

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 II)

А. Н. Шуваев¹, И. П. Гринёв², Х. Хираи¹

¹ Медицинская школа Университета Гунма (Япония); кафедра нейрофизиологии, зав. — Ph. D, M.D. Х. Хираи;

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени 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. Во второй части обзора представлены данные о молекулярных патологических механизмах, лежащих в основе спиноцеребеллярных атаксий, вызванных статическими мутациями.

Ключевые слова: спиноцеребеллярные атаксии, статические мутации.

STATIC MUTATION IN PATHOGENESIS OF SPINOCEREBELLAR ATAXIAS: FROM PRIVATE TO GENERAL (REPORT II)

A. N. Shuvaev¹, I. P. Grinev², H. Hirai¹

¹ Gunma University Graduate School of Medical Sciences (Japan),

² Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The second part of the review presents results of the specific molecular pathological mechanisms of SCAs caused by static mutations.

Key words: spinocerebellar ataxias, static mutations.

Каналопатии. Заболевания, вызываемые нарушением функции субъединиц ионных каналов или белков, их регулирующих, называются каналопатиями [18]. Среди спиноцеребеллярных атаксий с статическими мутациями существует пять заболеваний, подпадающих под определение каналопатий. Два из них связаны с нарушением работы разных типов потенциал зависимых K^+ каналов (ПЗКК). K^+ каналы образуют обширное и разнообразное семейство ионных каналов, которые вовлечены в образование потенциала покоя мембраны [14]. ПЗКК K_v3 типа быстро активируются и быстро дезактивируются, что даёт нейронам способность производить короткие потенциалы действия с большой частотой [25]. Субъединица $K_v3.3$ образует пору ПЗКК, выступая своеобразным сенсором, реагирующим на повышение и понижение потенциала мембраны. Нарушение работы K_v3 каналов, при спиноцеребеллярной атаксии 13 типа, приводит к уменьшению проницаемости мембраны для K^+ , увеличению зоны потенциала действия и уменьшению фазы быстрой гиперполяризации. Более продолжительные потенциалы, вызывают увеличение

вхождения Ca^{2+} в клетку и неконтролируемому выделению нейромедиаторов [25]. Субъединица $K_v3.3$ широко экспрессируется в структурах переднего мозга, но особенно выражена эта экспрессия в стволе мозга и мозжечке [4]. Таким образом, спиноцеребеллярная атаксия 13 типа — это типичный пример атаксии со смешанной симптоматикой. Для этого заболевания на фоне мозжечкового синдрома характерны интеллектуальные нарушения, спонтанный тремор и эпилептические приступы, которые непосредственно связаны с расширением области потенциала действия нейронов [20].

Другой ПЗКК, так называемый K_v4 , участвует в образовании А-типа K^+ тока, необходимого для возбудимости дендритов, интеграции соматодендритических сигналов и долговременной потенциации (ДВП) [14]. Канал K_v4 широко экспрессируется в мозжечке, включая клетки Пуркинью и принимает участие в их развитии [13]. Он состоит из трех порообразующих α субъединиц, $K_v4.1$, $K_v4.2$ и $K_v4.3$ [6], которые объединяются регуляторно с β субъединицей, активирующей внутриклеточный трафик K_v4 канала

от эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране [24]. Мутация $K_v4.3$, при спиноцереbellарной атаксии 19/22 типа, ведёт к захвату этой субъединицей регуляторной субъединицы β в эндоплазматическом ретикулуме, что препятствует самому K_v4 переместиться и встроиться в клеточную мембрану. В результате выключение функции целого канала нарушается возбудимость дендритов и удлиняется потенциал действия. Это ведёт к нарушению гомеостаза кальция внутри клетки, отсутствию долговременной потенциации, и запускает механизм клеточной гибели [28, 17]. Спиноцереbellарная атаксия 19/22 типа характеризуется относительно умеренным мозжечковым атаксическим синдромом с когнитивными нарушениями, вовлечением пирамидной системы, тремором и периферической нейропатией [27].

Ген *ITPR1* кодирует белковую субъединицу, входящую в состав инозитол-3 фосфатного ($ИФ_3$) рецептора 1-го типа. $ИФ_3$ рецептор – это гликопротеиновый комплекс в составе мембраны эндоплазматического ретикулума, работающий как кальциевый канал. $ИФ_3P-1$ объединяется в гомо- и гетеро-тетрамеры с $ИФ_3P-2$ и/или $ИФ_3P-3$ гомологами. $ИФ_3P-1$ существует в трёх изоформах и экспрессируется во многих типах клеток, таких как клетки Пуркинье, нейроны, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и клетки эндотелия [12]. Множество исследований выявило важность этого рецептора в развитии, воспроизведении, секреции, сокращении мышц и в других клеточных процессах. $ИФ_3P$ реагирует на цитозольное $ИФ_3$ высвобождение из фосфатидинозитол 4,5-бифосфата с помощью фосфолипазы C (ФЛС). Так как множество рецепторов, в основном Gq белок-связанные рецепторы, активируют ФЛС, $ИФ_3P$ – это ключ к сигнализации и клеточной физиологии. Следовательно, при спиноцереbellарной атаксии 15/29 типа происходит выключение $ИФ_3$ – опосредованного каскада сигналов с участием Ca^{2+} , что очень важно для правильной жизнедеятельности клетки. Наибольшая концентрация этого рецептора наблюдается в клетках Пуркинье мозжечка [21]. По-видимому, компенсация функции другими близкородственными $ИФ_3P$ в ЦНС, приводит к отсутствию поражения тех клеток, где $ИФ_3P-1$ представлен не очень широко. Избирательное же поражение клеток Пуркинье при этом заболевании указывает на исключительную функцию и экспрессию этого рецептора в противовес другим близкородственным $ИФ_3$ рецепторам. По этим причинам спиноцереbellарная атаксия 15/29 типа относится к заболеваниям с «чистым» мозжечковым синдромом [16].

При спиноцереbellарной атаксии 27 типа негативное воздействие на ионный канал происходит опосредованно, через мутантные белковые продукты. Группа гепарин связывающих белков, обладает митогенным действием на некоторые фибробластоподобные клетки, и поэтому, в свое время, их назвали факторами роста фибробластов (ФРФ) (FGF - fibroblast growth factor). Впоследствии выяснилось, что митогенность их проявляется и для большого числа других типов клеток [11]. Функция этих белков в неделящихся клетках остаётся слабо изученной, однако было показано, что ФРФ14 важен для нормальной работы различных областей центральной и периферической, нервных систем. Опосредованно он взаимодействует с α субъединицей потенциал зависимого Na канала (ПЗНК), который играет наиважнейшую роль в возбудимости мембраны нейрона и передаче информации в нейронных цепях [19]. Миссенс мутация при спиноцереbellарной атаксии 27 типа приводит к потере функции ФРФ14 и блокирует взаимодействие между диким типом ФРФ14 и α субъединицей ПЗНК, что уменьшает количество функциональных ПЗНК и снижает возбудимость нейрона. Белок ФРФ14 высоко экспрессируется в таких областях мозга, как мозжечок, гиппокамп и стриатум [35]. Поэтому в клинике помимо мозжечкового синдрома выражены такие симптомы, как дискинезия конечностей, пирамидные знаки, когнитивные нарушения, эпилептические приступы и др. [7].

При АВИН (атаксии (с цереbellарной атрофией) и выраженными интеллектуальными нарушениями), мутация в субъединице ПЗНК $Na_v1.6$, являющейся порой данного канала, приводит к нарушению проводимости Na^+ через мембрану клетки, что влияет на возбудимость и формирование потенциала действия [22]. Молекулярные нарушения, связанные с $Na_v1.6$, схожи с таковыми, при спиноцереbellарной атаксии 27 типа, однако мутантный белок представлен в составе самого ПЗНК, что значительно расширяет область и выраженность поражения. Данная субъединица широко распространена в нейронах не только центральной, но и периферической нервной системы. По этой причине, при АВИН, на первый план выходят интеллектуальные нарушения и эпилептические приступы, маскируя собой атаксический синдром [33].

Ферментопатии. Ферменты играют одну из важнейших ролей в клетке, управляя всевозможными процессами её жизнедеятельности. Немудрено, что наибольшая группа спиноцереbellарных атаксий со статическими мутациями представлена в разделе ферментопатий.

Обширная группа киназ играет важную роль в различных функциях клетки через воздействие на пути передачи сигналов по средством фосфорилирования молекул этих путей. Так, фосфорилирование тау белков, через τ -тубулин киназы, стабилизирует микротрубочки и запускает процесс встраивания в них тубулина. Мутация в гене, кодирующем τ -тубулин киназу 2, нарушает этот процесс регуляции и сборки. Однако, какие патологические процессы происходят в нервных клетках при спиноцеребеллярной атаксии 11 типа, остаётся невыясненным [15]. Наиболее высокая концентрация τ -тубулин киназы 2 наблюдается в клетках Пуркинье, гиппокампе, стволе мозга и чёрной субстанции. Однако, значительная потеря нейронов наблюдается в мозжечке и стволе мозга [15]. Поэтому проявления данного заболевания не ограничиваются лишь мозжечковым синдромом. На фоне атаксических явлений, имеют место бульбарные нарушения, пирамидные симптомы и дистония [15].

Другим представителем киназ является протеин киназа $C\gamma$ (PKC γ). При спиноцеребеллярной атаксии 14 типа, мутация этого фермента приводит к нарушению фосфорилирования её субстратов и к сбою многих путей передачи сигналов в поражённых нейронах. В частности, в клетках Пуркинье картина нарушений включает в себя замедление роста дендритов, сохранение множественной иннервации лазающими волокнами, нарушение регуляции TRPC3 каналов, гомеостаза Ca^{2+} , отсутствие ДВД, что как следствие, ведёт к атаксии. Среди всех видов PKC, PKC γ преимущественно экспрессируется в клетках Пуркинье мозжечка [26]. Поэтому данное заболевание большинством исследователей относится к атаксии с «чистой» мозжечковой симптоматикой, хотя существуют сообщения и вне мозжечковых проявлениях, таких как аксиальный миоклонус и эпилептические приступы [5].

Ферменты, расщепляющие жиры, такие как липазы и стеапсин пищеварительной системы хорошо известны каждому. Однако, данный тип ферментов представлен и в нервных клетках, где он, расщепляя жиры, участвует не в усвоении жирных кислот, а в выработке специфических молекул каскадов молекулярных реакций. Так, причиной спиноцеребеллярной атаксии 20 типа является дефект в гене, кодирующем диглицерол липазу — фермент, вовлечённый в биосинтез эндоканнабиноида — 2-арахидоноил-глицерола (2-АГ) [32]. Сами же эндоканнабиноиды являются важнейшим звеном кратковременной памяти в синапсах нервных клеток. Этот фермент широко представлен в нервной системе, в том числе и в мозжечке [31]. Поэтому имеет место генерализованная симптоматика с акцентом на экс-

трапирамидных нарушениях бульбарной группы мышц. Однако специфичность функции эндоканнабиноидов, при её выпадении, приводит к развитию лишь умеренной симптоматики с медленным нарастанием тяжести симптомов [30].

При спиноцеребеллярной атаксии 28 типа нарушению подвергается другой важный фермент, находящийся во внутренней мембране митохондрий — АТФ-зависимая металлопротеаза. Этот фермент участвует в процессах протеолиза и организации/деградации белковых комплексов [3]. При спиноцеребеллярной атаксии 28 типа, мутантная АТФ-металлопротеаза теряет способность окислительного фосфорилирования своих субстратов, что приводит к нарушению сборки субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также нарушению расщепления неправильно упакованных белков, и к дисфункции нервных клеток. У млекопитающих, ген AFG3L2, кодирующий АТФ-металлопротеазу, повсеместно экспрессируется в ЦНС, в том числе и в клетках Пуркинье [8]. Поэтому клиника больных с данным заболеванием включает в себя не только мозжечковый синдром, но и поражение других отделов ЦНС [10].

Другим хорошо известным ферментом является трансглутаминаза. Трансглутаминазы способны изменять структуру и конформацию белков через реакцию связывания их глутаминовых и лизиновых остатков. В организме первой открытой трансглутаминазой стал фактор свёртывания крови XIII, который катализирует превращение растворимого фибрина в нерастворимый [23]. На сегодняшний день выявлено несколько типов трансглутаминаз. Трансглутаминаза 6, ответственная за развитие спиноцеребеллярной атаксии 35 типа, экспрессируется в почках, коже, тканях глаза и в нейронах ЦНС [9]. На сегодняшний день, субстраты для трансглутаминазы 6, и её точная роль в патогенезе данного заболевания остаются невыясненными. Существуют лишь сообщения о финальных звеньях патогенеза. Исходя из широкой экспрессии трансглутаминазы 6 в нервной ткани, при спиноцеребеллярной атаксии 35 типа на фоне мозжечкового синдрома наблюдаются экстрапирамидные нарушения, бульбарный синдром, и слабость мышц конечностей [34].

Гормонопатии. Другими регуляторами биологических процессов являются гормоны и гормоноподобные вещества. В рассматриваемой группе заболеваний лишь одно (спиноцеребеллярная атаксия 23 типа) относится к гормонопатиям. Белок, кодируемый геном PDYN — это препропротеин, который, протеолитически расщепляясь, образует секретлируемые опеоидные пептиды

группы эндорфинов: β -неоэндорфин, динорфин, лейэнкефалин, риморфин и лейморфин. Эти пептиды являются лигандами капсита типа опиоидных рецепторов [1]. Эндорфины влияют на ассоциативно – диссоциативные процессы в центральной нервной системе и регулируют формирование эмоций. Этот пептид наблюдается и в других нервных клетках, преимущественно, в клетках Пуркиньи мозжечка [2]. В частности было показано, что его протеолитический продукт динорфин усиливает нейродегенерацию через неопиоидный механизм, который может вовлекать глутаматные рецепторы и кислото-чувствительные ионные каналы [29]. Поэтому в клинике наряду с выраженным мозжечковым синдромом прослеживаются умеренные внемозжечковые проявления, такие как проксимальные парезы и дистальные нейропатии, паркинсонизм, а также ментальные нарушения, тесно связанные с функцией выше перечисленных гормонов [2].

Литература

1. Akil H., Watson S.J., Young E., Lewis M.E., Khachaturian H., Walker J.M. Endogenous opioids: Biology and function // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1984. – Vol. 7. – P. 223-255.
2. Bakalkin G., Watanabe H., Jezierska, J. Depoorter C., Verschuuren- Bemelmans C., Bazov I., Artemenko K.A., Yakovleva T. Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23 // *Am. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 87. – P. 593-603.
3. Casari G., De Fusco M., Ciarmatori S., Zeviani M., Mora M., Fernandez P., De Michele G., Filla A., Coccozza S., Marconi R., Dürr A. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear- encoded mitochondrial metalloprotease // *Cell.* – 1998. – Vol. 93, № 6. – P. 973-983.
4. Chang S.Y., Zagha E., Kwon E.S., Ozaita A., Bobik M., Martone M.E., Ellisman M.H., Heintz N., Rudy B. Distribution of Kv3.3 potassium channel subunits in distinct neuronal populations of mouse brain // *Comp. Neurol.* – 2007. – Vol. 502, № 6. – P. 953-72.
5. Chen D.H., Bird T.D., Raskin W.H. Spinocerebellar ataxia type 14 // *Gene Reviews: Medical Genetics Information Resource (online resource)*. Copyright University of Washington, Seattle, 2013.
6. Covarrubias M., Bhattacharji A., De Santiago-Castillo J.A. The neuronal Kv4 channel complex. // *Neurochem. Res.* – 2008. – Vol. 33. – P. 1558-1567.
7. Dalski A., Atici J., Kreuz F.R., Hellenbroich Y., Schwinger E., Zühlke C. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias // *Eur. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 13. – P. 118-120.
8. Di Bella D., Lazzaro F., Brusco A., Plumari M., Battaglia G., Pastore A., Finardi A., Cagnoli C. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28 // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 313-321.
9. Deasey S., Shanmugasundaram S., Nurminskaya M. Tissue-specific responses to loss of transglutaminase 2 // *Amino Acids.* – 2013. – Vol. 44, №1. – P. 179-187.
10. Edener U., Wöllner J., Hehr U., Kohl Z., Schilling S., Kreuz F., Bauer P., Bernard V., Gillessen G. 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.
11. Finklestein S.P., Plomaritoglou A. Growth factors. In Miller L.P., Hayes R.L., eds. Co-edited by Newcomb J.K. *Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions.* – New York: Wiley, 2001. – P. 165-187.
12. Furuichi T., Simon-Chazottes D., Fujino I., Yamada N., Hasegawa M., Miyawaki A., Yoshikawa S., Guénet J.L. Widespread expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 gene (*Insp3r1*) in the mouse central nervous system // *Recept. Chan.* – 1993. – Vol. 1, № 1. – P. 11-24.
13. Herrup K., Kuemerle B. The compartmentalization of the cerebellum // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1997. – Vol. 20. – P. 61-90.
14. Hille B. *Ionic channels in excitable membranes.* 3rd ed. // Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2001. – P. 115-139.
15. Houlden H., Johnson J., Gardner-Thorpe C., Lashley T., Hernandez D., Worth P., Singleton A.B., Hilton D.A. Mutations in *TTBK2*, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11 // *Nature Genetics.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1434-1436.
16. Iwaki A., Kawano Y., Miura S., Shibata H., Matsuse D., Li W., Furuya H., Ohyagi Y., Taniwaki T., Kira J. Heterozygous deletion of *ITPR1*, but not *SUMF1*, in SCA 16 // *Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 32-35.
17. Jorntell H., Hansel C. Synaptic memories upside down: bidirectional plasticity at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses // *Neuron.* – 2006. – Vol. 52. – P. 227-238.
18. Kass R. S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 8. – P. 1986-19869.
19. Manto M.U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias // *Cerebellum.* – 2005. – Vol. 4. – P. 2-6.
20. Michael W.F., Minassian N.A., Stevanin G., Figueroa K.P., Bannister J.P., Nolte D., Mock A.F., Evidente V.G., Fee D.B. Mutations in voltage-gated potassium channel *KCNC3* cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 447-451.
21. Mikoshiba K. The IP3 receptor/Ca²⁺ channel and its cellular function // *Biochem. Soc. Symp.* – 2007. – Vol. 74. – P. 9-22.

22. Plummer N.W., Meisler M.H. Evolution and diversity of mammalian sodium channel genes // *Genomics*. — 1999. — Vol. 57. — P. 323-331.
23. Pisano J.J., Finlayson J.S., Peyton M.P. Cross-link in fibrin polymerized by factor 13: epsilon-lysine // *Science*. — 1968. — Vol. 160(830). — P. 892-893.
24. Rhodes K.J., Carroll K.I., Sung M.A. KChIPs and Kv4 alpha subunits as integral components of A-type potassium channels in mammalian brain // *Neurosci*. — 2004. — Vol. 24. — P. 7903–7915.
25. Rudy B., & McBain C.J. Kv3 channels: voltage-gated K⁺ channels designed for high-frequency repetitive firing // *Trends Neurosci*. — 2001. — Vol. 24. — P. 517-526.
26. 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. Propagation of γ PKC translocation along the dendrites of Purkinje cell in γ PKC-GFP transgenic mice // *Genes Cells*. — 2004. — Vol. 9. — P. 945-957.
27. Schelhaas H.J., Ippel P.F., Hageman G. Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia // *Neurol*. — 2001. — Vol. 248. — P. 113-120.
28. Spitzer N.C. Electrical activity in early neuronal development // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 707-712.
29. Sherwood T.W., Askwith C.C. Dynorphin opioid peptides enhance acid-sensing ion channel 1a activity and acidosis-induced neuronal death // *Neurosci*. — 2009. — Vol. 29, № 45. — P. 14371-14380.
30. Storey E., Knight M.A., Forrest S.M., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Cerebellum*. — 2005. — Vol. 4. — P. 55-57.
31. Suárez J., Ortíz O., Puente N., Bermúdez-Silva F.J., Blanco E., Fernández-Llebrez P., Grandes P., de Fonseca F.R. Distribution of diacylglycerol lipase alpha, an endocannabinoid synthesizing enzyme, in the rat forebrain // *Neurosci*. — 2011. — Vol. 192. — P. 112-131.
32. Tanimura A., Yamazaki M., Hashimoto Y., Uchigashima M., Kawata S., Abe M., Kita Y., Hashimoto K., Shimizu T., Watanabe M., Sakimura K., Kano M. The Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Produced by Diacylglycerol Lipase Mediates Retrograde Suppression of Synaptic Transmission // *Neuron*. — 2010. — Vol. 65. — P. 320-327.
33. Trudeau M.M., Dalton J.C., Day J.W., Ranum L.P., 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.
34. 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. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain*. — 2010. — Vol. 133, № 12. — P. 3510-3518.
35. Xiao M., Xu L., Laezza F., Yamada K., Feng S., Ornitz D.M. Impaired hippocampal synaptic transmission and plasticity in mice lacking fibroblast growth factor 14 // *Mol. Cell. Neurosci*. — 2007. — Vol. 34. — P. 366-377.

References

1. Akil H., Watson S.J., Young E., Lewis M.E., Khachaturian H., Walker J.M. Endogenous opioids: Biology and function // *Annu. Rev. Neurosci*. — 1984. — Vol. 7. — P. 223-255.
2. Bakalkin G., Watanabe H., Jezierska, J. Depoorter C., Verschuuren-Bemelmans C., Bazov I., Artemenko K.A., Yakovleva T. Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23 // *Am. Hum. Genet*. — 2010. — Vol. 87. — P. 593-603.
3. Casari G., De Fusco M., Ciarmatori S., Zeviani M., Mora M., Fernandez P., De Michele G., Filla A., Coccozza S., Marconi R., Dürr A. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease // *Cell*. — 1998. — Vol. 93, № 6. — P. 973-983.
4. Chang S.Y., Zagha E., Kwon E.S., Ozaita A., Bobik M., Martone M.E., Ellisman M.H., Heintz N., Rudy B. Distribution of Kv3.3 potassium channel subunits in distinct neuronal populations of mouse brain // *Comp. Neurol*. — 2007. — Vol. 502, № 6. — P. 953-72.
5. Chen D.H., Bird T.D., Raskin W.H. Spinocerebellar ataxia type 14 // *Gene Reviews: Medical Genetics Information Resource* (online resource). Copyright University of Washington, Seattle, 2013.
6. Covarrubias M., Bhattacharji A., De Santiago-Castillo J.A. The neuronal Kv4 channel complex. // *Neurochem. Res*. — 2008. — Vol. 33. — P. 1558-1567.
7. Dalski A., Atici J., Kreuz F.R., Hellenbroich Y., Schwinger E., Zühlke C. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias // *Eur. Hum. Genet*. — 2005. — Vol. 13. — P. 118-120.
8. Di Bella D., Lazzaro F., Brusco A., Plumari M., Battaglia G., Pastore A., Finardi A., Cagnoli C. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28 // *Nat. Genet*. — 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 313-321.
9. Deasey S., Shanmugasundaram S., Nurminskaya M. Tissue-specific responses to loss of transglutaminase 2 // *Amino Acids*. — 2013. — Vol. 44, № 1. — P. 179-187.
10. Edener U., Wöllner J., Hehr U., Kohl Z., Schilling S., Kreuz F., Bauer P., Bernard V., Gillissen G. 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.
11. Finklestein S.P., Plomaritoglou A. Growth factors. In Miller L.P., Hayes R.L., eds. Co-edited by Newcomb J.K. *Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions*. — New York: Wiley, 2001. — P. 165-187.

12. Furuichi T., Simon-Chazottes D., Fujino I., Yamada N., Hasegawa M., Miyawaki A., Yoshikawa S., Guénet J.L. Wide-spread expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 gene (Insp3r1) in the mouse central nervous system // *Recept. Chan.* — 1993. — Vol. 1, № 1. — P. 11-24.
13. Herrup K., Kuemerle B. The compartmentalization of the cerebellum // *Annu. Rev. Neurosci.* — 1997. — Vol. 20. — P. 61-90.
14. Hille B. *Ionic channels in excitable membranes*. 3rd ed. // Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2001. — P. 115-139.
15. Houlden H., Johnson J., Gardner-Thorpe C., Lashley T., Hernandez D., Worth P., Singleton A.B., Hilton D.A. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11 // *Nature Genetics.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1434-1436.
16. Iwaki A., Kawano Y., Miura S., Shibata H., Matsuse D., Li W., Furuya H., Ohyaagi Y., Taniwaki T., Kira J. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in SCA 16 // *Med. Genet.* — 2008. — Vol. 45, № 1. — P. 32-35.
17. Jorntell H., Hansel C. Synaptic memories upside down: bidirectional plasticity at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses // *Neuron.* — 2006. — Vol. 52. — P. 227-238.
18. Kass R. S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease // *Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 8. — P. 1986-19869.
19. Manto M.U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias // *Cerebellum.* — 2005. — Vol. 4. — P. 2-6.
20. Michael W.F., Minassian N.A., Stevanin G., Figueroa K.P., Bannister J.P., Nolte D., Mock A.F., Evidente V.G., Fee D.B. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 447-451.
21. Mikoshiba K. The IP3 receptor/Ca²⁺ channel and its cellular function // *Biochem. Soc. Symp.* — 2007. — Vol. 74. — P. 9-22.
22. Plummer N.W., Meisler M.H. Evolution and diversity of mammalian sodium channel genes // *Genomics.* — 1999. — Vol. 57. — P. 323-331.
23. Pisano J.J., Finlayson J.S., Peyton M.P. Cross-link in fibrin polymerized by factor 13: epsilon-lysine // *Science.* — 1968. — Vol. 160(830). — P. 892-893.
24. Rhodes K.J., Carroll K.I., Sung M.A. KChIPs and Kv4 alpha subunits as integral components of A-type potassium channels in mammalian brain // *Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 7903-7915.
25. Rudy B., & McBain C.J. Kv3 channels: voltage-gated K⁺ channels designed for high-frequency repetitive firing // *Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 517-526.
26. 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. Propagation of γ PKC translocation along the dendrites of Purkinje cell in γ PKC-GFP transgenic mice // *Genes Cells.* — 2004. — Vol. 9. — P. 945-957.
27. Schelhaas H.J., Ippel P.F., Hageman G. Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia // *Neurol.* — 2001. — Vol. 248. — P. 113-120.
28. Spitzer N.C. Electrical activity in early neuronal development // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 707-712.
29. Sherwood T.W., Askwith C.C. Dynorphin opioid peptides enhance acid-sensing ion channel 1a activity and acidosis-induced neuronal death // *Neurosci.* — 2009. — Vol. 29, №45. — P. 14371-14380.
30. Storey E., Knight M.A., Forrest S.M., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Cerebellum.* — 2005. — Vol. 4. — P. 55-57.
31. Suárez J., Ortíz O., Puente N., Bermúdez-Silva F.J., Blanco E., Fernández-Llebrez P., Grandes P., de Fonseca F.R. Distribution of diacylglycerol lipase alpha, an endocannabinoid synthesizing enzyme, in the rat forebrain // *Neurosc.* — 2011. — Vol. 192. — P. 112-131.
32. Tanimura A., Yamaza ki M., Hashimoto-dani Y., Uchi-gashima M., Kawata S., Abe M., Kita Y., Hashimoto K., Shimizu T., Watanabe M., Sakimura K., Kano M. The Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Produced by Diacylglycerol Lipase α Mediates Retrograde Suppression of Synaptic Transmission // *Neuron.* — 2010. — Vol. 65. — P. 320-327.
33. Trudeau M.M., Dalton J.C., Day J.W., Ranum L.P., 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.
34. 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. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* — 2010. — Vol. 133, № 12. — P. 3510-3518.
35. Xiao M., Xu L., Laezza F., Yamada K., Feng S., Ornitz D.M. Impaired hippocampal synaptic transmission and plasticity in mice lacking fibroblast growth factor 14 // *Mol. Cell. Neurosci.* — 2007. — Vol. 34. — P. 366-377.

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.

Гринёв 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: grinevigor@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; e-mail: hirohirai916@hotmail.com.