

Научные обзоры



© ШУВАЕВ А. Н., ГРИНЁВ И. П., ХИРАИ Х.

УДК 616-009.26

СТАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫХ АТАКСИЙ: ОТ ЧАСТНОГО К ОБЩЕМУ (СООБЩЕНИЕ I)

А. Н. Шуваев¹, И. П. Гринёв², Х. Хираи¹¹ Медицинская школа Университета Гунма (Япония); кафедра нейрофизиологии, зав. – Ph. D, M. D. Х. Хираи;² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра и клиника хирургических болезней имени проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, зав. – д. м. н., проф. Д. В. Черданцев.

Резюме. В первой части обзора приводится определение и классификация спиноцереbellарных атаксий, вызванных статическими мутациями. Также описаны причины и механизм возникновения статических мутаций.

Ключевые слова: спиноцереbellарные атаксии, статические мутации.

STATIC MUTATIONS IN THE PATHOGENESIS OF SPINOCEREBELLAR ATAXIAS: FROM PARTICULAR TO GENERAL (REPORT I)

A. N. Shuvaev¹, I. P. Grinev², H. Hirai¹¹ Gunma University Graduate School of Medical Sciences (Japan),² Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky

Abstract. The first part of the review gives the definition and classification of spinocerebellar ataxia caused by the static mutations. Also are described the causes and mechanism of static mutations.

Key words: spinocerebellar ataxia, static mutation.

Группу наследственных спиноцереbellарных атаксий (СЦА) объединяет феномен прогрессирующей нейродегенерации структур мозжечка с медленным развитием мозжечкового синдрома (атаксии, дизартрии и нистагма). Причины, вызывающие спиноцереbellарные атаксии, очень разнообразны и обусловлены мутацией строго определённых генов. Выявление гена, вызывающего заболевание, позволяет включать в этот список новые атаксии. На сегодняшний день они включают 37 заболеваний, из которых 5 было открыто за последние три года (табл. 1). Общая заболеваемость спиноцереbellарными атаксиями в мире колеблется от 3 до 10 случаев на 100000 населения [1].

В течение последних 10 лет наука далеко продвинулась в изучении данной патологии, однако эти исследования касаются, в основном, спиноцереbellарных атаксий с динамическими мутациями. Относительно большое количество больных и разнообразие модельных животных позволило детально изучить такие заболевания. В последние 3-4 года ведутся активные доклинические терапевтические исследования. Однако, на долю этих часто встречаемых спиноцереbellарных атаксий приходится лишь 60-70% всех известных случаев, а 30-40% – это атаксии со статическими мутациями, такими как точечные и хромосомные. Успехи в выявлении последних на сегодняшний день более чем

Таблица 1

Деление спиноцереbellарных атаксий исходя из типов мутации, их вызывающих

Динамические мутации	Статические мутации						Неизвестный механизм мутации
	Генные мутации						
	Точечные мутации			Структурные мутации			
СЦА 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17, 31, 36	Замена	Миссенс	СЦА5, 13, 14, 15/29, 16, 19/22, 23, 26, 27, 28, 35	Делеция части или целого гена	СЦА5, 15/29, 19/22, 27	Хромосомная транслокация СЦА 27	СЦА 4, 9, 18, 21, 24, 25, 30, 32, 33, 34
		Нонсенс	АВИН*				
	Сдвиг рамки считывания	Вставка	СЦА 11, 26	Дупликация части гена	СЦА20		
		Делеция	СЦА11, 14, 23, АВИН				

Примечание: *АВИН – атаксия с цереbellарной атрофией и выраженными интеллектуальными нарушениями.

скромные. Спинаocerebellарные атаксии со статическими мутациями занимают менее 1% от всех выявляемых. Некоторые из них, такие как спиноocerebellарная атаксия 15 и 14 типов, составляют 2-3% [6] и ~1,5% [11], соответственно, из группы больных, у которых были исключены спиноocerebellарные атаксии с динамическими мутациями. Другие же, описаны всего у нескольких семей: спиноocerebellарная атаксия 28 типа – 12 семей [5], 19/22 типа – 9 семей [12], 20 типа – 5 семей [19], 35 типа – 5 семей [25], 11 типа – 4 семьи [9], АВИН – 2 семьи [22].

Как видно из табл. 1, в основе патогенеза некоторых спиноocerebellарных атаксий лежат разные мутации одного и того же гена. Это может быть удаление, замена или вставка одного или 2 соседних нуклеотидов (точечные мутации), более протяжённые изменения, дубликации и делеции части или даже целого гена (структурные мутации), или даже нарушение структуры гена в месте отрыва при транслокации части хромосомы.

Мутация – это фундаментальный процесс, который оказывает глубочайшие изменения на всех уровнях жизни индивидуума, начиная с синтеза макромолекул клетки, заканчивая организмом в целом.

Молекулярные повреждения

Уровень ДНК. При действии мутагенов происходит повреждение цепи ДНК. Это могут быть как физические факторы (УФ, рентгеновское излучение, высокая температура), так и химические вещества. Такие мутагены, как активные радикалы, образуются эндогенно, даже при нормальном клеточном метаболизме (посредством «утечки» электронного транспорта с внутренней мембраны митохондрий) или во время воспалительных процессов. Все выше описанные воздействия проявляют себя при синтезе молекулы ДНК, в процессах репликации ДНК, репарации ДНК или транскрипции [10]. Так образуются одно- и двух-цепочечные разрывы, вставки и делеции одного или нескольких оснований в молекуле ДНК. Единственной же причиной образования мутаций замены оснований, в рамках общепринятой полимеразной модели, являются спорадические ошибки ДНК-полимераз [21]. Однако, системы транскрипции и репарации работают чрезвычайно эффективно, поэтому вероятность появления и передачи мутации в поколениях составляет порядка 10^{-9} – 10^{-10} [8]. Этим можно отчасти объяснить отнесение спиноocerebellарных атаксий с точечными мутациями к редким формам.

Высокая заболеваемость спиноocerebellарными атаксиями с динамическими мутациями объясняется дополнительными причинами. Изначальные механизмы возникновения динамических мутаций идентичны выше изложенным механизмам. Однако, сама структура нуклеотидных повторов, при их удлинении, претерпевает структурные перестройки, образуя внеспиральные образования ДНК, такие как шпильки, i- и e- мотивы и др. [3]. Данные структуры нарушают функцию белков дубликации, транскрипции и репарации, что значительно повышает уровень мутагенеза, приводит к удлинению нуклеотидных повторов

и усугублению симптомов болезни при передаче генетического материала по мужской линии. Данный феномен называется атиципацией [24]. Выше изложенными причинами можно объяснить широкое распространение спиноocerebellарных атаксий с динамическими мутациями.

Белковый уровень

Одним из специфических свойств белков является их экспрессия. Некоторые белки являются строго специфичными для одной популяции клеток. Ярким примером является кальбиндин – маркер клеток Пуркинье мозжечка [18]. Избирательная экспрессия мутантных белков – это ключевой момент в понимании симптомов большинства спиноocerebellарных атаксий. Чем более избирательно экспрессируется тот или иной мутантный белок в структурах мозжечка, тем меньше выраженность симптомов поражения других структур ЦНС. Однако, чёткое деление всех спиноocerebellарных атаксий на атаксии с «чистым» мозжечковым синдромом и с множественным поражением ЦНС, в какой то мере условно. С выявлением всё большего количества больных часто находят у классических СЦА с «чистым» мозжечковым синдромом поражение коры большого мозга, нарушение чувствительности и другие симптомы [14]. Здесь мы можем говорить о большей или меньшей специфичности экспрессии определённого белка в структурах мозжечка. Так, избирательная экспрессия РКС в клетках Пуркинье [17], при спиноocerebellарной атаксии 14 типа, приводит к избирательному поражению клеток Пуркинье мозжечка, что проявляется у большинства больных в виде чистого мозжечкового синдрома [27]. Белки же, входящие в состав калиевых потенциал-зависимых каналов (ПЗКК), такие как сенсорный домен (при спиноocerebellарной атаксии 13 типа) Kv3.3 и субъединица Kv4.3 (при спиноocerebellарной атаксии 19/22 типа) распространены повсеместно в ЦНС [2]. Поэтому клиническая картина при этих заболеваниях включает в себя эпилептические припадки, деменцию, экстрапирамидные проявления и др. [26].

Специфическим свойством также является функция белков. Выпадение функции мутантного белка – одна из составляющих патофизиологического процесса при данных заболеваниях. Из 16 выше упомянутых спиноocerebellарных атаксий с точечными мутациями, лишь две пары имеют мутации в одних и тех же генах (15/29 и 19/22 типов). Однако все эти 14 генов кодируют белки, выполняющие, порой, однотипные функции. Так можно выделить следующие типы нарушения функции при трансляции мутантных белков: нарушение трансляции белков; нарушение структурных белков; каналопатии; ферментопатии; гормонопатии (табл. 2).

Нарушение трансляции белка. Мутация гена, отвечающего за синтез эукариотического фактора элонгации 2-го типа при спиноocerebellарной атаксии 26 типа, ведёт к нарушению трансляции белков. Функция этого белка дикого типа – усиление перемещения пептидил-тРНК от А-сайта к Р-сайту на рибосоме [15]. Замена Про(596)Гис в эукариотическом факторе элонгации 2 критична для управления

Таблица 2

Типы нарушения функции при трансляции мутантных белков

Тип нарушения	Заболевание	Ген (мутация)	Белок
Нарушение трансляции	СЦА 26	EEF2 (замена)	Эукариотический фактор элонгации 2
Нарушение структурных белков	СЦА 5	SPTBN2 (делеция, миссенс)	β -III цепь белка спектрина 2
	СЦА 16	CNTN4(делеция)	Контактин 4
Каналопатии	СЦА 13	KCNC3 (миссенс)	Сенсорный домен (Kv3.3) ПЗКК
	СЦА 19/22	KCND3 (делеция, миссенс)	Субъединица Kv4.3 ПЗКК
	СЦА 15/29	ITPR1 (делеция, миссенс)	I ₃ F рецептор 1-го типа
	СЦА 27	FGF14 (миссенс)	Na _v канал (ПЗНК), опосредованно через фактор роста фибробластов 14
	АВИН	SCN8A (делеция, миссенс)	Субъединица Na _v 1.6 ПЗНК
Ферментопатии	СЦА 11	TTBK2 (дупликация, делеция)	τ -тубуликиназа 2
	СЦА 14	PRKCG (миссенс)	Протеинкиназа C γ
	СЦА 20	DAGLA (миссенс)	Диглицероллипаза
	СЦА 28	AFG3L2 (миссенс)	АТФ-зависимая металлопротеаза
	СЦА 35	TGM6 (миссенс)	Трансглутаминаза 6
Гормонопатии	СЦА 23	PDYN (миссенс)	Пропептид синпроденофрин

рамкой считывания во время трансляции. В итоге, клетка производит альтернативные полипептидные продукты [7]. Нарушение процессов конформационного созревания сразу нескольких типов белков приводит к выраженному развитию нарушений надмолекулярных структур. Ген EEF2 жизненно необходим для каждой живой клетки, так как он кодирует эукариотический фактор элонгации 2, без которого не происходит трансляция белка [16]. Однако, при спиноцеребеллярной атаксии 26 типа мы видим избирательное поражение мозжечка, с развитием у больных чистого мозжечкового синдрома [29], что указывает на какие-то неизвестные специфические причины нарушения функции этого белка именно в мозжечке.

Нарушение функции структурных белков. Структурные белки выполняют ряд важнейших функций в клетке. Они придают форму клеткам, отграничивают клетку от окружающей среды, участвуют в изменении формы и образовании межклеточных контактов, а также стабилизируют ряд молекул на поверхности мембран. Последние две функции структурных белков требуют особого рассмотрения при освещении патофизиологии спиноцеребеллярных атаксий.

Спектрин – это структурный белок, выстилающий внутреннюю поверхность плазматической мембраны различных типов клеток. Образуя структурную сетку, спектрин поддерживает форму клеток, а так же препятствует опусканию некоторых белковых комплексов с поверхности мембраны в цитозоль, таких как EAAT4 и др. [4]. При спиноцеребеллярной атаксии 5 типа, мутация вызывает нарушение структуры спектрина, что приводит к значительному уменьшению концентрации EAAT4, а также ГлуР δ 2 на плазматической мембране [4]. EAAT4 – это переносчик глутамата, принимающий участие в обратном захвате и удалении глутамата после его выделения в синаптическую щель [23]. Таким образом, избыток глутамата на мембране

клетки приводит к продолжительному воздействию его на постсинаптические структуры и появлению глутамат-опосредованной эксайтотоксичности. Также уменьшается количество белков, входящих в состав глутаматных рецепторов на мембране клетки, таких как ГлуР δ 2 [4]. Субъединица 2 глутаматных рецепторов избирательно экспрессируется в клетках Пуркинью мозжечка и играет важную роль в синаптогенезе, синаптической пластичности, координации движений и апоптозе этих клеток [28]. Таким образом, нарушение строения β -III цепи спектрина вызывает глубокие молекулярные нарушения клетки. Однако, данные нарушения очень локальны, и спиноцеребеллярная атаксия 5 типа относится к заболеваниям с «чистым» мозжечковым синдромом [13]. Это можно объяснить тем, что в патогенезе заболевания принимают участие не только неспецифический белок спектрин, но и EAAT4 с ГлуР δ 2, которые избирательно экспрессируются в клетках Пуркинью.

Контактыны – это связанные с аксонами молекулы клеточной адгезии, которые играют роль в образовании нейронной сети и нейропластичности. Белок контактин 4 – белок мембраны нейронов, который может играть роль в образовании связей между аксонами в развивающейся нервной системе. Однако, был выявлен лишь мутантный ген и белок, который он кодирует при спиноцеребеллярной атаксии 16 типа [14]. Можно предположить, что патофизиологические механизмы здесь высоко специфичны, так как клиника протекает как «чистый» мозжечковый синдром [20].

Литература

1. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий // Нервные болезни. – 2012. – Т. 1, № 1 – С.7-12.
2. Battonyai I., Serfőző Z., Elekes K. Potassium channels in the Helix central nervous system: Preliminary immunohistochemical studies // Acta Biologica Hungarica. – 2012. – Vol. 63. – P. 146-150.

3. Castati P., Chen X., Deaven L.L., Moyzis R.K., Bradbury E.M., Gupta G. Cytosine-rich strands of the insulin minisatellite adopt hairpins with intercalated Cytosine + Cytosine pairs // *Mol. Biol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 369-382.
4. Dick K.A., Ikeda Y., Day J.W., Ranum L.P. Spinocerebellar ataxia type 5 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. – Vol. 103. – P. 451-459.
5. Edener U., Wöllner J., Hehr U., Schilling S., Kreuz F., Bauer P., Bernard V., Gillissen-Kaesbach G., Zühlke C. Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel AFG3L2 mutation // *Eur. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 18. – P. 965-968.
6. Ganesamoorthy D., Bruno D.L., Schoumans J., Storey E., Delatycki M.B., Zhu D., Wei M.K., Nicholson G.A., McKinlay Gardner R.J., Slater H.R. Development of a multiplex ligation-dependent probe amplification assay for diagnosis and estimation of the frequency of spinocerebellar ataxia type 15 // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1415-1418.
7. Hekman K.E., Yu G-Y., Brown C.D. Zhu H, Du X., Gervin K., Undlien D.E., Peterson A., Stevanin G., Clark H.B., Pulst S.M., Bird T.D., White K.P., Gomez C.M. A conserved eEF2 coding variant in SCA26 leads to loss of translational fidelity and increased susceptibility to proteostatic insult // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, № 26. – P. 5472-5483.
8. Horen F.B.V., Brotcorn A., Caillet-Fauquet P., Diver W.P., Dohet C., Doubleday O.P., Lecomte P., Maenhaut-Michel G., Radman M. Conservation and diversification of genes by mismatch correction and SOS induction // *Biochimie.* – 1982. – Vol. 64. – P. 559-564.
9. Houlden H., Johnson J., Gardner-Thorpe C., Lashley T., Hernandez D., Worth P., Singleton A.B., Hilton D.A., Holton J., Revesz T., Davis M.B., Giunti P., Wood N.W. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11 // *Nature Genetics.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1434-1436.
10. Jonczyk P., Fijalkowska I., Ciesla Z. Overproduction of the subunit of DNA polymerase III counteracts the SOS-mutagenic response of *Escherichia coli* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85. – P. 2124-2127.
11. Klebe S., Durr A., Rentschler A., Hahn-Barma V., Abele M., Bouslam N., Schöls L., Jedynek P., Forlani S., Denis E., Dussert C., Agid Y., Bauer P., Globas C., Wüllner U., Brice A., Riess O., Stevanin G. New mutations in protein kinase Cgamma associated with spinocerebellar ataxia type 14 // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 720-729.
12. Lee Y.C., Durr A., Majczenko K., Huang Y.H., Liu Y.C., Lien C.C., Tsai P.C., Ichikawa Y., Goto J., Monin M.L., Li J.Z., Chung M.Y., Mundwiler E., Shakkottai V., Liu T.T., Tesson C., Lu Y.C., Brice A., Tsuji S., Burmeister M., Stevanin G., Soong B.W. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22 // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 859-869.
13. Lise S., Clarkson Y., Perkins E., Kwasniewska A., Sadighi Akha E., Schnekenberg R.P., Suminaite D., Hope J., Baker I., Gregory L., Green A., Allan C., Lambie S., Jayawant S., Quaghebeur G., Cader M.Z., Hughes S., Armstrong R.J., Kanapin A., Rimmer A., Lunter G., Mathieson I., Cazier J.B., Buck D., Taylor J.C., Bentley D., McVean G., Donnelly P., Knight S.J., Jackson M., Ragoussis J., Németh A.H. Recessive mutations in SPTBN2 implicate β -III spectrin in both cognitive and motor development // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. e1003074.
14. Miura S., Shibata H., Furuya H., Ohyagi Y., Osoegawa M., Miyoshi Y., Matsunaga H., Shibata A., Matsumoto N. The contactin 4 gene locus at 3p26 is a candidate gene of SCA16 // *Neurology* – 2006. – Vol. 67, № 7. – P. 1236-1241.
15. Ortiz P.A., Kinzy T.G. Dominant-negative mutant phenotypes and the regulation of translation elongation factor 2 levels in yeast // *Nucleic Acids Res.* – 2005. – Vol. 33. – P. 5740-5748.
16. Perentesis J.P., Phan L.D., Gleason W.B., LaPorte D.C., Livingston D.M., Bodley J.W. *Saccharomyces cerevisiae* elongation factor 2. Genetic cloning, characterization of expression, and G-domain modeling // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 15. – P. 1190-1197.
17. Sakai N., Tsubokawa H., Matsuzaki M., Kajimoto T., Takahashi E., Ren Y., Ohmori S., Shirai Y., Matsubayashi H., Chen J., Duman R.S., Kasai H., Saito N. Propagation of gammaPKC translocation along the dendrites of Purkinje cell in gammaPKC-GFP transgenic mice // *Genes Cells.* – 2004. – Vol. 9. – P. 945-957.
18. Séquier J.M., Hunziker W., Richards G. Localization of calbindin D28 mRNA in rat tissues by in situ hybridization // *Neurosci. Lett.* – 1988. – Vol. 86, № 2. – P. 155-160.
19. Storey E., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. – Vol. 103. – P. 567-573.
20. Tanaka E., Maruyama H., Morino H., Nakajima E., Kawakami H. The CNTN4 c.4256C>T mutation is rare in Japanese with inherited spinocerebellar ataxia // *Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 266, № 1-2. – P. 180-181.
21. Taylor J.-S. New structural and mechanistic insight into the A-rule and the instructional and non-instructional behavior of DNA photoproducts and other lesions // *Mutation. Res.* – 2002. – Vol. 510. – P. 55-70.
22. Trudeau M.M., Dalton J.C., Day J.W., Ranum LP, Meisler M.H. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia and mental retardation // *Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 527-530.
23. Tsai M.C., Tanaka K., Overstreet-Wadiche L., Wadiche J.I. Neuronal glutamate transporters regulate glial excitatory transmission // *Neurosci.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1528-1535.
24. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluyian atrophy (DRPLA) // *Neural Transm. Suppl.* – 2000. – Vol. 58. – P. 167-80.
25. Wang J.L., Yang X., Xia K., Hu Z.M., Weng L., Jin X., Jiang H., Zhang P., Shen L., Guo J.F., Li N., Li Y.R., Lei L.F., Zhou J., Du J., Zhou Y.F., Pan Q., Wang J. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* – 2010. – Vol. 133(Pt 12). – P. 3510-3528.
26. Waters M.F., Minassian N.A., Stevanin G., Figueroa K.P., Bannister J.P., Nolte D., Mock A.F., Evidente V.G., Fee D.B., Müller U., Dürr A., Brice A., Papazian D.M., Pulst S.M. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative

and developmental central nervous system phenotypes // *Nature Genetics*. — 2006. — Vol. 38. — P. 447-451.

27. Wieczorek S., Arning L., Gizewski E.R., Alheite I., Timmann D. Benign SCA14 phenotype in a German patient associated with a missense mutation in exon 3 of the PRKCG gene // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22. — P. 2135-2136.

28. Williams K., Dattilo M., Sabado T.N., Kashiwagi K., Igarashi K. Pharmacology of delta2 glutamate receptors: effects of pentamidine and protons // *Pharmacol. and Experim. Therap.* — 2003. — Vol. 305, № 2. — P. 740-748.

29. Yu G.Y., Howell M.J., Xie T.D., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6 // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 7. — P. 349-354.

References

1. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Algorithm for the diagnosis of hereditary ataxias // *Neurological disease*. — 2012. — Vol. 1, № 1 — P. 7-12.

2. Battonyai I., Serfőző Z., Elekes K. Potassium channels in the Helix central nervous system: Preliminary immunohistochemical studies // *Acta Biologica Hungarica*. — 2012. — Vol. 63. — P. 146-150.

3. Castati P., Chen X., Deaven L.L., Moyzis R.K., Bradbury E.M., Gupta G. Cytosine-rich strands of the insulin minisatellite adopt hairpins with intercalated Cytosine + Cytosine pairs // *Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 369-382.

4. Dick K.A., Ikeda Y., Day J.W., Ranum L.P. Spinocerebellar ataxia type 5 // *Handb. Clin. Neurol.* — 2012. — Vol. 103. — P. 451-459.

5. Edener U., Wöllner J., Hehr U., Schilling S., Kreuz F., Bauer P., Bernard V., Gillesen-Kaesbach G., Zühlke C. Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel AFG3L2 mutation // *Eur. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 18. — P. 965-968.

6. Ganesamoorthy D., Bruno D.L., Schoumans J., Storey E., Delatycki M.B., Zhu D., Wei M.K., Nicholson G.A., McKinlay Gardner R.J., Slater H.R. Development of a multiplex ligation-dependent probe amplification assay for diagnosis and estimation of the frequency of spinocerebellar ataxia type 15 // *Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 55. — P. 1415-1418.

7. Hekman K.E., Yu G-Y., Brown C.D. Zhu H, Du X., Gervin K., Undlien D.E., Peterson A., Stevanin G., Clark H.B., Pulst S.M., Bird T.D., White K.P., Gomez C.M. A conserved eEF2 coding variant in SCA26 leads to loss of translational fidelity and increased susceptibility to proteostatic insult // *Hum. Mol. Genet.* — 2012. — Vol. 21, № 26. — P. 5472-5483.

8. Horen F.B.V., Brothorn A., Caillet-Fauquet P., Diver W.P., Dohet C., Doubleday O.P., Lecomte P., Maenhaut-Michel G., Radman M. Conservation and diversification of genes by mismatch correction and SOS induction // *Biochimie*. — 1982. — Vol. 64. — P. 559-564.

9. Houlden H., Johnson J., Gardner-Thorpe C., Lashley T., Hernandez D., Worth P., Singleton A.B., Hilton D.A., Holton J., Revesz T., Davis M.B., Giunti P., Wood N.W. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11 // *Nature Genetics*. — 2007. — Vol. 39. — P. 1434-1436.

10. Jonczyk P., Fijalkowska I., Ciesla Z. Overproduction of the subunit of DNA polymerase III counteracts the SOS-mutagenic response of *Escherichia coli* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85. — P. 2124-2127.

11. Klebe S. Durr A., Rentschler A., Hahn-Barma V., Abele M., Bouslam N., Schöls L., Jedynak P., Forlani S., Denis E., Dussert C., Agid Y., Bauer P., Globas C., Wüllner U., Brice A., Riess O., Stevanin G. New mutations in protein kinase Cgamma associated with spinocerebellar ataxia type 14 // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 58. — P. 720-729.

12. Lee Y.C., Durr A., Majczenko K. Huang Y.H., Liu Y.C., Lien C.C., Tsai P.C., Ichikawa Y., Goto J., Monin M.L., Li J.Z., Chung M.Y., Mundwiler E., Shakkottai V., Liu T.T., Tesson C., Lu Y.C., Brice A., Tsuji S., Burmeister M., Stevanin G., Soong B.W. Mutations in KCND3 cause spinocerebellar ataxia type 22 // *Ann. Neurol.* — 2012. — Vol. 72. — P. 859-869.

13. Lise S., Clarkson Y., Perkins E. Kwasniewska A., Sadighi Akha E., Schnekenberg R.P., Suminaite D., Hope J., Baker I., Gregory L., Green A., Allan C., Lambie S., Jayawant S., Quaghebeur G., Cader M.Z., Hughes S., Armstrong R.J., Kanapin A., Rimmer A., Lunter G., Mathieson I., Cazier J.B., Buck D., Taylor J.C., Bentley D., McVean G., Donnelly P., Knight S.J., Jackson M., Ragoussis J., Németh A.H. Recessive mutations in SPTBN2 implicate β -III spectrin in both cognitive and motor development // *PLoS Genet.* — 2012. — Vol. 8, № 12. — P. e1003074.

14. Miura S., Shibata H., Furuya H., Ohyagi Y., Osoegawa M., Miyoshi Y., Matsunaga H., Shibata A., Matsumoto N. The contactin 4 gene locus at 3p26 is a candidate gene of SCA16 // *Neurology* — 2006. — Vol. 67, № 7. — P. 1236-1241.

15. Ortiz P.A., Kinzy T.G. Dominant-negative mutant phenotypes and the regulation of translation elongation factor 2 levels in yeast // *Nucleic Acids Res.* — 2005. — Vol. 33. — P. 5740-5748.

16. Perentesis J.P., Phan L.D., Gleason W.B., LaPorte D.C., Livingston D.M., Bodley J.W. *Saccharomyces cerevisiae* elongation factor 2. Genetic cloning, characterization of expression, and G-domain modeling // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 15. — P. 1190-1197.

17. Sakai N., Tsubokawa H., Matsuzaki M., Kajimoto T., Takahashi E., Ren Y., Ohmori S., Shirai Y., Matsubayashi H., Chen J., Duman R.S., Kasai H., Saito N. Propagation of gammaPKC translocation along the dendrites of Purkinje cell in gammaPKC-GFP transgenic mice // *Genes Cells*. — 2004. — Vol. 9. — P. 945-957.

18. Séquier J.M., Hunziker W., Richards G. Localization of calbindin D28 mRNA in rat tissues by in situ hybridization // *Neurosci. Lett.* — 1988. — Vol. 86, № 2. — P. 155-160.

19. Storey E, Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Handb. Clin. Neurol.* — 2012. — Vol. 103. — P. 567-573.

20. Tanaka E., Maruyama H., Morino H., Nakajima E., Kawakami H. The CNTN4 c.4256C>T mutation is rare in Japanese with inherited spinocerebellar ataxia // *Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 266, № 1-2. — P. 180-181.

21. Taylor J.-S. New structural and mechanistic insight into the A-rule and the instructional and non-instructional behavior of DNA photoproducts and other lesions // *Mutation. Res.* — 2002. — Vol. 510. — P. 55-70.

22. Trudeau M.M., Dalton J.C., Day J.W., Ranum LP, Meisler M.H. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia and mental retardation // *Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 527-530.

23. Tsai M.C., Tanaka K., Overstreet-Wadiche L., Wadiche J.I. Neuronal glutamate transporters regulate glial excitatory transmission // *Neurosci.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1528-1535.

24. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) // *Neural Transm. Suppl.* – 2000. – Vol. 58. – P. 167-80.

25. Wang J.L., Yang X., Xia K., Hu Z.M., Weng L., Jin X., Jiang H., Zhang P., Shen L., Guo J.F., Li N., Li Y.R., Lei L.F., Zhou J., Du J., Zhou Y.F., Pan Q., Wang J. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* – 2010. – Vol. 133(Pt 12). – P. 3510-3528.

26. Waters M.F., Minassian N.A., Stevanin G., Figueroa K.P., Bannister J.P., Nolte D., Mock A.F., Evidente V.G., Fee D.B., Müller U., Dürr A., Brice A., Papazian D.M., Pulst S.M. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes // *Nature Genetics.* – 2006. – Vol. 38. – P. 447-451.

27. Wiczorek S., Arning L., Gizewski E.R., Alheite I., Timmann D. Benign SCA14 phenotype in a German patient associated with a missense mutation in exon 3 of the PRKCG gene // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2135-2136.

28. Williams K., Dattilo M., Sabado T.N., Kashiwagi K., Igarashi K. Pharmacology of delta2 glutamate receptors: effects of pentamidine and protons // *Pharmacol. and Experim. Therap.* – 2003. – Vol. 305, № 2. – P. 740-748.

29. Yu G.Y., Howell M.J., Xie T.D., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6 // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 7. – P. 349-354.

Сведения об авторах

Шуваев Антон Николаевич – ассистент кафедры нейрофизиологии Медицинской школы Университета Гунма (Япония).

Адрес: 3718511, г. Маебаси, Сёва-мати 3-39-22; тел. +81(27) 2207934; e-mail: shuvaevanton@hotmail.com.

Григоров Игорь Павлович – доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2270715; e-mail: grigorigor@hotmail.com.

Хираи Хирокадзу – профессор, заведующий кафедрой нейрофизиологии Медицинской школы Университета Гунма (Япония).

Адрес: 3718511, г. Маебаси, Сёва-мати 3-39-22; тел. +81(27) 2207934; hirohirai916@hotmail.com.

© НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРНОВА А. А., ТРЕТЬЯКОВА С. С., МАРИЛОВЦЕВА О. В., БАЗАРОВА А. С.

УДК 616.12-008-076.5.5:576

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *SCN10A* В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, С. С. Третьякова, О. В. Мариловцева, А. С. Базарова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

Резюме. Статья представляет научный обзор литературных данных последних 20 лет о гене натриевых каналов *SCN10A* по материалам баз данных OMIM, PubMed, NCBI. Рассмотрены механизм действия гена *SCN10A*, структура и функционирование кодируемых указанным геном натриевых каналов. Приведены результаты опубликованных исследований, подтверждающих роль гена *SCN10A* в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и других систем органов.

Ключевые слова: ген *SCN10A*, натриевые каналы, сердечно-сосудистые заболевания.

THE ROLE OF SNPS OF GENE *SCN10A* IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, S. S. Tretyakova, O. V. Marilovceva, A. S. Bazarova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The article presents the scientific literature review of the previous 20 years about gene of sodium channels *SCN10A* on databases of OMIM, PubMed, NCBI. Were considered the mechanism of the gene *SCN10A*, structure and functioning of sodium channels encoded by this gene. Are given the results of published researches that confirm the role of gene *SCN10A* in the development of pathology the cardiovascular system and other organ systems.

Key words: gene *SCN10A*, sodium channels, cardiovascular disease

Нарушения сердечного ритма и проводимости представляют собой важную эпидемиологическую и общественную проблему здравоохранения. Изменения в проводящей системе сердца могут служить патоморфологическим

субстратом развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к снижению качества жизни и инвалидизации населения, что в итоге ведет к возрастанию затрат здравоохранения и увеличению показателей