

КОРРЕЛЯЦИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН В ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЕ ГЛИЦИЛ-тРНК СИНТЕТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

©2021 г. Е. С. ВИНОГРАДОВА, О. С. НИКОНОВ,
Е. Ю. НИКОНОВА

Институт белка РАН, Пуццино, Московская область

I. Введение. II. Болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ). III. Функции и классы аминоксил-тРНК синтетаз. IV. Мутации в аминоксил-тРНК синтетазах. V. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Аминоксил-тРНК синтетазы (aaRS) – семейство ферментов, встречающееся во всех доменах жизни. Они ответственны за проведение первой стадии биосинтеза белка, а именно, присоединяют аминокислоты к родственным молекулам тРНК как в цитоплазме, так и в митохондриях. Все больше исследований показывают, что мутации в генах, кодирующих aaRS, приводят к различным нейродегенеративным заболеваниям. Одним из таких заболеваний является неизлечимая нейродегенеративная невропатия Шарко-Мари-Тута (СМТ) [1].

В 2003 году было показано, что мутации в гене глицил-тРНК синтетазы человека связаны с дистальной спинальной мышечной атрофией типа V (dSMA-V) и невропатией Шарко-Мари-Тута. С этого момента гены, кодирующие аминоксил-тРНК синтетазы, стали подходящими кандидатами для поиска взаимосвязи между мутациями в них и различными наследственными заболеваниями двигательных нейронов [2].

Принятые сокращения: aaRS – аминоксил-тРНК-синтетазы, СМТ – синдром Шарко-Мари-Тута, dSMA-V – дистальной спинальной мышечной атрофии типа V, GlyRS – глицил-тРНК синтетаза, TyrRS – тирозил-тРНК синтетаза, AlaRS – аланил-тРНК синтетаза, HisRS – гистидил-тРНК синтетаза, TrpRS – триптофанил-тРНК синтетаза, MetRS – метионил-тРНК синтетаза, LysRS – лизил-тРНК синтетаза, AsnRS – аспарагинил-тРНК синтетаза, NCV – скорость нервной проводимости;

Адрес для корреспонденции: katya_nik@vega.protres.ru

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: проект 19-34-90135.

На сегодняшний день доступна информация о взаимосвязи наличия мутации в семи аминоксил-тРНК синтетазах (GlyRS, TyrRS, AlaRS, HisRS, TrpRS, MetRS и LysRS) с аксональными и промежуточными формами СМТ [2–9].

II. БОЛЕЗНЬ ШАРКО-МАРИ-ТУТА (СМТ)

Болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ) представляет собой гетерогенную группу наследственных нейродегенеративных заболеваний, при которых поражается периферическая нервная система. Это заболевание было названо в честь трех врачей, которые впервые описали болезнь в 1886 году. Клиническая картина при СМТ может существенно отличаться, хотя общими признаками является прогрессирующая двигательная недостаточность, слабость, истощение дистальных мышц, потеря чувствительности, скелетные деформации, а также отсутствие рефлексов сухожилий.

Популяционно-эпидемиологические исследования наследственных болезней в конкретных популяциях свидетельствуют о разном уровне отягощенности популяций наследственными патологиями, что указывает на необходимость изучения региональных особенностей распространения этих заболеваний.

Распространенность СМТ (всех форм) в разных популяциях варьирует в широких пределах от 0,1 до 41,0 на 100000 населения, средние показатели находятся в пределах 4,0–15,0 на 100000 [10].

В традиционной классификации на основании электрофизиологических и невропатологических критериев, а также типом наследования, определяемым семейным анамнезом, СМТ можно разделить на три типа. Первый тип (СМТ1) – демиелинизирующий: аномалии встречаются в миелиновой оболочке, окружающей периферические аксоны. При этом средняя скорость нервной проводимости (NCV) < 35 м/с. Распространенность данной формы СМТ составляет 15 заболевших на 100000 населения (<https://neuromuscular.wustl.edu/>).

Первые симптомы у заболевших проявляются в возрасте от 5 до 25 лет. Так же клинические проявления заболевания (слабость и атрофия дистальных мышц, а также потери чувствительности) медленно прогрессируют и часто связаны с деформацией стопы *pes cavus* (синдром полый стопы) и двусторонним падением стопы. При этом типе заболевания продолжительность жизни не сокращается и менее 5% людей становятся инвалидами.

Второй аксонный тип или недемиелинизирующий (СМТ2) характеризуется повреждениями внутри самого аксона, при этом скорость

нервной проводимости остается нормальной или слегка уменьшается. NCV определяется как >45 м/с. Средняя распространенность СМТ 2 составляет 7 на 100000 (<https://neuromuscular.wustl.edu/>).

Несмотря на это, клинически аксональная периферическая нейропатия совпадает с демиелинизирующей периферической нейропатией, пациенты меньше страдают от потери чувствительности и реже становятся инвалидами.

Также существует промежуточная форма, сочетающая признаки СМТ1 и СМТ2, – доминирующий промежуточный СМТ (DI-СМТ). При этой форме заболевания NCV находится в диапазоне 35–45 м/с, и их трудно классифицировать с использованием традиционных электрофизиологических критериев. NCV сильно изменчивы, в семьях некоторые пораженные люди попадают в диапазон демиелинизирующей нейропатии, тогда как другие попадают в диапазон аксональной нейропатии [11–13].

По мере понимания генетических основ СМТ для обозначения вовлеченного гена типу СМТ стали присваивать буквы в алфавитном порядке (например, СМТ1А). На сегодняшний день, мутации более чем в 90 генах могут быть связаны с данным заболеванием (<https://neuromuscular.wustl.edu/>). Однако, у многих заболевших совпадают формы нейропатии и способы наследования, что делало буквенно-цифровую классификацию громоздкой [13]. В 2018 году была предложена новая классификация, основанная на генах, связанных с СМТ [14]. Дополнительным преимуществом этой классификации является возможность описать случай пациента с точки зрения способа наследования, типа нейропатии и гена [15].

Однако, путаница была не только в классификации, но и в постановке диагнозов. Одни и те же гены оказались вовлечены в фенотипически различные дистальные наследственные моторные невропатии (dHMN) и СМТ2, поэтому было предложено изменить классификацию и включить dHMN в подкатегорию болезни Шарко-Мари-Тута.

Тем не менее, механизм (ы), вовлеченные в СМТ, для большинства генов до сих пор плохо изучены [16, 17]. Возникновение наследственных периферических нейропатий связано более, чем с 75 генами. Передача заболевания может быть аутосомно доминантной, аутосомно рецессивной и связанной с X-хромосомой. Доминантно наследуемый СМТ1 является наиболее распространенным и легче генетически диагностируемым типом (более 80% от всех поставленных диагнозов связано с известными генами). Напротив, для СМТ2 показана связь с мутациями в генах только в 25% случаев. Скорее всего это связано

с нехваткой информации о том, с какими генами может быть связан этого тип нейропатии. [18].

II. ФУНКЦИИ И КЛАССЫ АМИНОАЦИЛ-тРНК СИНТЕТАЗ

Биосинтез белка – важнейший процесс в жизни любой клетки, первой стадией которого является реакция аминоацилирования. В ходе этой реакции происходит образование сложноэфирной связи между аминокислотой и тРНК, в соответствии с антикодоном, который соответствует данной аминокислоте. Создание аминоацилированных или «заряженных» тРНК осуществляется особым семейством ферментов, называемых аминоацил-тРНК синтетазами (aaRS). В это семейство входит 20 ферментов для каждой из 20 протеиногенных аминокислот и соответствующих им тРНК [19].

Реакция аминоацилирования проходит в 2 этапа. В ходе первого этапа в активном центре аминоацил-тРНК синтетазы происходит активация аминокислоты с помощью молекулы АТФ с образованием аминоацил-АМФ. Две из трех фосфатных групп АТФ отщепляются, образуя молекулу неорганического пирофосфата (PPi). В ходе второго этапа комплекс из аминоацил-тРНК синтетазы и аминоацил-АМФ связывает соответствующую молекулу тРНК. Аминокислота связывается с ССА-концом тРНК, после чего происходит высвобождение АМФ, а затем аминоацилированной тРНК [20].

В зависимости от структурных особенностей каталитических доменов и мест распознавания тРНК все aaRS разделяют на два класса (I и II) по 10 ферментов в каждом, а каждый класс подразделяют на 3 подкласса (a, b, c) в зависимости от структурной организации [21, 22]. В большинстве своем ферменты I класса представлены мономерами, за исключением TyrRS и TrpRS, которые являются димерами. Каталитические домены структурно консервативны. aaRS I класса содержат укладку Россмана (Rossmann fold) – шесть параллельных β-тяжей, чередующихся с α-спиральными участками [19]. Также для этого класса характерно наличие двух консервативных мотивов HIGH (His–He–Gly–His) и KMSKS (Lys–Met–Ser–Lys–Ser) [23]. Мотив HIGH необходим для позиционирования аденинового основания АТФ и взаимодействия с фосфатами. Мотив KMSKS благодаря второму Lys стабилизирует переходное состояние стадии аминоацилирования. Когда мотив KMSKS открыт происходит распознавание и связывание аминокислот. После того, как произойдет образование aa-AMP, петля KMSKS замыкается [24].

Для aaRS II класса характерна мультимерная организация. Большинство из них являются гомодимерами, тогда как некоторые ферменты (Phe-, Ala- и бактериальная Gly-тРНК синтетаза) функционируют и в виде тетрамеров [25]. Каталитический центр этого класса ферментов состоит из 7 антипараллельных β -листов, окруженных рядом α -спиралей [20].

Все aaRS человека можно разделить на три группы: цитоплазматические, митохондриальные и бифункциональные. В общей сложности ядерный геном человека содержит 37 генов aaRS. Из них 18 кодируют только цитоплазматические aaRS, 17 – только митохондриальные и 2 – бифункциональные, локализующиеся как в цитозоле, так и в митохондриях [19]. Все митохондриальные aaRS синтезируются в цитозоле, а после импортируются в митохондрии благодаря наличию сигнальной N-концевой последовательности (mitochondrial targeting sequence – последовательности митохондриального нацеливания), которая отщепляется при входе в митохондрию [26]. Только глицил-тРНК синтетаза (GARS) и лизил-тРНК синтетаза (KARS) являются бифункциональными. Кроме того, не было идентифицировано митохондриальной глутамил-тРНК синтетазы (QARS). Вместо этого предполагается, что глутамил-тРНК образуется, когда tRNA^{Gln} сначала с помощью митохондриальными GluRS неправильно заряжается глутаминовой кислотой, которая затем модифицируется в Gln [19]. Следует отметить, что при обозначении митохондриальных форм aaRS используется номер «2», например, YARS1 – цитоплазматическая форма тирозин-тРНК синтетаза, а YARS2 – митохондриальная форма.

Так же у млекопитающих aaRS разделяют на свободные и формы, входящие в состав мультимерных комплексов. К свободным формам относятся WARS, HARS, SARS, FARS, YARS, NARS, TARS, GARS, CARS, AARS, VARS. Остальные являются компонентами комплекса мульти-тРНК синтетазы (MSC). Этот комплекс состоит из ряда aaRS и трех aaRS-взаимодействующих многофункциональных белков AIMP1, AIMP2 и AIMP3. Эти белки выступают как каркас при сборке MSC и участвуют в разнообразных путях передачи сигналов. Хотя структура и функция MSC еще полностью не изучены, он, по-видимому, вносит вклад в системный контроль и гомеостаз у высших эукариот [24].

Помимо своей основной функции – аминоацилирования, некоторые аминоацил-тРНК синтетазы выполняют неканонические функции в инициации трансляции, регуляции транскрипции, апоптозе, биогенезе рибосомной РНК, ангиогенезе и передаче клеточных сигналов [27–32].

III. МУТАЦИИ В АМИНОАЦИЛ-тРНК СИНТЕТАЗАХ

ГИСТИДИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Гистидил-тРНК синтетаза (HisRS или HARS) является одной из 7 aaRS, связанных с заболеванием СМТ подтипом СМТ2W. Этот подтип также известен как AD-СМТaxHARS [33]. Гистидил-тРНК синтетаза состоит из трех доменов. N-концевой WHEP-домен, каталитический домен и C-концевой антикодон-связывающий домен. Все мутации в гене, кодирующем HARS расположены в каталитическом домене, окружающем активный центр (рис.). В 2013 году была найдена мутация Arg137Gln в гене гистидил-тРНК синтетазы у пациента со спорадической моторной и сенсорной периферической нейропатией. Эта нейропатия характеризуется дистальной моторной и сенсорной дисфункцией. Кроме единичного случая заболевания, связанного с этой мутацией, убедительными доказательствами являются функциональные исследования на дрожжах и подтверждение токсического эффекта для нейронов при экспрессии на модельном объекте *C. Elegans* [6]. Это исследование дало начало поиску других мутаций в HARS: были идентифицированы четыре мутацией Thr132Ile, Pro134His, Asp175Glu, Asp364Tyr [18]. Кроме того, в 2018 году обнаружили еще три новые миссенс-мутации HARS Val155Gly, Tyr330Cys, Ser356Asn. Эти мутации так же локализуются в каталитическом домене HARS. Стоит отметить, что доказательства роли Ser356Asn в фенотипе СМТ менее убедительны, поскольку не имеющая внешних проявлений мать пациента является гетерозиготной по Ser356Asn [34].

АСПАРАГИНИЛ -тРНК СИНТЕТАЗА

Аспарагил-тРНК синтетаза (AspRS или NARS) относится ко второму классу аминоксил-тРНК синтетаз, подтип а. Так же, как и у большинства других aaRS аспарагил-тРНК синтетаза имеет две формы: цитоплазматическую (NARS1) и митохондриальную (NARS2). NARS1 состоит из 3 доменов: уникальный домен (Unique N-terminal Extension, UNE-N), антикодон-связывающий домен (ABD) и каталитический домен. Митохондриальная форма фермента состоит только из 2 доменов: антикодон-связывающего домена и каталитического домена. Миссенс-мутации в обеих формах NARS приводит к различным нейродегенеративным заболеваниям. В отличие от большинства мутаций в аминоксил-тРНК синтетазах, эти мутации располагаются не только в каталитическом домене (рис.).

Исследование, в котором приняла участие 21 семья, у 32 человек из которых имелись симптомы задержки развития, судороги, пери-

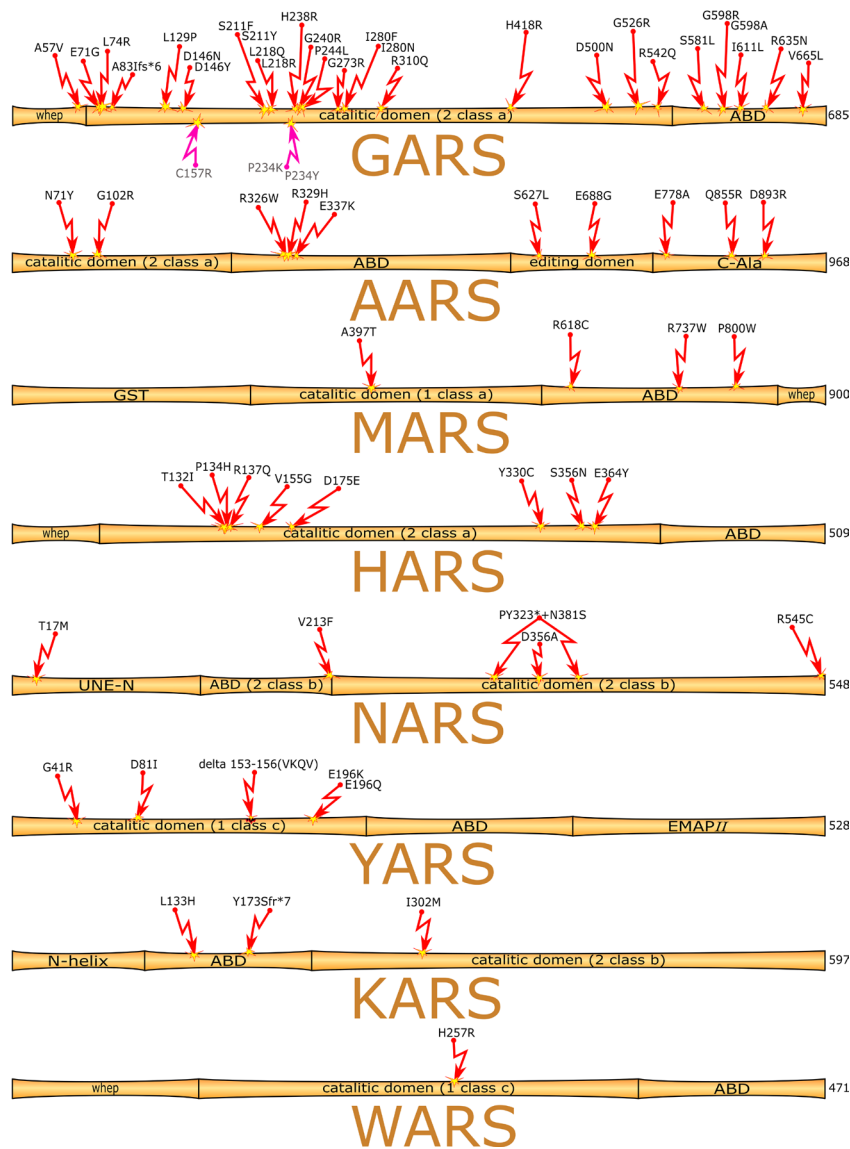


Рис. Доменная организация аминоксил-тРНК синтетаз.

Красными стрелками указан полный набор известных на сегодняшний день мутаций, связанных с нейродегенеративными заболеваниями человека. Розовыми стрелками указаны мутации, обнаруженные у мышей (нумерация аминокислотных остатков как в человеческом белке).

ферическая невропатия и атаксия, показало взаимосвязь с рядом гетерозиготных и биаллельных мутаций в аспарагинил-тРНК синтетазе (NARS1) [35]. У семи пациентов из трех неродственных семей с микроцефалией и задержкой развития были идентифицированы двааллельные миссенс-мутации Thr17Met, Asp356Ala, Arg545Cys и мутации сдвига рамки считывания NARS1. У этих пациентов наблюдалось снижение уровня белка NARS1, нарушение его активности и нарушение глобального синтеза белка [36]. Гомозиготная миссенс-мутация Val213Phe в NARS2 является основной причиной несиндромной потери слуха (DFNB94), а сложные гетерозиготные мутации Tyr323* + Asn381Ser приводят к нарушениям митохондриальной дыхательной цепи и синдрому Ли, который является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся симметричным двусторонним поражением базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга [37].

ТИРОЗИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Тирозин-тРНК синтетазы (TyrRS или YARS) фермент, относящийся к 1 классу aaRS. TyrRS вместе с триптофанил-тРНК синтетазой (WARS или TrpRS) принадлежат подтипу с и содержат мотив «AIDQ», характерный для сайта связывания АТФ [38]. TyrRS состоит из трех доменов: эволюционно консервативного каталитического, антикодон-связывающего и С-концевого (EMAP-II подобного) доменов. В отличие от остальных aaRS, TyrRS человека процессируется ферментом эластазой с образованием N-концевого TyrRS (также известного как mini-TyrRS) и С-концевого домена EMAPII-подобного домена (EMAPII- Endothelial Monocyte-Activating Polypeptide II – Полипептид II, активирующий эндотелиальные моноциты) [39].

TyrRS является второй аминоксил-тРНК синтетазой, для которой было показано участие в СМТ. На сегодняшний день известно о пяти мутациях в каталитическом домене YARS связанных с промежуточной формой СМТ (DI-CMTC / AD-CMTCin-YARS) (рис.). Вначале было идентифицировано две гетерозиготные миссенс-мутации Gly41Arg и Glu196Lys и одна делеция Δ153-156 (VKQV) [3]. Кроме того, патогенность этих трех мутантов была подтверждена на трансгенных моделях дрозофилы [40]. Эти мутации подробно охарактеризованы как *in vitro*, так и *in vivo*. Показано, что не все мутантные формы обладают сниженной активностью аминокислотирования, но все эти 3 мутации практически не изменяют вторичную структуру (Gly41Arg и Glu196Lys вносят небольшие конформационные изменения) и не влияют на стабильность белка [41]. Мутация Asp81Ile была обнару-

жена у возрастного пациента. Согласно семейному анамнезу, родители больного были здоровы и никакие другие мутации в генах, связанных с СМТ, у них не были обнаружены [42]. Пятая мутация в гене YARS была обнаружена в семье, у трех поколений которой были зафиксированы промежуточные формы СМТ. Был идентифицирован новый вариант замены в 196 положении: Glu196Gln. Мутация была унаследована двумя детьми от пораженной матери [43].

ТРИПТОФАНИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Триптофан-тРНК синтетаза человека (WARS или TrpRS) состоит из N-концевого WHEP-, каталитического и C-концевого антикодон-связывающего доменов. Первоначально мутация His257Arg была обнаружена в двух неродственных тайваньских семьях, а затем и в европейской семье в Бельгии (рис.). У всех заболевших явно наблюдаются фенотипическое проявление дистальной наследственной моторной нейропатии (dHMN). Этот аминокислотный остаток His257 эволюционно консервативен от рыб (*Danio rerio*) до человека [8].

МЕТИОНИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Метионин-тРНК синтетаза (MetRS или MARS) относится к аминоацил-тРНК синтетазам 1 класса, подтип а. Белок состоит из N-концевого GST-домена (Glutathione S-transferase), каталитического, антикодон-связывающего и C-концевого WHEP доменов. MARS единственная aaRS которая не образует димер и связана с синдромом Шарко-Мари-Тута. Мутации в этом ферменте являются очень редкой причиной возникновения синдрома Шарко-Мари-Тута [7]. На сегодняшний день известно о четырех мутациях, связанных с СМТ типа 2U (СМТ2U / AD-СМТax-MARS) (рис.). Три из них расположены в ABD домене и одна в каталитическом домене. Так же мутации в гене MARS является причиной аутосомно-рецессивной спастической параплегии [44]. Первая установленная мутация Arg618Cys была выявлена в одной семье у двух пациентов с СМТ2 (мужчины в возрасте 45 и 67 лет) [7]. Мутации Pro800Thr была обнаружена в нескольких неродственных корейских семьях [42, 45]. Так же была зарегистрирована заболевшая в Японии (женщина 71 год) [46]. СМТ2U считался сенсорно-моторной нейропатией проявляющейся с возрастом. Однако, недавно были выявлены два пациента с мутацией Pro800Thr в корейской семье, у которых заболевание развилось в раннем возрасте [45]. В 2018 году была идентифицирована новая миссенс мутация Arg737Trp у 13-летней девочки. Данный аминокислотный остаток является крайне консервативным от бактерий до человека. Стоит отметить,

что пациентка унаследовала этот вариант гена от 60-летней матери, у которой наблюдалось незначительное снижение рефлексов нижних конечностей, особенно на ахилловом сухожилии. При этом не было ни кавуса, ни других аномалий стопы [47].

Совсем недавно установили еще одну мутацию в гене MARS. Обнаружили ее у 11-летней девочки с прогрессирующей формой болезни Шарко-Мари-Тута, начавшейся в раннем детстве. Секвенирование по Сэнгеру выявило мутацию Ala397Thr, которой не было у ее здоровой матери (здоровый отец не был протестирован). Остаток Ala397 высоко консервативен (вплоть до дрожжей) [48]. По результатам структурного моделирования аминокислотные остатки Arg618 и Pro800 важны для распознавания антикодона и правильного функционирования MARS, а остаток Ala397, расположенный рядом с сайтом связывания Zn²⁺, важен для каталитической активности синтетазы [48].

Мутации Arg618Cys и Arg737Trp были обнаружены также у бессимптомных/слабосимптомных пациентов, а все пациенты с мутацией Pro800Thr имели заметные неврологические симптомы [47].

АЛАНИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Аланин-тРНК синтетаза (AARS или AlaRS) принадлежит ко II классу aaRS и состоит из 4 доменов: N-концевого каталитического, тРНК связывающего, редактирующего и С-концевого домена олигомеризации (димеризации или тетрамеризации). тРНКAla сохраняет уникальную пару оснований G3:U70 в акцепторном стволе, и эта пара оснований определяет специфическую реакцию тРНК к AlaRS [49]. В то же время, из-за структурного сходства между аланином и некоторыми другими аминокислотами (серином), AlaRS может неправильно активировать аминокислоты и, следовательно, требует функции гидролитического редактирования для обеспечения точности реакции аминоацилирования тРНК [19]. На сегодняшний день мутации в гене AARS с связаны с СМТ подтипа 2N (СМТ2N / AD-СМТax-AARS). Средний возраст начала проявления заболевания составляет 28 лет (от 2 до 60 лет). Наиболее изученная мутация в этом ферменте это Arg329His (рис.). Эту мутацию обнаружили, изучив 17 пациентов страдающих аксональной формой СМТ (СМТ2) [4]. Мутация Asn71Tyr была обнаружена у 36 неродственных тайваньских пациентов. Долгое время считалось, что эта мутация является основной азиатской мутацией в СМТ2N [50, 51]. В каталитическом домене была обнаружена еще одна гетерозиготная миссенс-мутация Gly102Arg. У всех пациентов с этой мутацией наблюдалась легкая аксональная нейропатия, у 3 из 4 пациентов была гиперрефлексия нижних конечностей, свидетельствующая о наложенной миелопатии [52].

Так же еще 3 мутации были обнаружены на больших выборках заболевших. Две из них располагаются в каталитическом домене (Arg326Trp и Glu337Lys), и одна в редактирующем домене (Ser627Leu) [53]. Еще одна мутация в гене аланин-тРНК синтетазы, найденная в результате исследования китайской семьи, – Asp893Asn. В этом случае выявили аутосомно-доминантный тип передачи заболевания. Клинически болезнь проявлялась в легкой слабости и истощении дистальных мышц нижней конечности и деформации стопы без клинически установленных сенсорных нарушений [54].

Совсем недавно обнаружили еще одну новую мутацию (Gln855Arg) у пациента с СМТ2, но ее патогенная роль пока что до конца не подтверждена (вариант с неопределенной значимостью) [55].

В австралийской семье была обнаружена мутация Glu778Ala. В отличие от мутаций, обсуждаемых выше, эта аминокислота не является эволюционно консервативной [5].

При обследовании пациентов из 4 британских и 2 ирландских семей с диагнозом невропатия в семье ирландского происхождения была идентифицирована еще одна мутация (Glu688Gly) в редактирующем домене [56].

ЛИЗИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Лизил-тРНК синтетаза (LysRS или KARS) – бифункциональная аминоксил-тРНК синтетаза, относящаяся к 2 классу, подтипу b. Структурно KARS состоит из 3 доменов: N-концевого спирального (N-helix), антикодон-связывающего и C-концевого каталитического доменов. Впервые мутации в гене лизил-тРНК синтетазы, связанные с рецессивным промежуточным типом СМТ (СМТ_{TRIB}) были идентифицированы у двух пациентов. У первого пациента была обнаружена мутация Ile302Met в гетерозиготном состоянии. Изучение родословной этого пациента указывало на аутосомно-доминантный тип наследования. У второго пациента было идентифицировано сразу два изменения в гене KARS: Leu133His и сдвиг рамки считывания Tyr173Serfs*7. Фенотипически это проявлялось в промежуточной форме СМТ, задержке развития, самоуничтожении, дисморфических особенностях и невриноме слухового нерва [9], а также несиндромной потере слуха [57, 58]. В 2019 году было опубликовано исследование, в котором у пациента с тяжелым неврологическим и нейросенсорным расстройством были идентифицированы 2 новые мутации в ABD домене: Pro228Leu и Phe291Val (Pro200Leu и Phe263Val в цитоплазматической форме) (рис.). Пациент поступил с атипичной клинической картиной оптической невропатии, о которой ранее не сообщалось [59].

ГЛИЦИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА

Глицил-тРНК синтетаза (GlyRS или GARS) относится к aaRS 2 класса, подтип а. Как и LysRS, GlyRS является бифункциональной аминоксил-тРНК синтетазой. Белок содержит три домена: WHEP, каталитический и ABD. Митохондриальный белок дополнительно содержит сигнальную последовательность для транспорта в митохондрии.

Заболевание Шарко-Мари-Тута (СМТ) – наиболее распространенная наследственная периферическая нейропатия, против которой не существует эффективной терапии [60]. Подтип 2D (СМТ2D) – вызывается аутосомно-доминантными мутациями в GARS.

Большинство мутаций, связанных с СМТ2D, располагаются в каталитическом домене. Аутосомно-рецессивные же мутации располагаются в ABD домене и обнаруживаются у больных с митохондриальным фенотипом. Например, у одного ребенка, умершего в возрасте 10 дней, гомозиготного по замене Arg635Trp, была сильнейшая неонатальная кардиомиопатия и недостаток цитохром С оксидазы [61]. У другого ребенка гетерозиготного по Ser581Leu и Arg542Gln наблюдалась миалгия, кардиомиопатия, перивентрикулярные поражения и повышенный уровень лактата [62].

У 40-летнего англичанина из Ганы наблюдались проблемы с письмом, так как его руки начали слабеть еще в 12 лет. В 34 года он был сильно избит и после снятия гипса руки стали еще более слабыми, чем до инцидента. Никаких проблем с нижними конечностями не наблюдалось. Его исследовали на наличие мутаций в ряде генов, и было выявлено наличие замены аланина на валин в 57 положении в глицил-тРНК синтетазе (Ala57Val) [63]. Ранее эта мутация описана не была.

Из 8 обследованных семей (у трех семей еврейского и алжирского происхождения (16 пациентов)) была обнаружена мутация в GARS (G526R). Клинический фенотип – медленно прогрессирующая моторная дистальная дистрофия. У всех начиналось с рук между 20 и 40 годами, хотя у 4 до сих пор еще симптомы не проявились, хотя двоим уже по 49 лет [64].

У пациентов китайского происхождения, у которых была диагностировано СМТ2D, была обнаружена замена Ser211Phe в GARS. Данная мутация расширила разнообразие мутаций GARS, встречающихся в китайской популяции [65]. Мутации – Asp146Asn и Ser211Phe располагаются в каталитическом домене в высоко консервативных областях. Они были выявлены у корейских пациентов с СМТ2D. Обе мутации имеют доминантное наследование и обнаружены как у родителей, так и у детей. Эти мутации не были найдены в базах данных

полиморфизма генома человека [66]. Это первые мутации в GARS, обнаруженные у корейцев. Обе эти мутации соответствуют фенотипу dHMN-V. А мутации Glu71Gly и Pro244Leu были обнаружены только у азиат [2, 67].

Большинство мутаций в GARS приводят к поражению верхних конечностей, что начинает проявляться в подростковом возрасте. Мутации же в ABD домене в основном сказываются на нижних конечностях, а заболевание проявляется в раннем возрасте [68, 69].

Наличие мутаций в GARS нехарактерно для больных с dHMN-V в Китае. Однако недавно у китайской семьи с dHMN-V была обнаружена и охарактеризована новая аутосомно-доминантная мутация в GARS (L74R). У 11 летней девочки были проблемы с письмом и опорой на пятки, однако, передвигаться она могла. Никаких сенсорных проблем и тремора не наблюдалось. При обследовании всех ее родственников были выявлены пятеро с теми же симптомами: дедушка, папа, тетя, двоюродная сестра и младшая сестра. У всех вышеперечисленных, страдающих dHMN-V, была обнаружена эта мутация, у здоровых родственников последовательность GARS была без изменений. Эта мутация отсутствует во всех базах данных полиморфизма генома, является патогенной, что показано в нескольких экспериментах *in silico*. Клинические проявления dHMN-V в основном включают слабость и атрофию ножных мышц из-за периферической двигательной нейропатии. Никаких сенсорных отклонений в этой семье обнаружено не было, что не согласуется с нейропатией СМТ. Т.о. этот случай заставляет рассматривать мутации в GARS как причину чисто моторных нейропатий [70].

На сегодняшний день описано более 10 доминантных мутаций в GARS, которые вызывают больше моторную, чем сенсорную нейропатию [71].

Совсем недавно была обнаружена новая мутация в GARS – Gly273Arg (у 18 летней девушки, у которой наблюдались проблемы со щиколотками при беге, и у 22 летней девушки со слабостью в ногах и руках). Мутация была обнаружена при секвенировании и ни у кого из родственников найдена не была. Фенотип при этих мутациях был как у других пациентов с доминантными мутациями в GARS (Glu71Gly, Leu129Pro, Asp146Asn, Ser211Phe, Leu218Gln, Pro244Leu, Ile280Phe, His418Arg, Gly526Arg, Gly598Ala). Остаток Gly273 консервативен от дрожжей до млекопитающих. Мутантный белок (Gly273Arg) не комплементирует рост дрожжей. Т.е. такой белок теряет функциональность, что еще раз указывает на патогенность этой мутации [71]. Недавно были так же обнаружены рецессивные мутации

внутри каталитического домена, вызывающие мультисистемные заболевания, связанные с задержкой роста, истончением мозолистого тела, поражением белого вещества и атрофией ствола головного мозга, но при этом периферическая нейропатия у таких больных не наблюдалась [72]. На сегодняшний день не обнаружено нейропатий у детей с рецессивными мутациями, однако, они могут развиваться с возрастом.

При наличии мутаций в GARS происходит снижение активности аминокислотирования, изменение расположения аксонов, и изменение пути нейропиллина 1 [3, 73, 74].

Однако, на сегодняшний день слишком мало известно о роли митохондриального GARS и о том, как он влияет на фенотипическое проявление болезни. Показано лишь, что мутации в GARS приводят к ткань-специфическим митохондриальным дефектам в нейронах с разными механизмами при аутосомно-доминантных и рецессивных мутациях.

Доминантные мутации в гене глицил-tРНК синтетазы связаны с наследственными нейропатиями, тогда как рецессивные мутации вызывают тяжелейшие детские расстройства, затрагивающие различные мышцы, включая и сердечную. Последующие события, объясняющие ткань-специфичность и взаимосвязь генотипа и фенотипа, остаются пока что неизвестными.

На сегодняшний день показано, что мутантные формы GARS приобретают способность связывать нейропиллин 1 (Nrp1), являющийся прямыми антагонистом основного сигнального пути жизнеобеспечения моторных нейронов. (Нейропиллин 1 – мембрано-связанный ко-рецептор тирозинкиназного рецептора факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Играет роль в VEGF-индуцированном ангиогенезе, направлении роста аксона, выживании, миграции и прорастании клеток) [74]. Такое aberrантное взаимодействие мешает связыванию VEGF с Nrp1. При снижении Nrp1 нейропатии только усиливаются, а увеличение экспрессии VEGF восстанавливает моторные функции. Возможно, это одно из патологических действий мутантных форм GARS, секретируемых наружу нейронами, однако этот факт не объясняет всех аномалий, связанных с наличием мутаций в этом белке.

Показано, что уменьшение количества или полное отсутствие GARS приводит к снижению уровня митохондриальной трансляции [75]. Регуляция синтеза GARS за счет siRNA приводит к снижению уровня митохондриальной трансляции в нейронах и миоцитах, но не в фибробластах, что, возможно, может указывать на то, что мутантные формы GARS могут приводить к ткань-специфическим дефектам

митохондриальной трансляции из-за потери функциональности.

Кроме того, изменение митохондриального метаболизма не может быть полностью объяснено только дефектом цитоплазматической или митохондриальной трансляции, а предполагает наличие у глицил-тРНК синтетазы дополнительных неканонических функций в нейронах [76, 77].

Была показана колокализация глицил-тРНК синтетазы с митохондриальными РНК-гранулами, являющимися центром пост-транскрипционного процессинга и биогенеза митохондриальных рибосом и платформой для таких процессов, как созревание РНК, сборки рибосомы и инициация трансляции. Этот факт подтверждает возможность влияния мутантных форм на эти процессы. Однако, РНК-гранулы не характерны для нейронов и не объясняют ткань-специфичность патологического влияния мутаций [75].

С помощью РНК-секвенирования и сравнительных протеомных исследований было показано, что при доминантных и рецессивных мутациях в GARS наблюдаются значительные изменения митохондриального транскриптома и протеома. Изменения наблюдаются в субединицах дыхательной цепи митохондрий, в ферментах цикла Кребса и в белках, вовлеченных в транспорт в митохондрии. Кроме того, при рецессивных мутациях выявлены значительные изменения в метаболизме жирных кислот. С этими данными хорошо согласуется то, что у пациентов с рецессивными мутациями GARS наблюдается непереносимость физических нагрузок, миопатия и кардиомиопатия, типично присутствующие при дефектах окисления жирных кислот.

Кроме того, при доминантных мутациях GARS, связанных с нейроопатиями, отмечается снижение количества везикуло-ассоциированного мембранного белка V (VAPB) и изменение митохондриального и клеточного гомеостаза кальция, что может объяснять нейрон-специфичность клинических проявлений. VAPB является частью сложного структурного комплекса, связывающего мембраны ЭПР, митохондрий и плазматической мембраны. Модулирование белка VAPB вызывает изменения контакта между митохондриями и ЭПР и влияет на кальциевый обмен между органеллами [78].

У GlyRS на сегодняшний момент описано более 20 мутаций, связанных с различными нейро-дегенеративными заболеваниями (рис.). Glu71Gly, Leu129Pro и Gly240Arg – наиболее плотно связаны с заболеванием. Только некоторые мутации незначительно сказываются на аминокислотном обмене. Мыши гетерозиготные по делеции гена GARS и с 50% снижением активности GlyRS – остаются нормальными [79]. Более того, суперэкспрессия дикого типа GlyRS у мышей с заболеванием CMT2D не помогает вылечить нейропатию [80], т.е.

заболевание обусловлено дополнительными функциями GlyRS, а не каким-то дефектом аминоацилирования, как ранее и предполагалось.

Большинство аминоацил-тРНК синтетаз II класса, как и GlyRS, функционируют в виде димера. Все мутации, вызывающие CMT2D, располагаются в области контакта димеров [81]. Часть мутаций в GlyRS приводят к открытию конформации и растворитель получает доступ к поверхности белка, которая ранее была закрыта [74, 82]. Доступность новых частей молекулы может приводить к появлению у нее новых способностей к связыванию с нестандартными партнерами. Так, например, дикий тип связывает Ngr1 на уровне шума (Kd более 1 мМ), а мутант по Leu129Pro – $29.8 \pm 6,3$ нМ [74, 82].

Мутации в GARS приводят к субклеточному перераспределению, что так же может приводить к потере дополнительных функций на клеточном уровне даже при условии сохранения способности аминоацилировать [83].

Несмотря на то, что CMT очень распространено, случаи этого заболевания редко фиксируются в странах Африки к югу от Сахары. Кроме того, всего лишь у нескольких семей, в основном с кавказскими корнями, зафиксированы мутации, приводящие к CMT2D. Ранее ни одного случая CMT2D в Африке не было зарегистрировано. Недавно была обнаружена африканская семья из Мали с CMT-фенотипом, обусловленным новой мутацией в глицил-тРНК синтетазе [84]. Заболевание проявилось у двух из пяти братьев и сестер (у мужчины и женщины; 35 и 19 лет, соответственно); первые симптомы (мышечная слабость и атрофия рук) появились в подростковом возрасте. Позже, были вовлечены нижние конечности. Пациенты жаловались на незначительные нарушения чувствительности. Генетические исследования выявили мутацию в GARS (Ser211Tyr). Эта же мутация была выявлена и у матери (58 лет), симптомов заболевания у которой не наблюдалось [84]. Проведение большего количества фенотипически-генетических исследований в Африке даст больше информации и поможет в дальнейшем более четко отличать CMT2D от dSMA-V.

Спинально-мышечная атрофия (SMA) – заболевание, при котором наблюдается симметричная проксимальная мышечная слабость и атрофия, приводящая к прогрессивной дегенерации и потере передних роговых отростков спинного мозга. В отличие от больных с CMT, у большинства больных с SMA обнаруживается делеция в 5 хромосоме. Однако, примерно у 5% больных SMA мутации обнаруживаются в другом месте. У них чаще всего наблюдается повреждение проксимальных мышц. В него входят подгруппы с расстройствами дыхательной системы, а также дистальная форма тип V (dSMA-V).

CMT2D и dSMA-V вызваны наличием гетерозиготных мутаций в гене GARS. Кроме того, в последнее время описано много случаев детской спинальной атрофии, обусловленной наличием мутаций в GARS [68, 69, 85].

Чаще всего при генетических скринингах на наличие CMT2D и dSMA-V в тесты включают именно GARS. Однако, проверяют в основном возрастных пациентов, а у новорожденных и младенцев заболевания, связанные с мутациями в GARS, просто могут быть упущены.

Совсем недавно были обследованы трое больных с мутациями в гене GARS, приведшим к ранним невропатиям с дыхательными расстройствами, мимикрирующими под спинально-мышечную атрофию младенцев [86]. Все эти дети родились в срок, без видимых патологий, двое в латиноамериканских семьях, у третьего ребенка мать – канадка французского происхождения и отец европеоидной расы; наследственных нейродегенеративных заболеваний у их родственников зафиксировано не было. Проявления невропатий началось через полтора-два месяца у первых двух пациентов и в первые дни после рождения у третьего пациента, поражая все больше и больше мышц и органов с каждым месяцем их жизни. У первых двух детей была описана мутация Pе280Asn, расположенная в каталитическом домене, а для третьего ребенка Gly598Arg, расположенная в ABD-домене. Pе280 и Gly598 очень консервативны у эукариот (начиная от нематод и заканчивая человеком). Ранее уже была описана мутация в 598 положении, но на Ala. Она приводила к заболеванию CMT и дистальной спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных [69, 68]. Считается, что мутации, расположенные в ABD-домене, сильнее нарушают энзиматические функции, чем мутации, расположенные любых других доменах.

У всех этих трех больных были симптомы как SMA, так и связанных с ней расстройств. Кроме того, у этих пациентов имелись проблемы с чувствительностью, что обычно наблюдается при CMT2D. Кроме всего выше перечисленного из-за наиболее выраженной слабости дистальных мышц и начальным проявлениям проблем с дыханием, диагноз может соответствовать SMARD1 (спинально-мышечной атрофии с респираторными отклонениями).

На данный момент очень остро стоит проблема постановки правильного диагноза, так как часто присутствуют синдромы, присущие смежным заболеваниям [87, 88]. Возможно, наложение результатов скрининга генетических отклонений на клинические проявления поможет пересмотреть классификацию. Так, например, ранее мутации

в GARS связывали только с CMT2D или dSMA-V, а теперь еще и с ранним проявлением SMA.

Дрожжевая система широко используется для проверки способности мутантных форм глицил-tPHK синтетазы человека комплекментировать рост. Исследования по комплементации проводятся на гаплоидном штамме дрожжей, у которых удален собственный ген глицил-tPHK синтетазы (GARS1), а синтез восстанавливается с URA3-плазмиды, несущей этот ген [89]. Показано, что экспрессия как полноразмерной глицил-tPHK синтетазы, так и без сигнальной последовательности для транспорта в митохондрии и WHEP-домена (GARS Δ MTS Δ WHEP) восстанавливает бурный рост дрожжей на селективной среде, на которой происходит спонтанная потеря URA3-вектора, подтверждая, что человеческий аналог белка может комплекментировать потерю эндогенного GARS1 локуса [72, 90]. Экспрессия GARS Δ MTS Δ WHEP Pe280Asn не восстанавливает клеточный рост, что говорит о потере функций глицил-tPHK синтетазой [86].

Еще одно нейродегенеративное заболевание, которое стоит упомянуть, – боковой амиотрофический склероз (ALS). Это прогрессирующее заболевание нервной системы, при котором поражаются моторные нервные клетки в коре головного мозга и спинном мозге. Более 30 различных генов связаны с этим заболеванием [91]. Ранее дефекты в гене GARS не были связаны с расстройством двигательных нейронов (MND). Однако, недавно у 70-и летней пациентки с классическим бульбарным ALS генетический скрининг выявил наличие гетерозиготной миссенс мутации в GARS (V665L в цитоплазматической форме и V719L в митохондриальной форме), которая с высокой вероятностью и явилась причиной данного заболевания. Никаких мутаций в генах, с которыми обычно связан ALS, обнаружено не было [92]. Ранее эта мутация описана не была; находится она в ABD-домене, мутации в котором, как уже упоминалось, имеют наиболее сильный эффект.

Ранее более 10 мутаций в GARS связывали с возникновением (CMT) и dHMN [93]. Сейчас этот список продолжает пополняться, а в связи с выявлением взаимосвязи с новыми заболеваниями, GARS должен быть включен в базовый набор генов, секвенируемых при ALS.

Помимо описанных выше заболеваний, связанных с мутациями в GARS, встречаются и пациенты с мультисистемными расстройствами (Multi-System Developmental Syndrome). Анализ секвенирования генома выявил у таких больных гетерозиготный сдвиг рамки считывания (Glu83Ilefs*6) и одну миссенс мутацию (Arg310Gln). С помощью *in vitro* и *in vivo* экспериментов было показано, что все они

приводят к потере функциональности: сдвиг рамки считывания – к истощению уровня белка, а миссенс мутация – к снижению аминокатилирующей активности.

Девочка, родившаяся недоношенной в 36 недель весом 1.5 кг, медленно набирала вес, имела слабую минерализацию костей, диспропорцию черепа, потерю слуха. У нее было обнаружено много инфекций. Она постоянно страдала от атипического дерматита и ринита. У ребенка наблюдалась задержка развития: начала переворачиваться в 4 месяца, садиться в 16 месяцев, держать карандаш и самостоятельно есть в 5 лет, ходить в 6 лет, знала 20–25 слов, слабое интеллектуальное развитие. В 2 г 9 м ее вес был всего 7.6 кг, рост 76 см, а окружность головы – 43 см [72]. У нее не было проблем с подвижностью конечностей, с холодочувствительностью и никакими нейропатий. Для того, чтобы понять причину заболевания, ей и ее здоровым родителям было сделано геномное секвенирование, которое выявило наличие у ребенка две мутаций в GARS: гетерозиготный сдвиг рамки считывания (Glu83Ilefs*6) и одну миссенс мутацию (Arg310Gln), у матери – только гетерозиготная Glu83Ilefs*6, а у отца – гетерозиготную Arg310Gln. Первая мутация затрагивает оба функциональных домена – коровый и ABD, а вторая (консервативный остаток от червей до человека) только коровый домен. Сдвиг рамки считывания приводит к появлению преждевременного стоп-кодона и, соответственно, к уменьшению количества полноразмерной глицил-тРНК синтетазы (полноразмерный белок синтезируется со второго аллеля).

Замена же Arg310Gln приводит к потере аминокатилирующей способности (примерно 1% активности) и не восстанавливает рост дрожжей в описанной ранее системе [72], т.о., наличие этих двух мутаций привело к многочисленным дисфункциям, характерным для дефектов различных аминокати-тРНК синтетаз. Интересен тот факт, что ни у кого из троих обследованных, имеющих эти мутации, не было проявлений СМТ.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная постановка диагноза – один из залогов успешного лечения заболевания. Осознание того, что мутации в глицил-тРНК синтетазе приводят не только к СМТ и dSMA-V, но и к ALS, SMA и мульти системным расстройствам, подталкивает ученых на включение гена GARS в список тестируемых генов при проверке причин возникновения все большего ряда нейродегенеративных заболеваний.

В последние годы разрабатываются методики лечения нейропатий с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (особенно для лечения детей на ранних этапах развития заболевания). Однако, антисмысловые олигонуклеотиды и еще более современная генная терапия с использованием аденовирусных векторов должна использоваться только при правильно определенной причине возникновения заболевания (делеция в хромосоме, наличие мутаций в генах аминоксил-тРНК синтетаз и т.д.).

Молекулярные основы селективной уязвимости нейронов при нейродегенеративных заболеваниях могут быть связаны с новопробретенными активностями неправильно свернутых белков (aaRS), взаимодействующими с сигнальными белками определенных типов клеток. Изучение дополнительных функций aaRS может пролить свет на понимание механизмов развития нейродегенеративных заболеваний и поиск путей их лечения, а также разработку препаратов для лечения таких заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skre, H. (1974) Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease, *Clinical Genetics*, **6**, 9–118.
2. Antonellis, A., Ellsworth, R.E., Sambuughin, N., Puls, I., Abel, A., Lee-Lin, S.Q., Jordanova, A., Kremensky, I., Christodoulou, K., Middleton, L.T., Sivakumar, K., Ionasescu, V., Funalot, B., Vance, J.M., Goldfarb, L.G., Kenneth, H.F., Green, E.D. (2003) Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V, *American Journal of Human Genetics*, **72**, 1293–1299.
3. Jordanova, A., Irobi, J., Thomas, F.P., Dijk, P.V., Meerschaert, K., Dewil, M., Dierick, I., Jacobs, A., De Vriendt, E., Guerguelcheva, V., Rao, C.V., Tournev, I., Gondim, F.A.A., D'Hooghe, M., Gerwen, V.V., Callaerts, P., Van Den Bosch, L., Timmermans, J.P., Robberecht, W., Gettemans, J., Thevelein, J.M., De Jonghe, P., Kremensky, I., Timmerman, V. (2006) Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nature Genetics*, **38**, 197–202.
4. Latour, P., Thauvin-Robinet, C., Baudelot-Méry, C., Soichot, P., Cusin, V., Faivre, L., Locatelli, M. C., Mayençon, M., Sarcey, A., Broussolle, E., Camu, W., David, A., Rousson, R. (2010) A major determinant for binding and aminoacylation of tRNA(Ala) in cytoplasmic Alanyl-tRNA synthetase is mutated in dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease, *American journal of human genetics*, **86**, 77–82.
5. McLaughlin, H.M., Sakaguchi, R., Giblin, W., NISC Comparative Sequencing Program, Wilson, T. E., Biesecker, L., Lupski, J. R., Talbot, K., Vance, J. M., Züchner, S., Lee, Y. C., Kennerson, M., Hou, Y.M., Nicholson, G., Antonellis, A. (2012) A recurrent loss-of-function alanyl-tRNA synthetase (AARS) mutation

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

- in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 2N (CMT2N), *Human mutation*, **33**, 244–253.
6. Vester, A., Velez-Ruiz, G., McLaughlin, H.M., NISC Comparative Sequencing Program, Lupski, J.R., Talbot, K., Vance, J.M., Züchner, S., Roda, R.H., Fischbeck, K.H., Biesecker, L. G., Nicholson, G., Beg, A.A., Antonellis, A. (2013) A loss-of-function variant in the human histidyl-tRNA synthetase (HARS) gene is neurotoxic in vivo, *Human mutation*, **34**, 191–199.
 7. Gonzalez, M., McLaughlin, H., Houlden, H., Guo, M., Yo-Tsen, L., Hadji-vassilios, M., Speziani, F., Yang, X. L., Antonellis, A., Reilly, M.M., Züchner, S., Inherited Neuropathy Consortium (2013) Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **84**, 1247–1249.
 8. Tsai, P.C., Soong, B.W., Mademan, I., Huang, Y.H., Liu, C.R., Hsiao, C.T., Wu, H.T., Liu, T.T., Liu, Y.T., Tseng, Y.T., Lin, K.P., Yang, U.C., Chung, K.W., Choi, B.O., Nicholson, G.A., Kennerson, M.L., Chan, C.C., De Jonghe, P., Cheng, T.H., Liao, Y.C., Lee, Y.C. (2017) A recurrent WARS mutation is a novel cause of autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy, *Brain: a journal of neurology*, **140**, 1252–1266.
 9. McLaughlin, H.M., Sakaguchi, R., Liu, C., Igarashi, T., Pehlivan, D., Chu, K., Iyer, R., Cruz, P., Cherukuri, P.F., Hansen, N.F., Mullikin, J.C., NISC Comparative Sequencing Program, Biesecker, L.G., Wilson, T.E., Ionescu, V., Nicholson, G., Searby, C., Talbot, K., Vance, J. M., Züchner, S., Antonellis, A. (2010) Compound heterozygosity for loss-of-function lysyl-tRNA synthetase mutations in a patient with peripheral neuropathy, *American journal of human genetics*, **87**, 560–566.
 10. Гурьева, П. И. (2014) Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Шарко–Мари–Тута в Республике Саха (Якутия): дисс. ... канд. мед. наук. М.: ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, с. 109.
 11. Pareyson, D., Marchesi, C. (2009) Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease, *The Lancet Neurology*, **8**, 654–667
 12. Jordanova, A., Thomas, F.P., Guer-gueltcheva, V., Tournev, I., Gondim, F.A., Ishpekova, B., De Vriendt, E., Jacobs, A., Litvinenko, I., Ivanova, N., Buzhov, B., De Jonghe, P., Kremensky, I., Timmerman, V. (2003) Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *American Journal of Human Genetics*, **73**, 1423–1430.
 13. Bird T.D. (1998) [Updated 2020 May] Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
 14. Magy, L., Mathis, S., Le Masson, G., Goizet, C., Tazir, M., Vallat, J.M. (2018) Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey, *Neurology*, **90**, 870–876.
 15. Bansagi, B., Griffin, H., Whittaker, R.G., Antoniadis, T., Evangelista, T., Miller, J., Greenslade, M., Forester, N., Duff, J., Bradshaw, A., Kleinle, S., Boczonadi, V., Steele, H., Ramesh, V., Franko, E., Pyle, A., Lochmüller, H., Chinnery, P.F., Horvath, R. (2017) Genetic heterogeneity of motor neuropathies, *Neurology*, **88**, 1226–1234.
 16. Rossor, A.M., Polke, J.M., Houlden, H., Reilly, M.M. (2013) Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease, *Nature reviews. Neurology*, **9**, 562–571.

17. Gutmann, L., Shy, M. (2015) Update on Charcot-Marie-Tooth disease, *Current opinion in neurology*, **28**, 462–467.
18. Brozkova, S.D., Deconinck, T., Griffin, L.B., Ferbert, A., Haberlova, J., Mazanec, R., Lassuthova, P., Roth, C., Pilunthanakul, T., Rautenstrauss, B., Janecke, A. R., Zavadakova, P., Chrast, R., Rivolta, C., Zuchner, S., Antonellis, A., Beg, A.A., De Jonghe, P., Senderek, J., Seeman, P., Baets, J. (2015) Loss of function mutations in HARS cause a spectrum of inherited peripheral neuropathies, *Brain: a journal of neurology*, **138**, 2161–2172.
19. Wei, N., Zhang, Q., & Yang, X.L. (2019) Neurodegenerative Charcot-Marie-Tooth disease as a case study to decipher novel functions of aminoacyl-tRNA synthetases, *The Journal of biological chemistry*, **294**, 5321–5339.
20. Rajendran, V., Kalita, P., Shukla, H., Kumar, A., Tripathi, T. (2018) Aminoacyl-tRNA synthetases: Structure, function, and drug discovery, *International journal of biological macromolecules*, **111**, 400–414
21. Chaliotis, A., Vlastaridis, P., Mossialos, D., Ibba, M., Becker, H.D., Stathopoulos, C., Amoutzias, G.D. (2017) The complex evolutionary history of aminoacyl-tRNA synthetases, *Nucleic acids research*, **45**, 1059–1068.
22. Wolf, Y.I., Aravind, L., Grishin, N.V., Koonin, E.V. (1999) Evolution of aminoacyl-tRNA synthetases-analysis of unique domain architectures and phylogenetic trees reveals a complex history of horizontal gene transfer events, *Genome research*, **9**, 689–710.
23. Eriani, G., Delarue, M., Poch, O., Gangloff, J., Moras, D. (1990) Partition of tRNA synthetases into two classes based on mutually exclusive sets of sequence motifs, *Nature*, **347**, 203–206.
24. Kwon, N.H., Fox, P.L., Kim, S. (2019) Aminoacyl-tRNA synthetases as therapeutic targets, *Nature reviews. Drug discovery*, **18**, 629–650.
25. Banik, S.D., Nandi, N. (2012) Mechanism of the activation step of the aminoacylation reaction: a significant difference between class I and class II synthetases, *Journal of biomolecular structure & dynamics*, **30**, 701–715.
26. Boczonadi, V., Jennings, M.J., Horvath, R. (2018) The role of tRNA synthetases in neurological and neuromuscular disorders, *FEBS letters*, **592**, 703–717.
27. Brown, M.V., Reader, J.S., Tzima, E. (2010) Mammalian aminoacyl-tRNA synthetases: cell signaling functions of the protein translation machinery, *Vascular pharmacology*, **52**, 21–26.
28. Bhatt, T.K., Kapil, C., Khan, S., Jairajpuri, M.A., Sharma, V., Santoni, D., Silvestrini, F., Pizzi, E., Sharma, A. (2009) A genomic glimpse of aminoacyl-tRNA synthetases in malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *BMC genomics*, **10**, 644.
29. Guo, M., Yang, X.L., Schimmel, P. (2010) New functions of aminoacyl-tRNA synthetases beyond translation, *Nature reviews. Molecular cell biology*, **11**, 668–674.
30. Guo, M., Schimmel, P., Yang, X.L. (2010). Functional expansion of human tRNA synthetases achieved by structural inventions, *FEBS letters*, **584**, 434–442.
31. Andreev, D.E., Hirnet, J., Terenin, I.M., Dmitriev, S.E., Niepmann, M., Shatsky, I.N. (2012) Glycyl-tRNA synthetase specifically binds to the poliovirus IRES to activate translation initiation, *Nucleic acids research*, **40**, 5602–5614.
32. Никонова Е.Ю., Михайлина А.О., Немчинова М.С., Гарбер МБ, Никонов О.С. (2018) Глицил-тРНК синтетаза как потенциальный универсальный регулятор инициации

- трансляции в IRES-I, *Молекулярная биология*, **52**, 10–18.
33. Blocquel, D., Sun, L., Matuszek, Z., Li, S., Weber, T., Kuhle, B., Kooi, G., Wei, N., Baets, J., Pan, T., Schimmel, P., Yang, X. L. (2019) CMT disease severity correlates with mutation-induced open conformation of histidyl-tRNA synthetase, not aminoacylation loss, in patient cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 19440–19448.
34. Abbott, J.A., Meyer-Schuman, R., Lupo, V., Feely, S., Mademan, I., Oprescu, S. N., Griffin, L. B., Alberti, M.A., Casanovas, C., Aharoni, S., Basel-Vanagaite, L., Züchner, S., De Jonghe, P., Baets, J., Shy, M.E., Espinós, C., Demeler, B., Antonellis, A., Francklyn, C. (2018) Substrate interaction defects in histidyl-tRNA synthetase linked to dominant axonal peripheral neuropathy, *Human mutation*, **39**, 415–432.
35. Salpietro, V., Harripaul, R., Badalato, L., Walia, J., Francklyn, C.S., Athanasiou-Fragkouli, A., Sullivan, R., Desai, S., Baranano, K., Zafar, F., Rana, N., ... Houlden, H. (2020) De Novo and Bi-allelic Pathogenic Variants in NARS1 Cause Neurodevelopmental Delay Due to Toxic Gain-of-Function and Partial Loss-of-Function Effects, *American journal of human genetics*, **107**, 311–324.
36. Wang, L., Li, Z., Sievert, D., Smith, D., Mendes, M.I., Chen, D.Y., Stanley, V., Ghosh, S., Wang, Y., Kara, M., Aslanger, A.D., Rosti, R.O., Houlden, H., Salomons, G.S., Gleeson, J. G. (2020) Loss of NARS1 impairs progenitor proliferation in cortical brain organoids and leads to microcephaly, *Nature communications*, **11**, 4038.
37. Simon, M., Richard, E.M., Wang, X., Shahzad, M., Huang, V.H., Qaiser, T.A., Potluri, P., Mahl, S.E., Davila, A., Nazli, S., Hancock, S., Yu, M., Gargus, J., Chang, R., Al-Sheqaih, N., Newman, W.G., Abdenur, J., Starr, A., Hegde, R., Dorn, T., ... Riazuddin, S. (2015) Mutations of human NARS2, encoding the mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase, cause nonsyndromic deafness and Leigh syndrome, *PLoS genetics*, **11**, e1005097.
38. Barros-Álvarez, X., Kerchner, K.M., Koh, C.Y., Turley, S., Pardon, E., Steyaert, J., Ranade, R. M., Gillespie, J.R., Zhang, Z., Verlinde, C., Fan, E., Buckner, F.S., Hol, W. (2017) Leishmania donovani tyrosyl-tRNA synthetase structure in complex with a tyrosyl adenylate analog and comparisons with human and protozoan counterparts, *Biochimie*, **138**, 124–136.
39. Bhatt, T.K., Khan, S., Dwivedi, V.P., Banday, M.M., Sharma, A., Chandele, A., Camacho, N., Ribas de Pouplana, L., Wu, Y., Craig, A.G., Mikkonen, A.T., Maier, A. G., Yogavel, M., Sharma, A. (2011) Malaria parasite tyrosyl-tRNA synthetase secretion triggers pro-inflammatory responses, *Nature communications*, **2**, 530.
40. Storkebaum, E., Leitão-Gonçalves, R., Godenschwege, T., Nangle, L., Mejia, M., Bosmans, I., Ooms, T., Jacobs, A., Van Dijk, P., Yang, X. L., Schimmel, P., Norga, K., Timmerman, V., Callaerts, P., Jordanova, A. (2009) Dominant mutations in the tyrosyl-tRNA synthetase gene recapitulate in Drosophila features of human Charcot-Marie-Tooth neuropathy, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 11782–11787.
41. Blocquel, D., Li, S., Wei, N., Daub, H., Sajish, M., Erfurth, M.L., Kooi, G., Zhou, J., Bai, G., Schimmel, P., Jordanova, A., Yang, X.L. (2017) Alternative stable conformation capable of protein misinteraction links tRNA synthetase to peripheral neuropathy, *Nucleic acids research*, **45**, 8091–8104.

42. Hyun, Y.S., Park, H.J., Heo, S.H., Yoon, B.R., Nam, S.H., Kim, S.B., Park, C.I., Choi, B.O., Chung, K. W. (2014) Rare variants in methionyl- and tyrosyl-tRNA synthetase genes in late-onset autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Clinical genetics*, **86**, 592–594.
43. Gonzaga-Jauregui, C., Harel, T., Gambin, T., Kousi, M., Griffin, L.B., Francescatto, L., Ozes, B., Karaca, E., Jhangiani, S.N., Bainbridge, M.N., Lawson, K.S., Pehlivan, D., Okamoto, Y., Withers, M., Mancias, P., Slavotinek, A., Reitnauer, P.J., Goksungur, M.T., Shy, M., Crawford, T.O., ... Lupski, J.R. (2015) Exome Sequence Analysis Suggests that Genetic Burden Contributes to Phenotypic Variability and Complex Neuropathy. *Cell reports*, **12**, 1169–1183.
44. Hadchouel, A., Wieland, T., Griese, M., Baruffini, E., Lorenz-Depiereux, B., Enaud, L., Graf, E., Dubus, J.C., Halioui-Louhaichi, S., Coulomb, A., Delacourt, C., Eckstein, G., Zarbock, R., Schwarzmayer, T., Cartault, F., Meitinger, T., Lodi, T., de Blic, J., Strom, T.M. (2015) Biallelic Mutations of Methionyl-tRNA Synthetase Cause a Specific Type of Pulmonary Alveolar Proteinosis Prevalent on Réunion Island. *American journal of human genetics*, **96**, 826–831.
45. Nam, S.H., Hong, Y.B., Hyun, Y.S., Nam, d., Kwak, G., Hwang, S.H., Choi, B.O., & Chung, K. W. (2016) Identification of Genetic Causes of Inherited Peripheral Neuropathies by Targeted Gene Panel Sequencing. *Molecules and cells*, **39**, 382–388.
46. Hirano, M., Oka, N., Hashiguchi, A., Ueno, S., Sakamoto, H., Takashima, H., Higuchi, Y., Kusunoki, S., Nakamura, Y. (2016) Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/AD-CMTax-MARS. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, **21**, 370–374.
47. Sagi-Dain, L., Shemer, L., Zelnik, N., Zoabi, Y., Orit, S., Adir, V., Schiff, A., Peleg, A. (2018) Whole-exome sequencing reveals a novel missense mutation in the MARS gene related to a rare Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2U. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, **23**, 138–142.
48. Gillespie, M.K., McMillan, H.J., Kernohan, K.D., Pena, I. A., Meyer-Schuman, R., Care4Rare Canada Consortium, Antonellis, A., Boycott, K.M. (2019) A Novel Mutation in MARS in a Patient with Charcot-Marie-Tooth Disease, Axonal, Type 2U with Congenital Onset. *Journal of neuromuscular diseases*, **6**, 333–339.
49. Naganuma, M., Sekine, S., Fukunaga, R., Yokoyama, S. (2009) Unique protein architecture of alanyl-tRNA synthetase for aminoacylation, editing, and dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 8489–8494.
50. Lin, K.P., Soong, B.W., Yang, C.C., Huang, L.W., Chang, M.H., Lee, I.H., Antonellis, A., Lee, Y.C. (2011) The mutational spectrum in a cohort of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 among the Han Chinese in Taiwan. *PloS one*, **6**(12), e29393.
51. Tatsumi, Y., Matsumoto, N., Iibe, N., Watanabe, N., Torii, T., Sango, K., Homma, K., Miyamoto, Y., Sakagami, H., Yamauchi, J. (2019) CMT type 2N disease-associated AARS mutant inhibits neurite growth that can be reversed by valproic acid. *Neuroscience research*, **139**, 69–78.
52. Motley, W.W., Griffin, L.B., Mademan, I., Baets, J., De Vriendt, E., De Jonghe, P., Antonellis, A., Jordanova, A., Scherer, S.S. (2015) A novel AARS mutation in a family with dominant myeloneuropathy. *Neurology*, **84**, 2040–2047.
53. Weterman, M., Kuo, M., Kenter, S.B., Gordillo, S., Karjosukarso, D.W.,

- Takase, R., Bronk, M., Oprescu, S., van Ruissen, F., Witteveen, R., Bienfait, H., Breuning, M., Verhamme, C., Hou, Y. M., de Visser, M., Antonellis, A., Baas, F. (2018) Hyper-morphic and hypomorphic AARS alleles in patients with CMT2N expand clinical and molecular heterogeneities, *Human molecular genetics*, **27**, 4036–4050.
54. Zhao, Z., Hashiguchi, A., Hu, J., Sakiyama, Y., Okamoto, Y., Tokunaga, S., Zhu, L., Shen, H., Takashima, H. (2012) Alanine-tRNA synthetase mutation in a family with dominant distal hereditary motor neuropathy, *Neurology*, **78**, 1644–1649.
55. Lee, A.J., Nam, D.E., Choi, Y. J., Nam, S. H., Choi, B. O., Chung, K.W. (2020) Alanine-tRNA synthetase 1 (AARS1) gene mutation in a family with intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy, *Genes & genomics*, **42**, 663–672.
56. Bansagi, B., Antoniadis, T., Burton-Jones, S., Murphy, S.M., McHugh, J., Alexander, M., Wells, R., Davies, J., Hilton-Jones, D., Lochmüller, H., Chinnery, P., Horvath, R. (2015) Genotype/phenotype correlations in AARS-related neuropathy in a cohort of patients from the United Kingdom and Ireland, *Journal of neurology*, **262**, 1899–1908.
57. Santos-Cortez, R.L., Lee, K., Azeem, Z., Antonellis, P.J., Pollock, L.M., Khan, S., Irfanullah, Andrade-Elizondo, P.B., Chiu, I., Adams, M.D., Basit, S., Smith, J.D., University of Washington Center for Mendelian Genomics, Nickerson, D.A., McDermott, B.M., Jr, Ahmad, W., Leal, S.M. (2013) Mutations in KARS, encoding lysyl-tRNA synthetase, cause autosomal-recessive nonsyndromic hearing impairment DFNB89, *American journal of human genetics*, **93**, 132–140.
58. Wang, Y., Zhou, J.B., Zeng, Q.Y., Wu, S., Xue, M.Q., Fang, P., Wang, E.D., Zhou, X.L. (2020) Hearing impairment-associated KARS mutations lead to defects in aminoacylation of both cytoplasmic and mitochondrial tRNA^{Lys}, *Science China, Life sciences*, **63**, 1227–1239.
59. Scheidecker, S., Bär, S., Stoetzel, C., Geoffroy, V., Lannes, B., Rinaldi, B., Fischer, F., Becker, H.D., Pelletier, V., Pagan, C., Acquaviva-Bourdain, C., Kremer, S., Mirande, M., Tranchant, C., Muller, J., Friant, S., Dollfus, H. (2019) Mutations in KARS cause a severe neurological and neurosensory disease with optic neuropathy, *Human mutation*, **40**, 1826–1840.
60. Patzkó, A., Shy, M.E. (2011) Update on Charcot-Marie-Tooth disease, *Current neurology and neuroscience reports*, **11**, 78–88.
61. Taylor, R. W., Pyle, A., Griffin, H., Blakely, E. L., Duff, J., He, L., Smertenko, T., Alston, C. L., Neeve, V. C., Best, A., Yarham, J. W., Kirschner, J., Schara, U., Talim, B., Topaloglu, H., Baric, I., Holinski-Feder, E., Abicht, A., Czermin, B., Kleinle, S., ... Chinnery, P. F. (2014) Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies, *JAMA*, **312**, 68–77.
62. McMillan, H.J., Schwartztruber, J., Smith, A., Lee, S., Chakraborty, P., Bulman, D. E., Beaulieu, C.L., Majewski, J., Boycott, K.M., Geraghty, M.T. (2014) Compound heterozygous mutations in glycyl-tRNA synthetase are a proposed cause of systemic mitochondrial disease, *BMC medical genetics*, **15**, 36.
63. Rohkamm, B., Reilly, M.M., Lochmüller, H., Schlotter-Weigel, B., Barisic, N., Schöls, L., Nicholson, G., Pareyson, D., Laurà, M., Janecke, A.R., Miltenberger-Miltenyi, G., John, E., Fischer, C., Grill, F., Wakeling, W., Davis, M., Pieber, T.R., Auer-Grumbach, M. (2007) Further

- evidence for genetic heterogeneity of distal HMN type V, CMT2 with predominant hand involvement and Silver syndrome, *Journal of the neurological sciences*, **263**, 100–106.
64. Dubourg, O., Azzedine, H., Yaou, R.B., Pouget, J., Barois, A., Meininger, V., Bouteiller, D., Ruberg, M., Brice, A., LeGuern, E. (2006) The G526R glycyI-tRNA synthetase gene mutation in distal hereditary motor neuropathy type V, *Neurology*, **66**, 1721–1726.
 65. Sun, A., Liu, X., Zheng, M., Sun, Q., Huang, Y., Fan, D. (2015) A novel mutation of the glycyI-tRNA synthetase (GARS) gene associated with Charcot-Marie-Tooth type 2D in a Chinese family, *Neurological research*, **37**, 782–787.
 66. Lee, H.J., Park, J., Nakhro, K., Park, J.M., Hur, Y.M., Choi, B.O., Chung, K.W. (2012) Two novel mutations of GARS in Korean families with distal hereditary motor neuropathy type V, *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, **17**, 418–421.
 67. Abe, A., Hayasaka, K. (2009) The GARS gene is rarely mutated in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy, *Journal of human genetics*, **54**, 310–312.
 68. James, P.A., Cader, M.Z., Muntoni, F., Childs, A.M., Crow, Y.J., Talbot, K. (2006) Severe childhood SMA and axonal CMT due to anticodon binding domain mutations in the GARS gene, *Neurology*, **67**, 1710–1712.
 69. Eskuri, J.M., Stanley, C.M., Moore, S.A., Mathews, K.D. (2012) Infantile onset CMT2D/dSMA V in monozygotic twins due to a mutation in the anticodon-binding domain of GARS, *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, **17**, 132–134.
 70. Yu, X., Chen, B., Tang, H., Li, W., Fu, Y., Zhang, Z., Yan, Y. (2018) Novel Mutation of GARS in a Chinese Family With Distal Hereditary Motor Neuropathy Type V, *Frontiers in neurology*, **9**, 571
 71. Lee, D.C., Meyer-Schuman, R., Bacon, C., Shy, M.E., Antonellis, A., Scherer, S. S. (2019) A recurrent GARS mutation causes distal hereditary motor neuropathy, *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, **24**, 320–323.
 72. Oprescu, S.N., Chepa-Lotrea, X., Takase, R., Golas, G., Markello, T.C., Adams, D.R., Toro, C., Gropman, A.L., Hou, Y.M., Malicdan, M., Gahl, W.A., Tiffi, C.J., Antonellis, A. (2017) Compound heterozygosity for loss-of-function GARS variants results in a multisystem developmental syndrome that includes severe growth retardation, *Human mutation*, **38**, 1412–1420.
 73. Griffin, L.B., Sakaguchi, R., McGuigan, D., Gonzalez, M.A., Searby, C., Züchner, S., Hou, Y.M., Antonellis, A. (2014) Impaired function is a common feature of neuropathy-associated glycyI-tRNA synthetase mutations, *Human mutation*, **35**, 1363–1371
 74. He, W., Bai, G., Zhou, H., Wei, N., White, N.M., Lauer, J., Liu, H., Shi, Y., Dumitru, C.D., Lettieri, K., Shubayev, V., Jordanova, A., Guergueltcheva, V., Griffin, P.R., Burgess, R. W., Pfaff, S.L., Yang, X.L. (2015) CMT2D neuropathy is linked to the neomorphic binding activity of glycyI-tRNA synthetase, *Nature*, **526**, 710–714.
 75. Boczonadi, V., Meyer, K., Gonczarowska-Jorge, H., Griffin, H., Roos, A., Bartsakoulia, M., Bansagi, B., Ricci, G., Palinkas, F., Zahedi, R.P., Bruni, F., Kaspar, B., Lochmüller, H., Boycott, K.M., Müller, J.S., Horvath, R. (2018) Mutations in glycyI-tRNA synthetase impair mitochondrial metabolism in neurons, *Human molecular genetics*, **27**, 2187–2204.
 76. Guo, M., Schimmel, P. (2013) Essential nontranslational functions of

- tRNA synthetases, *Nature chemical biology*, **9**, 145–153
77. Pang, Y.L., Poruri, K., Martinis, S.A. (2014) tRNA synthetase: tRNA aminoacylation and beyond, *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*, **5**, 461–480.
78. Spaulding, E.L., Sleight, J.N., Morelli, K.H., Pinter, M.J., Burgess, R.W., Seburn, K.L. (2016) Synaptic Deficits at Neuromuscular Junctions in Two Mouse Models of Charcot-Marie-Tooth Type 2d, *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, **36**, 3254–3267.
79. Seburn, K.L., Nangle, L.A., Cox, G.A., Schimmel, P., Burgess, R.W. (2006) An active dominant mutation of glycyl-tRNA synthetase causes neuropathy in a Charcot-Marie-Tooth 2D mouse model, *Neuron*, **51**, 715–726.
80. Motley, W.W., Seburn, K.L., Nawaz, M.H., Miers, K.E., Cheng, J., Antonellis, A., Green, E.D., Talbot, K., Yang, X.L., Fischbeck, K.H., Burgess, R.W. (2011) Charcot-Marie-Tooth-linked mutant GARS is toxic to peripheral neurons independent of wild-type GARS levels, *PLoS genetics*, **7**, e1002399.
81. Nangle, L.A., Zhang, W., Xie, W., Yang, X.L., Schimmel, P. (2007) Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant tRNA synthetases linked to altered dimer interface and neurite distribution defect, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 11239–11244.
82. He, W., Zhang, H.M., Chong, Y.E., Guo, M., Marshall, A.G., Yang, X.L. (2011) Dispersed disease-causing neomorphic mutations on a single protein promote the same localized conformational opening, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 12307–12312.
83. Cader, M.Z., Ren, J., James, P.A., Bird, L.E., Talbot, K., Stammers, D.K. (2007) Crystal structure of human wildtype and S581L-mutant glycyl-tRNA synthetase, an enzyme underlying distal spinal muscular atrophy, *FEBS letters*, **581**, 2959–2964.
84. Yalcouyé, A., Diallo, S.H., Coulibaly, T., Cissé, L., Diallo, S., Samassékou, O., Diarra, S., Coulibaly, D., Keita, M., Guinto, C.O., Fischbeck, K., Landouré, G., H3Africa Consortium (2019) A novel mutation in the GARS gene in a Malian family with Charcot-Marie-Tooth disease, *Molecular genetics & genomic medicine*, **7**, e00782.
85. Liao, Y.C., Liu, Y.T., Tsai, P.C., Chang, C.C., Huang, Y.H., Soong, B.W., Lee, Y.C. (2015) Two Novel De Novo GARS Mutations Cause Early-Onset Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease, *PloS one*, **10**, e0133423.
86. Markovitz, R., Ghosh, R., Kuo, M.E., Hong, W., Lim, J., Bernes, S., Manberg, S., Crosby, K., Tappaiboon, P., Bharucha-Goebel, D., Bonnemann, C., Mohila, C.A., Mizzerik, E., Woodbury, S., Bi, W., Lotze, T., Antonellis, A., Xiao, R., Potocki, L. (2020) GARS-related disease in infantile spinal muscular atrophy: Implications for diagnosis and treatment, *American journal of medical genetics. Part A*, **182**, 1167–1176.
87. Darras, B.T., (2011) Non-5q spinal muscular atrophies: The alphanumeric soup thickens, *Neurology*, **77**, 312–314.
88. Peeters, K., Chamova, T., Jordanova, A. (2014) Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies, *Brain: a journal of neurology*, **137**, 2879–2896.
89. Turner, R. J., Lovato, M., Schimmel, P. (2000) One of two genes encoding glycyl-tRNA synthetase in *Saccharomyces cerevisiae* provides mitochondrial and cytoplasmic functions,

- The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 27681–27688.
90. Chien, C.-I., Chen, Y.-W., Wu, Y.-H., Chang, C.-Y., Wang, T.-L., Wang, C.C. (2014) Functional substitution of a eukaryotic glycyl-tRNA synthetase with an evolutionarily unrelated bacterial cognate enzyme, *PLoS One*, **9**, e94659.
91. Brown, R.H., Al-Chalabi, A. (2017) Amyotrophic Lateral Sclerosis, *The New England journal of medicine*, **377**, 162–172.
92. Corcia, P., Brulard, C., Beltran, S., Marouillat, S., Bakkouche, S.E., Andres, C.R., Blasco, H., Vour'h, P. (2019) Typical bulbar ALS can be linked to GARS mutation, *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, **20**, 275–277.
93. Rossor, A.M., Kalmar, B., Green-smith, L., Reilly, M.M. (2012) The distal hereditary motor neuropathies, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **83**, 6–14.