мембране ЭР, N-конец его выступает в цитозоль, а С-конец – в цистерну ЭР [9]. Данный белок состоит из 203 аминокислотных остатков и содержит домены-«шпильки», характерные для белков, формирующих ЭР, при помощи которых он взаимодействует с трубочками гладкого ЭР [10]. Предполагается, что ARL6IP1 участвует в регулировке внутриклеточных транспортных путей [9], играет важную роль в формировании сети гладкого ЭР и организации сети митохондрий в длинных мотонейронах [11]. Кроме того, было показано, что ARL6IP1 осуществляет негативную регуляцию апоптоза, ингибируя активность каспазы-9 [12]. До сих пор была описана всего одна семья с SPG61 и только один патогенный вариант в гене ARL6IP1 гомозиготная делеция 4 п.н. [13]. В данной работе нами описан второй случай SPG61.

ISSN 2073-7998 43

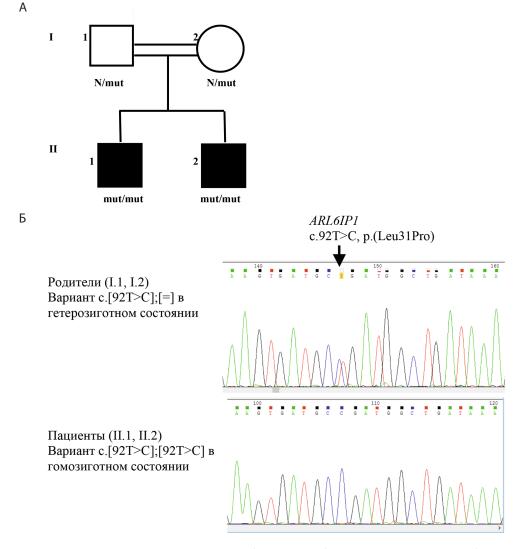
#### Методы

### Пациенты

Семья даргинцев (Республика Дагестан, Россия), состоящая из здоровых родителей, являющихся двоюродными сибсами, и двух больных детей (рис. 1А), обратилась в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, неврологическое обследование, электроэнцефалографию, МРТ головного мозга, проведение тандемной масс-спектрометрии (ТМС) и исследо-

вание органических кислот мочи. У родителей и двух больных детей были взяты образцы периферической крови. Было получено письменное информированное согласие родителей на обследование всех членов семьи.

Выделение геномной ДНК проводилось с использованием набора GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) в соответствии со стандартным протоколом, концентрация ДНК измерялась на приборе Qubit Fluorometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) по протоколу.



**Рис. 1.** А — родословная описываемой семьи. Родители (I.1 и I.2) больных (II.1 and II.2) являются двоюродными сибсами. Закрашенными символами обозначены больные члены семьи, не закрашенными символами – здоровые. N – норма, mut – замена; Б — результаты секвенирования по Сэнгеру экзона 2 гена *ARL6IP1* пациентов (вариант c.[92T>C];[92T>C] в гомозиготном состоянии) и их родителей (вариант c.[92T>C];[=] в гетерозиготном состоянии).

#### Секвенирование полного экзома

Было проведено секвенирование полного экзома (whole-exome sequencing) пробанду (рис.1A, II.2). Для приготовления библиотеки из 100 нг фрагментированной ДНК использовался набор IlluminaTruSeq® ExomeKit (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) в соответствии с протоколом производителя: образец геномной ДНК был фрагментирован до размера 150—200 п.н. с использованием ультразвука (Covaris, Woburn, MA, USA), затем проводились лигирование адаптеров, очистка, селективная гибридизация и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Качество и концентрация полученной библиотеки оценивались на приборе Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). Парно-концевое чтение (2х75п.н.) проводилось на приборе IlluminaNextSeq 500. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina для анализа данных [14].

Отбор вариантов проводился в соответствии со следующими критериями: аллельная частота (меньше 0,2% в базе gnomAD), влияние на функцию гена/белка (варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, образованию преждевременного стоп-кодона, утрате стоп-кодона, инсерциям/делециям кодирующей последовательности, изменению канонических сайтов сплайсинга, миссенс-замены), изменения в генах, ответственных за развитие заболеваний с наблюдаемыми симптомами, консервативность и предполагаемый эффект на функцию белка (по программам предсказания патогенности PolyPhen2, SIFT, PROVEAN, MutationTaster и UMD-predictor), гомозиготное состояние варианта и сегрегация с заболеванием в родословной.

#### Валидация выявленного варианта

Подтверждение выявленного варианта нуклеотидной последовательности в экзоне 2 гена *ARL6IP1* проводилось методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Для этого использовали праймеры:

прямой 5'-GTATTTGGAGCTTTAAAATAATT-GAAGTC-3' и

обратный 5'-GACTTAAGGCACTCCCACAAAC-3'. Условия ПЦР: 32 цикла (денатурация — 94 °C 30 с, отжиг праймеров — 60 °C 30 с и элонгация цепи — 72 °C 30 с). Продукты ПЦР были отсеквенированы с использованием набора ABI PRISM Big Dye Terminator (v 3.1) Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) на приборе ABI3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

#### Результаты

#### Клиническое описание

Пациент II.2, 6-летний мальчик, был рожден в близкородственном браке (мать и отец – двоюродные сибсы), вторым ребенком в семье. Беременность протекала без осложнений, роды самостоятельные срочные, вес ребенка при рождении 3550 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Уже на первом году жизни стала заметна задержка моторного развития: он поздно начал держать голову, переворачиваться и становиться на четвереньки, до сих пор не может сидеть без поддержки и самостоятельно передвигаться. В возрасте трёх лет на фоне повышения температуры его состояние начало прогрессивно ухудшаться (перестал держать голову, стал плохо жевать, началось слюнотечение). После этого состояние остается стабильным, без значительных изменений. На момент осмотра в возрасте 6 лет наблюдались: мышечная слабость, гипотрофия, спастический тетрапарез, тетраплегия, повышение коленных и локтевых рефлексов, периодические вздрагивания с миоклониями рук, тре-

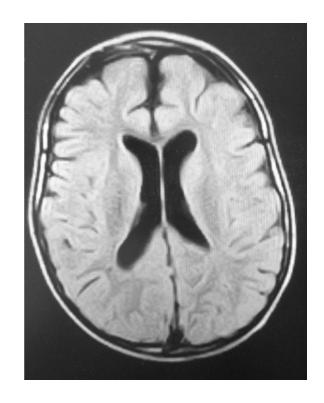


Рис. 2. На представленном изображении МРТ головного мозга пациента II.2 наблюдаются очаги гиперинтенсивности в перивентрикулярной области и расширенные полости боковых желудочков, что свидетельствует о наличии атрофической вентрикуломегалии.

ISSN 2073-7998 45

мор рук, рефлекс Бабинского, рефлексы орального автоматизма, умственная отсталость (использует несколько слов, выполняет простые инструкции, навыки самообслуживания не развиты). На ЭЭГ эпиактивности не выявлено. Результаты ТМС и исследования органических кислот мочи были в норме. На МРТ головного мозга (рис. 2) выявлены диффузные корково-подкорковые изменения вещества мозга с редукцией объема белого вещества в теменных областях, вторичная атрофическая вентрикуломегалия при компенсированной ликвородинамике и агенезия мозолистого тела. При осмотре обращают на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза: низко посаженные уши, длинный фильтр, высокое небо, широкое расстояние между зубами, синофриз, гипертрихоз.

У его старшего брата (пациент II.1), 10-летнего мальчика, наблюдаются те же неврологические проявления, изменения на МРТ головного мозга и течение болезни. Помимо фенотипических проявлений, которые присутствуют у младшего брата, наблюдается микрогнатия.

#### Результаты секвенирования

При анализе данных секвенирования полного экзома пациента II.2 был выявлен не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности с. [92T>C];[92T>C] (р.[(Leu31Pro)];[(Leu31Pro)], NM\_015161.1) в экзоне 2 гена *ARL6IP1*. Оценка патогенности выявленного варианта была проведена в соответствии с Руководством по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [15].

Данный вариант нуклеотидной последовательности не был зарегистрирован в контрольной выборке в gnomAD (The Genome Aggregation Database), которая включает в себя около 138 000 пациентов разного этнического происхождения. Алгоритмы предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2, UMD-Predictor, PROVEAN, Mutation Taster) расценивают выявленный вариант как вероятно патогенный.

Секвенирование по Сэнгеру образцов ДНК пациентов и родителей (рис. 1Б) подтвердило статус варианта c.92T>C (в гомозиготном состоянии у обоих пациентов и в гетерозиготном состоянии у родителей) и его сегрегацию с заболеванием в данной семье.

#### Обсуждение

НСП — одна из наиболее клинически и генетически гетерогенных групп заболеваний человека. Из-за такого разнообразия и постоянно увеличивающегося числа новых локусов и генов многие пациенты с НСП

остаются без молекулярного диагноза [16]. Еще недавно постановка молекулярного диагноза НСП проводилась путем последовательного секвенирования по Сэнгеру известных генов и проведения MLPA-анализа (multiplex ligation-dependent probe amplification) для обнаружения протяженных делеций или дупликаций. С появлением современных методов секвенирования стало возможным исследовать одновременно все известные гены НСП или открывать новые [13].

В этой работе путём полноэкзомного секвенирования выявлен новый вариант нуклеотидной последовательности в гене *ARL6IP1*, являющийся причиной осложненной тяжелой НСП с ранним началом [2, 3] и поражением и верхних, и нижних мотонейронов [4] у двух сибсов из дагестанской семьи. Это второй выявленный случай SPG61 в мире и первый в России.

Единственной мутацией, описанной до сих пор в этом гене, была делеция 4 п.н. (с.576 579delAAAC), приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона (Lys193Phefs36Ter) [13]. Она была найдена в гомозиготном состоянии у двух больных в семье с близкородственными браками в нескольких поколениях. У обоих больных наблюдалась осложнённая форма спастической параплегии с сенсорной и моторной полинейропатией. Больные в 14 месяцев не могли ходить без посторонней помощи, в 11-12 лет способность ходить была утрачена. Основными симптомами были спастичность, повышение коленных рефлексов, отсутствие ахилловых рефлексов, диффузная мотосенсорная полинейропатия, трофические язвы стоп и ладоней с мутиляцией дистальных фаланг пальцев. Интеллект был не нарушен.

Мы обнаружили не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности с.[92Т>С];[92Т>С] в экзоне 2 гена ARL6IP1, приводящий к миссенс-замене p.[(Leu31Pro)];[(Leu31Pro)] (NM 015161.1), у двух братьев, родители которых являются двоюродными сибсами. Основные симптомы и тяжесть течения заболевания были одинаковы у наших пациентов (ранняя задержка психомоторного развития, значительный регресс в возрасте трёх лет, стабильное состояние после этого, спастический тетрапарез, тетраплегия, мышечная атрофия, мышечная слабость, экстрапирамидные нарушения, умственная отсталость, стигмы дизэмбриогенеза, множественные изменения на МРТ). Подробное сравнение клинических данных в двух семьях с выявленными изменениями в гене ARL6IP1 приведено в табл. 1.

Проведенное нами исследование позволило расширить спектр клинических проявлений, связанных с изменениями в гене *ARL6IP1*, приводящими к осложненной НСП с ранним началом.

Таблица.

## Сравнение клинических данных, выявленных в двух семьях с SPG61.

Семья (ссылка)	Cours 1 ([2])		Com = 2 (=================================	
` · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	Семья 1 ([3])		Семья 2 (данное исследование)	
Пациент	827-II-VII-1	827-II-VII-2	II.1	II.2
Возраст начала заболева- ния	14 мес	14 мес	3 мес	3 мес
Возраст последнего ос- мотра	12 лет	11 лет	10 лет	6 лет
Пол пациента	M	Ж	M	M
Длительность заболева- ния	11 лет	10 лет	10 лет	6 лет
Манифестация заболевания	Ходит с поддержкой, не- устойчиво, гемиплегиче- ская походка	Ходит с поддержкой, не- устойчиво, гемиплегиче- ская походка	Задержка раннего пси- хомоторного развития, не сидел и не ходил, ре- гресс в развитии в 3 года	Задержка раннего пси- хомоторного развития, не сидел и не ходил, ре- гресс в развитии в 3 года
Спастичность	+	+	+	+
Дизартрия	-	-	+	+
Состояние на момент последнего осмотра	Может ходить с под- держкой (с трудом)	Может ходить с под- держкой (с трудом)	Не может сидеть и ходить	Не может сидеть и ходить
Мозжечковые симптомы	-	-	-	-
Офтальмологические симптомы	-	-	-	-
Измененные рефлексы (нижние конечности)	Повышенные коленные, отсутствующие ахилло- вы рефлексы	Повышенные коленные, отсутствующие ахилло- вы рефлексы	Повышенные коленные рефлексы	Повышенные коленные рефлексы
Измененные рефлексы (верхние конечности)	-	-	Повышенные локтевые рефлексы	Повышенные локтевые рефлексы
Рефлекс Бабинского	+	+	+	+
Нарушение моторной функции	Самостоятельно не пе- редвигается	Самостоятельно не передвигается	Самостоятельно не передвигается	Самостоятельно не передвигается
Амиотрофия	-	-	+	+
Фасцикуляции	-	-	+	+
Скелетные нарушения	Мутиляция дистальных фаланг пальцев	Мутиляция дистальных фаланг пальцев	-	-
Нарушение функции сфинктера	-	-	Нейрогенный мочевой пузырь	Нейрогенный мочевой пузырь
МРТ головного мозга	Норма	КТ: небольшая дилатация боковых желудочков	Диффузные корково- подкорковые изменения вещества мозга с редук- цией объема белого ве- щества в теменных обла- стях, вторичная атрофи- ческая вентрикуломегалия при компенсированной лик- вородинамике, агенезия мозолистого тела	Диффузные корково- подкорковые изменения вещества мозга с редук- цией объема белого ве- щества в теменных обла- стях, вторичная атрофи- ческая вентрикуломегалия при компенсированной лик- вородинамике, агенезия мозолистого тела
Интеллект	Нормальный	Нормальный	Умственная отсталость	Умственная отсталость
Другие признаки	Акромутиляция	Акромутиляция	Стигмы дизэмбриогене- за (низко посаженные уши, длинный фильтр, высокое небо, широкое расстояние между зуба- ми, синофриз, гипертри- хоз, микрогнатия)	Стигмы дизэмбриогене- за (низко посаженные уши, длинный фильтр, высокое небо, широкое расстояние между зуба- ми, синофриз, гипертри- хоз)
Выявленный вариант в гене <i>ARL6IP1</i>	c. [576_579delAAAC]; [576_579delAAAC] (p.[(Lys193Phefs36Ter)]; [(Lys193Phefs36Ter)]	c. [576_579delAAAC]; [576_579delAAAC] (p.[(Lys193Phefs36Ter)]; [(Lys193Phefs36Ter)]	c.[92T>C];[92T>C] (p.[(Leu31Pro)]; [(Leu31Pro)]	c.[92T>C];[92T>C] (p.[(Leu31Pro)]; [(Leu31Pro)]

ISSN 2073-7998 47

#### Список литературы

- Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-183.
- Harding A.E. Classification of hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1983; 1: 1151-1155.
- Salinas S., Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mecanisms. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1127-1138.
- Parodi L., Fenu S., Stevanin G., Durr A. Hereditary spastic paraplegia: more than an upper motor neuron disease. *Revue Neurologique* 2017; 173: 352-360.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P., et al. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurology* 2016; 79(4): 646-658
- Morais S., Raymond L., Mairey M., Coutinho P., et al. Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. *European Journal of Human Genetics* 2017; 25(11): 1217–1228.
- Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathologica* 2013; 126: 307–328.
- Pettersson M., Bessonova M., Gu H.F., Groop L.C., Jonsson J-I. Characterization, chromosomal localization, and expression during hematopoietic differentiation of the gene encoding Arl6ip, ADP-ribosylation-like factor-6 interacting protein (ARL6). *Genomics* 2000; 68: 351-354.
- Kuroda M., Funasaki S., Saitoh T., et al. Determination of topological structure of ARL6ip1 in cells: identification of the essential binding region of ARL6ip1 for conophylline. FEBS Letters 2013; 587(22): 3656-3660.
- Yamamoto Y., Yoshida A., Miyazaki N., Iwasaki K., Sakisaka T. Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. *The Biochemical journal* 2014; 458: 69-79.
- Fowler P.C., O'Sullivan N.C. ER-shaping proteins are required for ER and mitochondrial network organisation in motor neurons. *Hu-man Molecular Genetics* 2016; 25(13): 2827-2837.
- Lui H.M., Chen J., Wang L., Naumovski L. ARMER, apoptotic regulator in the membrane of the endoplasmic reticulum, a novel inhibitor of apoptosis. *Molecular Cancer Research* 2003; 1: 508–518.
- Novarino G., Fenstermaker A.G., Zaki M.S., et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343: 506-511. https://basespace.illumina.com
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017; 7: 4-17.
- Bettencourt C., Lopez-Sendon J.L., Garcia-Caldentey J., et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clinical Genetics* 2014; 85: 154-158.

#### References

- Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-183.
- Harding A.E. Classification of hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1983; 1: 1151-1155.
- Salinas S., Proukakis C., Crosby A., Warner T.T. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mecanisms. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1127-1138.
- Parodi L., Fenu S., Stevanin G., Durr A. Hereditary spastic paraplegia: more than an upper motor neuron disease. *Revue Neurologique* 2017; 173: 352-360.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P., et al. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurology* 2016; 79(4): 646-658.
- Morais S., Raymond L., Mairey M., Coutinho P., et al. Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. *European Journal of Human Genetics* 2017; 25(11): 1217–1228.
- Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathologica* 2013; 126: 307–328.
- Pettersson M., Bessonova M., Gu H.F., Groop L.C., Jonsson J-I. Characterization, chromosomal localization, and expression during hematopoietic differentiation of the gene encoding Arl6ip, ADP-ribosylation-like factor-6 interacting protein (ARL6). *Genomics* 2000; 68: 351-354.
- Kuroda M., Funasaki S., Saitoh T., et al. Determination of topological structure of ARL6ip1 in cells: identification of the essential binding region of ARL6ip1 for conophylline. FEBS Letters 2013; 587(22): 3656-3660.
- Yamamoto Y., Yoshida A., Miyazaki N., Iwasaki K., Sakisaka T. Arl6IP1 has the ability to shape the mammalian ER membrane in a reticulon-like fashion. *The Biochemical journal* 2014; 458: 69-79.
- Fowler P.C., O'Sullivan N.C. ER-shaping proteins are required for ER and mitochondrial network organisation in motor neurons. *Hu-man Molecular Genetics* 2016; 25(13): 2827-2837.
- Lui H.M., Chen J., Wang L., Naumovski L. ARMER, apoptotic regulator in the membrane of the endoplasmic reticulum, a novel inhibitor of apoptosis. *Molecular Cancer Research* 2003; 1: 508–518.
- Novarino G., Fenstermaker A.G., Zaki M.S., et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343: 506-511.https://basespace.illumina.com.
- 14. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., et al. Rukovodstvo po interpretacii dannyh, poluchennyh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS). [Guidelines for the interpretation of data obtained by the methods of mass parallel sequencing (MPS).] Medicinskaya genetika [Medical genetics] 2017; 7: 4-17. (In Rus)
- Bettencourt C. Lopez-Sendon J.L., Garcia-Caldentey J., et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clinical Genetics* 2014; 85: 154-158.