

HYPOMAGNÉSÉMIE HÉRÉDITAIRE

par

M. KONRAD*

INTRODUCTION

De nombreux processus biologiques tels que la synthèse des protéines, la stabilité des acides nucléiques ou l'excitabilité neuromusculaire dépendent du magnésium. Sa concentration extracellulaire est étroitement régulée par la modulation de l'absorption intestinale et de l'excrétion rénale. Les mécanismes exacts qui interviennent dans le transport transépithélial du magnésium ne sont pas encore complètement élucidés. Récemment, l'analyse moléculaire des maladies héréditaires liées à des anomalies du métabolisme du magnésium a révélé l'implication inattendue de plusieurs protéines nouvelles, en plus des molécules déjà connues, dans le transport épithélial rénal du magnésium, comme la paracelline 1 qui est impliquée dans la réabsorption paracellulaire de cations divalents dans la branche ascendante large de Henle ou la sous-unité γ de la Na^+/K^+ -ATPase dans le tube contourné distal. Cette revue est axée sur la TRPM6, l'un des membres de la famille des protéines TRP (*transient receptor potential*), qui est mutée dans l'hypomagnésémie primaire avec hypocalcémie secondaire, anomalie combinée de l'absorption intestinale du magnésium et de la réabsorption rénale du magnésium.

PHYSIOLOGIE DU MAGNÉSIUM

L'essentiel du magnésium présent dans l'organisme est stocké dans les os, les muscles et les tissus mous, seul moins de 1 p. 100 circule dans le sang [1]. En conditions physiologiques, la magnésémie est maintenue dans un intervalle étroit (0,7 à 1,1 mmol/l). L'homéostasie du magnésium dépend de son absorption

* Hôpital Universitaire pour Enfants, Inselspital Bern, Suisse.

intestinale et de son excrétion rénale. Dans les conditions physiologiques, la diminution des apports en magnésium conduit à une augmentation de l'absorption intestinale de magnésium et à une réduction de son excrétion rénale. Ces processus de transport sont placés sous un étroit contrôle hormonal [2, 3].

Le principal site d'absorption du magnésium est l'intestin grêle dans lequel l'absorption se fait par deux voies différentes : un transport transcellulaire actif saturable et un transport paracellulaire passif non saturable [2, 4] (fig. 1a). En présence de concentrations luminales faibles, le magnésium est absorbé principalement par la voie transcellulaire active et, lorsque les concentrations augmentent, par la voie paracellulaire, générant une fonction curviligne pour l'absorption totale (fig. 1b).

Dans le rein, environ 80 p. 100 du magnésium sont filtrés dans les glomérules, plus de 95 p. 100 étant réabsorbés le long du néphron. Dans les reins adultes, 15 à 20 p. 100 sont réabsorbés dans le tube proximal. Environ 70 p. 100 sont réabsorbés dans l'anse de Henle, notamment dans la branche ascendante large (BAL) corticale. Le transport dans ce segment est passif et paracellulaire, stimulé par le potentiel transépithélial positif par rapport à la lumière (fig. 2a). Cinq à 10 p. 100 seulement du magnésium filtré sont réabsorbés dans le tube contourné distal (TCD). En l'absence de réabsorption significative du magnésium dans le tube collecteur, le TCD joue un rôle important à un ajustement précis de l'excrétion rénale de magnésium. Dans le TCD, le transport du magnésium est actif et transcellulaire (fig. 2b). L'entrée apicale dans les cellules du TCD fait intervenir un canal pour le magnésium stimulé par un potentiel transmembranaire favorable [5]. Le mécanisme du transport basolatéral vers l'interstitium n'est pas connu. La plupart des études physiologiques sont en faveur d'un mécanisme d'échange dépendant du sodium [6]. Le transport du magnésium dans le tube distal a récemment fait l'objet d'une revue détaillée [5]. Enfin, 3 à 5 p. 100 du magnésium filtré sont éliminés dans l'urine.

Les preuves concernant les voies de transport du magnésium décrites ci-dessus proviennent principalement d'études physiologiques. Ces dernières années, l'analyse des phénotypes des maladies caractérisées par des anomalies du métabolisme du magnésium s'est révélée très utile pour mieux comprendre l'homéostasie du magnésium (tableau I) [7, 8].

Le premier exemple a été l'identification de mutations dans le gène *CLDN16* codant pour la paracelline 1 dans l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (HFHNC) en 1999 [9]. Comme la paracelline 1 est presque exclusivement exprimée dans la BAL, ces observations ont confirmé l'hypothèse de Rodriguez-Soriano et Vallo qui avaient prédit qu'un défaut de la réabsorption du magnésium et du calcium dans ce segment du néphron était l'anomalie primaire dans l'HFHNC [10]. La paracelline 1 fait partie de la famille des claudines qui sont impliquées dans la formation de jonctions serrées. À partir du phénotype de la maladie, les auteurs ont conclu que la paracelline 1 pourrait réguler le transport paracellulaire des ions magnésium et calcium en contribuant à une conductance paracellulaire sélective par l'intermédiaire d'un pore permettant un flux paracellulaire de magnésium et de calcium suivant leurs gradients électrochimiques [9, 11]. Des études fonctionnelles récentes réalisées dans des cellules LLC-PK1 ont toutefois montré que l'expression de la paracelline 1 augmente de manière sélective et significative la perméabilité du sodium avec une modification sensiblement moins prononcée du flux de magnésium. Sur la base de ces observations, l'hypo-

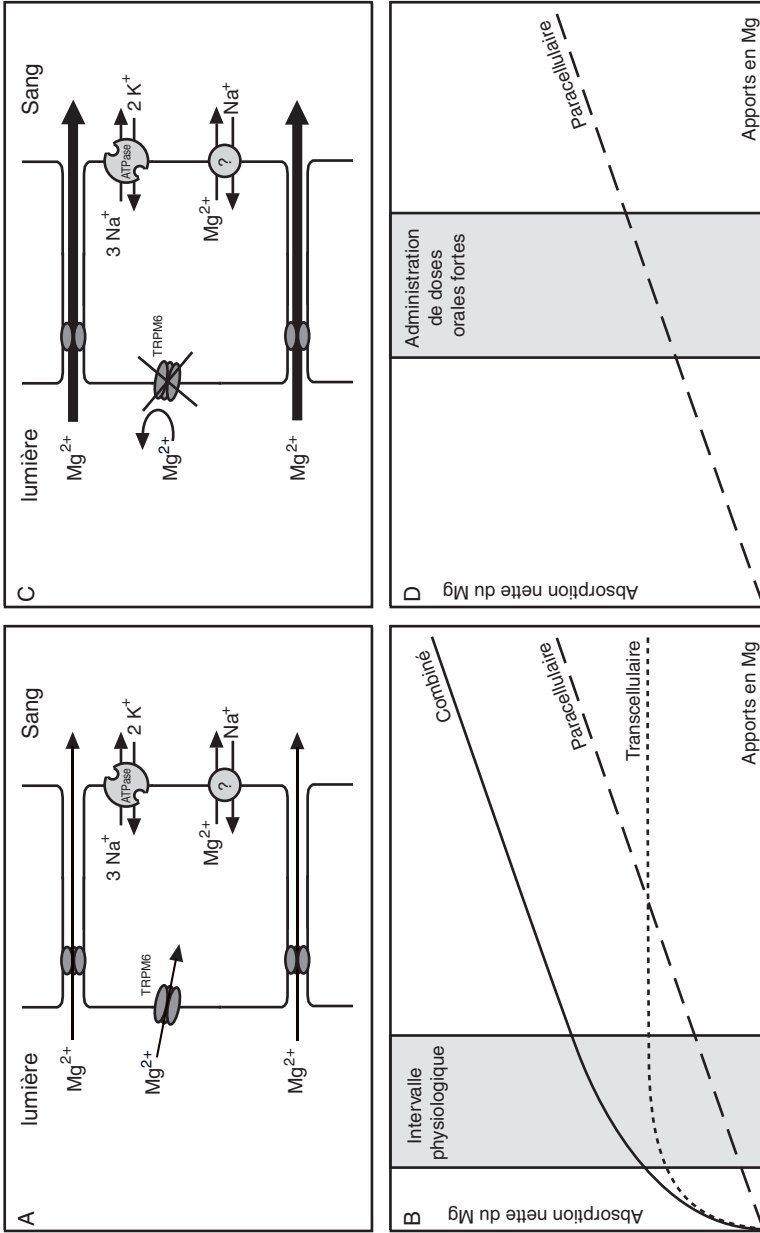


Fig. 1a. — Absorption intestinale du magnésium. 1b. — Absorption intestinale du magnésium en fonction des apports. La fonction curviligne (ligne continue) résulte d'un transport paracellulaire non saturable et d'un transport transcellulaire saturable. 1c. — Dans l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire, tout le magnésium est absorbé par la voie paracellulaire car les mutations de TRPM6 conduisent à une rupture de la voie transcellulaire. 1d. — Dans l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire, l'administration de doses orales fortes de magnésium permet une utilisation plus efficace du mécanisme d'absorption paracellulaire du magnésium.

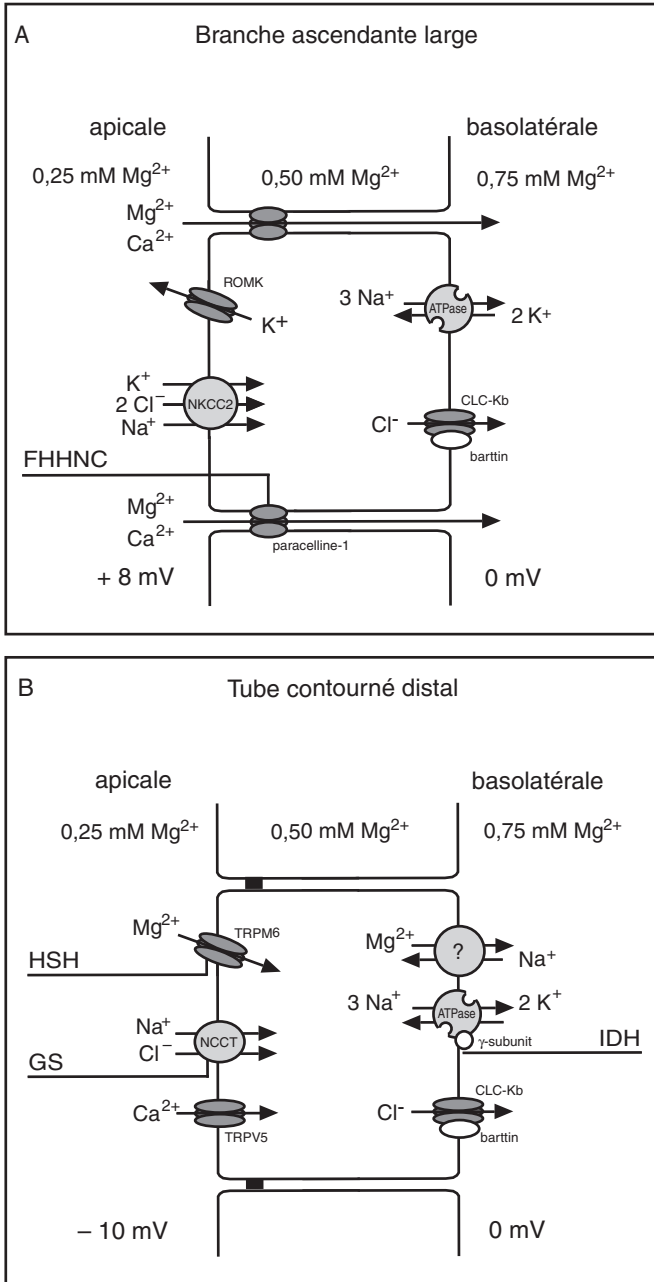


FIG. 2a. — Réabsorption du magnésium dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. La force stimulant la réabsorption contre un gradient de concentration est un gradient de potentiel positif par rapport à la lumière généré par la réabsorption de NaCl. 2b. — Réabsorption du magnésium dans le tube contourné distal. Transport transcellulaire actif médié par une entrée apicale par un canal pour le magnésium et par une sortie basolatérale, probablement par un mécanisme d'échange Na⁺/Mg²⁺.

TABLEAU I. — ANOMALIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM.

ANOMALIE	MODE DE TRANSMISSION	LOCUS	GÈNE	PROTÉINE
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie/néphrocalcinose (HFHNC)	AR	3q28	<i>CLDN16</i>	Paracelline 1, protéine des jonctions serrées
Hypomagnésémie dominante isolée avec hypocalciurie (HDI)	AD	11q23	<i>FXD2</i>	Sous-unité γ de la Na^+/K^+ -ATPase
Hypomagnésémie récessive isolée avec normocalciurie (HRI)	AR	?	?	?
Variant Gitelman du syndrome de Bartter (SG)	AR	16q13	<i>SLC12A3</i>	NCCT, cotransporteur $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$
Hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (HHS)	AR	9q22	<i>TRPM6</i>	TRPM6, canal cationique

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant.

thèse a été émise selon laquelle, dans la BAL, la paracelline 1 contribue probablement à générer un potentiel positif par rapport à la lumière (permettant la réabsorption passive des cations divalents) plutôt qu'à former un canal paracellulaire sélectif pour le calcium et le magnésium [12].

Une observation inattendue a été l'identification d'une anomalie d'adressage de sous-unité γ de la Na^+/K^+ -ATPase comme cause de l'hypomagnésémie dominante isolée (HDI) [13]. La co-expression avec la sous-unité γ mutante a aboli l'adressage correct de l'ensemble du complexe Na^+/K^+ -ATPase vers la membrane plasmique. Un autre groupe a toutefois observé un défaut d'adressage isolé de la sous-unité γ mutante (avec une insertion membranaire normale des sous-unités α et β) [14]. Ces résultats indiquent que l'incapacité de la sous-unité γ mutante à moduler la cinétique de la Na^+/K^+ -ATPase peut conduire à une diminution de l'activité de la pompe et à une réduction secondaire de la réabsorption transcellulaire du magnésium. Le mécanisme cellulaire précis de la diminution de la réabsorption du magnésium dans l'HDI reste toutefois à déterminer.

Le trouble tubulaire héréditaire le plus fréquent affectant le magnésium rénal est le syndrome de Gitelman (SG). Ce trouble primaire avec perte de sel caractérisé par une hypomagnésémie et une hypocalciurie est dû à des mutations du cotransporteur Na^+/Cl^- (NCCT) du TCD [15]. L'hypomagnésémie et l'hypocalciurie régulièrement observées chez ces patients sont restées sans explication claire pendant de nombreuses années. Ce n'est que tout récemment que l'on a montré, dans un modèle murin, que l'hypocalciurie est une conséquence de la stimulation de la réabsorption du sodium dans le tube proximal (qui est induite par la contraction volémique secondaire à la perte de sel). En revanche, l'hypomagnésémie semble être due à une régulation à la baisse de la TRPM6 dans le TCD [16].

Un autre exemple d'approche génétique ayant permis d'identifier une nouvelle molécule impliquée dans le transport épithélial du magnésium est la caractérisation des mutations de la *TRPM6* dans l'hypomagnésémie primaire avec hypocalcémie secondaire ; elle a ainsi permis d'identifier le premier composant de l'absorption intestinale du magnésium [17, 18].

HYPOMAGNÉSÉMIE AVEC HYPOCALCÉMIE SECONDAIRE (HHS)

L'HHS est une maladie autosomique récessive rare décrite pour la première fois en 1968 [19] qui se manifeste dans la petite enfance par des convulsions généralisées ou d'autres symptômes liés à une augmentation de l'excitabilité neuromusculaire. L'absence d'un diagnostic précoce ou la non-observance du traitement peut être fatale ou entraîner des séquelles neurologiques.

L'HHS est caractérisée par des taux sériques de magnésium extrêmement bas et de taux sériques de calcium bas. Le mécanisme aboutissant à l'hypocalcémie n'est pas encore complètement élucidé. L'hypomagnésémie sévère entraîne une altération de la synthèse et/ou de la libération de PTH [20]. Les taux de PTH chez les patients atteints d'HHS se sont régulièrement avérés exceptionnellement bas. L'hypocalcémie observée dans l'HHS est réfractaire au traitement par le calcium ou la vitamine D. La régression des symptômes cliniques, la normocalcémie et la normalisation des taux de PTH ne peuvent être obtenus que par l'administration de fortes doses de magnésium [21].

Les études du transport du magnésium chez les patients atteints d'HHS ont mis en évidence un défaut primaire de l'absorption intestinale du magnésium [22]. Toutefois, chez certains patients, une fuite rénale supplémentaire de magnésium a été suspectée [23].

Par analyse de liaison génétique, un locus du gène de l'HHS (*HOMG1*) a été cartographié dans le Chr 9q22 en 1997 [24]. Plus tard, deux groupes indépendants ont identifié le *TRPM6* sur le Chr 9q22 et rapporté que des mutations entraînant une perte de fonction, principalement des mutations « tronquantes », étaient la cause de l'HHS [17, 18]. À ce jour, dans plus de 20 familles atteintes d'HHS, des mutations du *TRPM6* ont été identifiées [25, 26]. Le *TRPM6* code pour un membre de la famille des canaux cationiques TRP (*transient receptor potential*). La protéine *TRPM6* est homologue à *TRPM7*, un canal ionique perméable au calcium et au magnésium régulé par le Mg-ATP [27]. La *TRPM6* est exprimée tout le long de l'intestin grêle et du côlon, mais également dans le rein, dans les cellules tubulaires distales. Les études en immunofluorescence avec un anticorps dirigé contre la protéine *TRPM6* murine ont pu localiser la *TRPM6* au niveau de la membrane apicale du TCD [28]. La détection de l'expression de la *TRPM6* dans le TCD confirme l'hypothèse d'un rôle supplémentaire de la perte rénale de magnésium dans la pathogénie de l'HHS [7]. Cette hypothèse a également été confortée par les épreuves de charge en magnésium réalisées par voie intraveineuse chez des patients atteints d'HHS, qui ont révélé une fuite rénale considérable de magnésium, contrastant avec une hypomagnésémie persistante [18].

L'observation selon laquelle, chez les patients atteints d'HHS, l'administration de doses orales fortes de magnésium permet d'obtenir des taux sériques de magné-

sium au moins sub-normaux conforte la théorie de deux systèmes indépendants de transport intestinal du magnésium. La TRPM6 est probablement une composante moléculaire du transport transcellulaire actif du magnésium. L'augmentation de la concentration intraluminaire de magnésium (par l'augmentation des apports oraux) permet de compenser le défaut dans le transport transcellulaire actif en augmentant l'absorption par la voie paracellulaire passive (fig. 1c et 1d).

CANAUX CATIONIQUES TRP

La superfamille des protéines TRP (*transient receptor potential*) comprend plus de 20 canaux cationiques apparentés qui jouent des rôles importants dans divers processus physiologiques, par exemple dans la phototransduction, la physiologie sensorielle et la régulation du tonus du muscle lisse [29]. Les mouches *Drosophila* porteuses de la mutation *trp* souffrent d'une altération de la vision en raison de l'absence d'une voie d'entrée de Ca^{2+} spécifique dans des photorécepteurs [30]. L'identification du produit du gène *trp* comme canal cationique et la recherche fructueuse d'homologues TRP dans d'autres espèces ont conduit à la découverte d'une nouvelle famille de canaux cationiques.

Les protéines TRP sont classées dans la superfamille structurelle des canaux ioniques à six domaines transmembranaires regroupant la plupart des canaux potassiques voltage-dépendants, la famille des canaux ioniques sensibles aux nucléotides cycliques et les domaines transmembranaires uniques des canaux calciques et sodiques voltage-dépendants. On pense que les extrémités aussi bien N-terminales que C-terminales des protéines TRP sont situées à l'intérieur de la cellule et qu'une éventuelle région formant le pore est bordée par les domaines transmembranaires 5 et 6. Quatre sous-unités de protéines TRP s'assemblent pour former un complexe de canaux fonctionnels [31].

Les protéines TRP peuvent être réparties en trois sous-familles : TRPC, TRPV et TRPM. Les protéines TRPM ont comme propriété structurelle d'avoir des extrémités N- et C-terminales intracellulaires exceptionnellement longues. Le membre fondateur, la TRPM1 (mélastatine), s'est révélé être un puissant suppresseur de tumeur potentiel dans des cellules de mélanome malin, probablement par modulation de l'entrée de Ca^{2+} en cas d'expression hétérologue [32]. Il a également été montré que la TRPM3 a des propriétés de canal ionique perméable à Ca^{2+} [33]. La TRPM4 et la TRPM5 illustrent une nouvelle facette des propriétés fonctionnelles des protéines TRPM puisque ces deux protéines contribuent à la formation des canaux cationiques activés par le Ca^{2+} et perméables aux cations monovalents et qu'elles interviennent dans la dépolarisation de la membrane cellulaire [34-36]. La TRPM5 est présente dans les cellules gustatives et contribue au potentiel électrique sous-jacent à la perception du goût sucré, amer et celui des acides aminés [37]. Un rôle différent dans la physiologie sensorielle a été attribué à la protéine TRPM8 qui est exprimée dans les neurones sensoriels et les cellules du cancer de la prostate et qui est activée par le menthol, l'icilline et les températures froides [29].

Trois membres de la famille TRPM, à savoir TRPM2, TRPM6 et TRPM7, sont classés à part des autres canaux ioniques connus, car ils comportent des domaines enzymatiques dans leurs extrémités C-terminales respectives et représentent ainsi

les prototypes d'une nouvelle famille protéique étonnante de canaux ioniques couplés à des enzymes. La TRPM2 est fusionnée à son extrémité C-terminale à une ADP-pyrophosphatase et il a été montré qu'elle était activée par l'un des produits de l'hydrolyse du NAD, l'ADP-ribose [38]. La TRPM6, ainsi que la TRPM7, contiennent des domaines protéine kinase dans leurs extrémités C-terminales, avec une similitude de séquence avec les sérine/thréonine kinases du facteur d'élongation 2 (eEF-2) et d'autres protéines contenant un domaine α -kinase [39]. Malgré l'absence d'une homologie de séquence détectable avec les protéines kinases eucaryotes classiques, la structure cristalline de la kinase TRPM7 a montré une similitude structurelle avec le cœur catalytique des protéines kinases eucaryotes, ainsi qu'avec les enzymes métaboliques ayant des domaines ATP-grasp [40]. La TRPM7 est largement exprimée et l'inactivation ciblée du gène du canal dans les lignées cellulaires s'est révélée létale, indiquant un rôle important et non redondant dans la physiologie cellulaire [27]. Il est intéressant de souligner que la TRPM7 est caractérisée par une perméabilité importante au Mg^{2+} , propriété plutôt inhabituelle des canaux cationiques ; qu'elle est inhibée par le Mg^{2+} cytosolique, ainsi que par le Mg-ATP. Une analyse systématique des propriétés de perméabilité de la TRPM7 a révélé que ce dernier canal possède la propriété unique de conduire un vaste éventail d'ions métalliques divalents, dans certains cas avec des conséquences délétères pour la cellule en cas d'intoxication [41]. À la lumière de son large profil d'expression et de son activité constitutive, la TRPM7 peut représenter un mécanisme général pour l'entrée de cations divalents dans les cellules. Des données récentes suggèrent toutefois que la TRPM7 représente un canal ionique perméable principalement au magnésium, nécessaire pour transfert intracellulaire du magnésium [42]. La perméabilité au magnésium semble être modulée par un couplage fonctionnel entre le canal ionique et les domaines kinase de la TRPM7 dont témoignent les modifications coordonnées de l'activité phosphotransférase et du flux ionique. Par la phosphorylation de certaines protéines cibles, le domaine kinase pourrait ainsi être impliqué dans le mécanisme de rétrocontrôle négatif qui inhibe le transport du magnésium en présence d'une élévation de la concentration intracellulaire de magnésium [42]. Récemment, l'annexine 1 a été identifiée comme le premier substrat endogène de la kinase TRPM7 [43]. L'annexine 1 est une protéine de liaison au calcium et aux phospholipides impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire et de l'apoptose [44].

La TRPM6 est étroitement apparentée à la TRPM7 et représente la seconde protéine TRP fusionnée à un domaine α -kinase à son extrémité C-terminale. Le gène *TRPM6* est composé de 39 exons codant pour un total de 2022 résidus d'acides aminés. L'ARNm de la TRPM6 est exprimé d'une façon plus restreinte par rapport au TRPM7, les taux d'expression les plus élevés étant retrouvés tout le long de l'intestin (duodénum, jéjunum, iléum, côlon) et du TCD du rein [17]. L'immunohistochimie montre une colocalisation complète avec le cotransporteur Na/Cl NCCT (servant également de marqueur du TCD), mais aussi avec la parvalbumine et la calbindine D_{28K} , deux protéines cytosoliques qui pourraient agir comme tampons intracellulaires du (calcium et du) magnésium [28].

La caractérisation biophysique de la TRPM6 est actuellement l'objet de controverses. Voets et al. ont démontré des parallèles étonnants entre la TRPM6 et la TRPM7 en ce qui concerne les mécanismes d'activation et les profils de sélectivité ionique ; en effet, la TRPM6 est régulée par les taux intracellulaires de Mg^{2+} et elle est perméable au Mg^{2+} et au Ca^{2+} [28]. L'association de l'expression de la

TRPM6 à des courants presque exclusivement dûs à des cations divalents, avec une affinité plus élevée pour Mg^{2+} que pour Ca^{2+} , étaye le rôle de la TRPM6 comme voie d'entrée apicale de Mg^{2+} . Par ailleurs, la TRPM6 – comme la TRPM7 – est caractérisée par une sensibilité marquée au Mg^{2+} intracellulaire. On pourrait ainsi imaginer une inhibition de la capture de Mg^{2+} médiée par la TRPM6, suite à l'augmentation de la concentration intracellulaire de Mg^{2+} , comme un mécanisme possible de régulation de la (ré)absorption intestinale et rénale de Mg^{2+} . Cette inhibition pourrait en partie être médiée par le Mg-ATP intracellulaire, comme il a été montré pour la TRPM7 [27].

En utilisant un modèle d'expression similaire (mais un vecteur d'expression différent), Chubanov et al. ont rapporté que la TRPM6 est uniquement présente à la surface cellulaire lorsqu'elle est associée à la TRPM7. Par ailleurs, les analyses FRET ont mis en évidence une interaction protéine-protéine directe entre les deux protéines. Les données électrophysiologiques obtenues dans un système d'expression des ovocytes de *Xenopus* ont indiqué que la co-expression de la TRPM6 aboutit à une amplification importante des courants induits par la TRPM7 [45]. L'idée d'une hétéro-multimérisation de la TRPM7 avec la TRPM6 a été confirmée par Schmitz et al. [46]. Ces derniers ont ensuite montré que la TRPM6 et la TRPM7 ne sont pas fonctionnellement redondantes, chacune de ces deux protéines pouvant modifier l'activité biologique de l'autre. Il a également été montré que la TRPM6 peut phosphoryler la TRPM7 et que la TRPM6 pourrait moduler la fonction de la TRPM7 d'une manière dépendante de Mg^{2+} [46].

En conclusion, l'analyse génétique des patients atteints d'HHS, ainsi que les études d'expression et les caractéristiques fonctionnelles des canaux mettent en évidence le rôle essentiel de la TRPM6 pour le transport épithélial de Mg^{2+} dans l'intestin et le rein.

Une observation clinique attentive associée à une analyse génétique moléculaire a considérablement approfondi la compréhension actuelle du transport épithélial du magnésium. On peut s'attendre à ce que la caractérisation d'autres phénotypes de maladie associés à des anomalies du métabolisme du magnésium conduise à l'identification de protéines supplémentaires impliquées dans l'homéostasie du magnésium. Souhaitons que ces connaissances soient des points de départ pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. ELIN RJ. Magnesium. The fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol*, 1994 ; **102** : 616-622.
2. KERSTAN D, QUAMME GA. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption of magnesium. *In* : SG Massry, H Morii, Y Nishizawa. *Calcium in Internal Medicine*. London, Springer, 2002 : 171-183.
3. QUAMME GA, DE ROUFFIGNAC C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front Biosci*, 2000 ; **5** : D694-D711.
4. FINE KD, SANTA ANA CA, PORTER JL et al. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest*, 1991 ; **88** : 396-402.
5. DAI LJ, RITCHIE G, KERSTAN D et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev*, 2001 ; **81** : 51-84.
6. QUAMME GA. Renal magnesium handling : new insights in understanding old problems. *Kidney Int*, 1997 ; **52** : 1180-1195.

7. COLE DE, QUAMME GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol*, 2000 ; **11** : 1937-1947.
8. KONRAD M, WEBER S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; **14** : 249-260.
9. SIMON DB, LU Y, CHOATE KA et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science*, 1999 ; **285** : 103-106.
10. RODRIGUEZ-SORIANO J, VALLO A. Pathophysiology of the renal acidification defect present in the syndrome of familial hypomagnesaemia-hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*, 1994 ; **8** : 431-435.
11. WONG V, GOODENOUGH DA. Paracellular channels ! *Science*, 1999 ; **285** : 62.
12. HOU J, PAUL DL, GOODENOUGH DA. Paracellin-1 and the modulation of ion selectivity of tight junctions. *J Cell Sci*, 2005 ; **118** : 5109-5118.
13. MEIJ IC, KOENDERINK JB, VAN BOKHOVEN H et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the $Na(+),K(+)$ -ATPase gamma-subunit. *Nat Genet*, 2000 ; **26** : 265-266.
14. PU HX, SCANZANO R, BLOSTEIN R. Distinct regulatory effects of the Na, K -ATPase gamma subunit. *J Biol Chem*, 2002 ; **277** : 20270-20276.
15. SIMON DB, NELSON-WILLIAMS C, BIA MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na - Cl cotransporter. *Nat Genet*, 1996 ; **12** : 24-30.
16. NIJENHUIS T, VALLON V, VAN DER KEMP AW et al. Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg^{2+} channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest*, 2005 ; **115** : 1651-1658.
17. SCHLINGMANN KP, WEBER S, PETERS M et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*, 2002 ; **31** : 166-170.
18. WALDER RY, LANDAU D, MEYER P et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet*, 2002 ; **31** : 171-174.
19. PAUNIER L, RADDE IC, KOOH SW et al. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics*, 1968 ; **41** : 385-402.
20. ANAST CS, MOHS M, KAPLAN SL et al. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science*, 1972 ; **177** : 606-608.
21. SHALEV H, PHILLIP M, GALIL A et al. Clinical presentation and outcome in primary familial hypomagnesaemia. *Arch Dis Child*, 1998 ; **78** : 127-130.
22. MILLA PJ, AGGETT PJ, WOLFF OH et al. Studies in primary hypomagnesaemia : evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. *Gut*, 1979 ; **20** : 1028-1033.
23. MATZKIN H, LOTAN D, BOICHIS H. Primary hypomagnesemia with a probable double magnesium transport defect. *Nephron*, 1989 ; **52** : 83-86.
24. WALDER RY, SHALEV H, BRENNAN TM et al. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome : genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. *Hum Mol Genet*, 1997 ; **6** : 1491-1497.
25. SCHLINGMANN KP, SASSEN MC, WEBER S et al. Novel TRPM6 mutations in 21 families with primary hypomagnesemia and secondary hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol*, 2000 ; **16** : 3061-3069.
26. JALKANEN R, PRONICKA E, TYYNISMAA H et al. Genetic background of HSH in three Polish families and a patient with an X ; 9 translocation. *Eur J Hum Genet*, 2005 ; Nov 2 (Epub).
27. NADLER MJ, HERMOSURA MC, INABE K et al. LTRPC7 is a Mg . ATP-regulated divalent cation channel required for cell viability. *Nature*, 2001 ; **411** : 590-595.
28. VOETS T, NILIUS B, HOEFS S et al. TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. *J Biol Chem*, 2004 ; **279** : 19-25.
29. MONTELL C, BIRNBAUMER L, FLOCKERZI V. The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell*, 2002 ; **108** : 595-598.
30. HARDIE RC, RAGHU P, IMOTO K et al. Visual transduction in *Drosophila*. *Nature*, 2001 ; **413** : 186-193.
31. HOFMANN T, SCHAEFER M, SCHULTZ G et al. Subunit composition of mammalian transient receptor potential channels in living cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002 ; **99** : 7461-7466.

32. XU XZ, MOEBIUS F, GILL DL et al. Regulation of melastatin, a TRP-related protein, through interaction with a cytoplasmic isoform. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 ; **98** : 10692-10697.
33. LEE N, CHEN J, SUN L et al. Expression and Characterization of Human Transient Receptor Potential Melastatin 3 (hTRPM3). *J Biol Chem*, 2003 ; **278** : 20890-20897.
34. HOFMANN T, CHUBANOV V, GUDERMANN T et al. TRPM5 is a voltage-modulated and Ca²⁺-activated monovalent selective cation channel. *Curr Biol*, 2003 ; **13** : 1153-1158.
35. LAUNAY P, FLEIG A, PERRAUD AL et al. TRPM4 is a Ca²⁺-activated nonselective cation channel mediating cell membrane depolarization. *Cell*, 2002 ; **109** : 397-407.
36. NILIUS B, PRENEN J, DROOGMANS G et al. Voltage dependence of the Ca²⁺ activated cation channel TRPM4. *J Biol Chem*, 2003 ; **278** : 30813-30820.
37. ZHANG Y, HOON MA, CHANDRASHEKAR J et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes : different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*, 2003 ; **112** : 293-301.
38. PERRAUD AL, FLEIG A, DUNN CA et al. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature*, 2001 ; **411** : 595-599.
39. RUNNELS LW, YUE L, CLAPHAM DE. TRP-PLIK, a bifunctional protein with kinase and ion channel activities. *Science*, 2001 ; **291** : 1043-1047.
40. YAMAGUCHI H, MATSUSHITA M, NAIRN AC et al. Crystal structure of the atypical protein kinase domain of a TRP channel with phosphotransferase activity. *Mol Cell*, 2001 ; **7** : 1047-1057.
41. MONTEILH-ZOLLER MK, HERMOSURA MC, NADLER MJ et al. TRPM7 provides an ion channel mechanism for cellular entry of trace metal ions. *J Gen Physiol*, 2003 ; **121** : 49-60.
42. SCHMITZ C, PERRAUD AL, JOHNSON CO et al. Regulation of Vertebrate Cellular Mg(2+) Homeostasis by TRPM7. *Cell*, 2003 ; **114** : 191-200.
43. DOROVKOV MV, RYAZANOVA AG. Phosphorylation of annexin I by TRPM7 channel-kinase. *J Biol Chem*, 2004 ; **279** : 50643-50646.
44. RESCHER U, GERKE V. Annexins – unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci*, 2004 ; **117** : 2631-2639.
45. CHUBANOV V, WALDEGGER S, MEDEROS Y et al. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 ; **101** : 2894-2899.
46. SCHMITZ C, DOROVKOV MV, ZHAO X et al. The channel kinases TRPM6 and TRPM7 are functionally non-redundant. *J Biol Chem*, 2005 ; **280** : 37763-37771.