

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 III)

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; 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. Третья часть обзора посвящена общим и частным намолекулярным патологическим механизмам спиноцеребеллярных атаксий со статическими мутациями, протекающих на уровне органелл, клетки и целого организма.

Ключевые слова: спиноцеребеллярные атаксии, статические мутации.

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

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-Yasensky.

Abstract. The third part of the review presents results of the common and specific supramolecular pathological mechanisms of SCAs with static mutations, which are presents in organelles, cell and whole organism.

Key words: Spinocerebellar ataxias, static mutations.

Намолекулярные ансамбли

Изначально разные патогенетические процессы при спиноцеребеллярных атаксиях (СЦА), вызываемые мутацией выше перечисленных генов, в итоге приводят к общим глобальным клеточным нарушениям, таким как эксайтотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума, срыв убиквитин-протеасомной системы и апоптоз. Появление новых связей и отсутствие старых при мутационной замене аминокислот в составе белков приводит к изменению пространственной структуры белка, неправильной конформации и образованию нерастворимых фракций (агрегатов). Мутантные, неправильно упакованные белки, образующие агрегаты, наблюдаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз и полиглутаминные заболевания [35]. Изначально неправильно упакованные мутантные белки слипаются между собой, образуя ди- и олигомеры, которые обладают токсическими свойствами [8]. Их токсичность более выражена, чем видимые агрегаты [4], так как они способны передвигаться в цитоплазме клетки и взаимодействовать с другими белками, такими как близко родственные белки и белки-мишени в каскаде передачи сигналов. В случае спиноцеребеллярных атаксий 14, эндогенная протеин киназа С γ дикого типа и другие протеин киназы С объединяются в растворимые

олигомеры с мутантной протеин киназой С γ , что ведёт к полной потере её функций в клетках Пуркинье [30]. Объединяясь с белками-мишенями, олигомеры существенно увеличивают массу этого комплекса, по сравнению с нормальным мономером дикого типа, что ведёт к значительному замедлению таких биологических процессов, как транслокация, активация субстратов и др. [32].

При дальнейшей адгезии олигомерных мутантных белков образуется полимерная структура, которая неспособна к перемещению в цитоплазме и нерастворима. Однако, было показано, что агрегаты иммуноположительны и к выше упомянутым близко родственным белкам, и к белкам-мишеням, а также к молекулам фибрина, компонентам убиквитина и др. Совокупность этих нерастворимых структур, образует агрегаты. Образование агрегатов представляется как логическое завершение неправильной конформации мутантных белков. На моделях клеток и животных было показано, что агрегаты способны образовываться при СЦА 15/29 [27], СЦА14 [32], СЦА 26 [15], СЦА11 [29] и др. При некоторых СЦА, вызванных точечными мутациями, не было найдено агрегатов ни на аутопсии тканей больных, ни в модельных животных. В первую очередь, это мутации связанные с делецией целого гена, как это наблюдается у некоторых больных с СЦА 15/29 [14]. Также, агрегаты не наблюдаются при СЦА 13 [19] и некоторых мутациях СЦА14.

Поражение органелл

Органеллы клетки испытывают всю совокупность патологических процессов, протекающих на молекулярном уровне.

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) участвует в производстве и созревании белков. Нарушения процессов конформационного созревания белков в эндоплазматическом ретикулуме называют стрессом эндоплазматического ретикулума. Так, при СЦА26 клетка производит альтернативные полипептидные продукты сразу нескольких типов белков, которые обладают токсичностью в отношении ЭПР [21]. Однако, даже точечная мутация одного белка, изменяющая его конформационную структуру, способна вызывать ЭПР стресс. Множество работ показали, что агрегация мутантных белков провоцирует ЭПР стресс в моделях клеток животных различных нейродегенеративных заболеваний [37]. При появлении патологически упакованных белков в ЭПР, включаются компенсаторные механизмы увеличивающие экспрессию ферментов, таких как оксидредуктазы, участвующие в образовании дисульфидных связей в белках. Продуктом окисления сульфгидрильных групп белков являются активные формы кислорода, принимающие непосредственное участие в развитии окислительного стресса [1].

Протеасомы. Убиквитин-протеасомная система (УПС) – одна из основных протеолитических систем в клетках млекопитающих. Эта система вовлечена в деградацию коротко 80-90% всех живущих белков цитозоля, включая неправильно упакованные белки [16, 2]. С помощью методов иммуногистохимии было выявлено совместное расположение агрегатов с протеасомми, что наводит на мысль о тесной их связи с убиквитин-протеасомной системой [39]. Нормальная работа убиквитин-протеасомной системы требует активации выше упомянутого компонента, EEF2, который через EEF2 киназу избирательно воздействует на убиквитин лигазу SCF β TrCP. Поэтому мутация гена, кодирующего этот фактор при СЦА26, напрямую приводит к срыву убиквитин-протеасомной системы [22]. Кроме того, в различных исследованиях было показано, что агрегация белков препятствует нормальной её работе [13]. Здесь действует принцип положительной обратной связи – белковая агрегация усиливает дисфункцию этой системы через секвестрацию 26S протеасомного комплекса, что ещё больше усиливает процесс агрегации [16].

Митохондрии. Структурно-функциональные нарушения митохондрий, наряду со стрессом эндоплазматического ретикулума и срывом убиквитин-протеасомной системы, являются одним из основных звеньев в патогенезе дегенеративных заболеваний нервной системы [31]. Мутантные белки и их агрегаты, в следствие своей токсичности, способны напрямую влиять на функции митохондрий. Некоторые из них, помимо такого не специфического воздействия, избирательно повреждают структуры митохондрий. Так, было доказано, влияние τ -белков в нарушении активности

дыхательного комплекса I [17], что может быть правомерно при такой τ -патии, как СЦА11. При СЦА28 сам мутантный белок, АТФ зависимая металлопротеаза, является частью протеолитической системы митохондрий [10], что также негативно сказывается на контроле качества митохондриальных белков [36], на их синтезе и антиоксидантной защите [12]. Также было установлено, что при нейродегенеративных процессах в клетке, различные органеллы оказывают негативное влияние друг на друга, образуя, в своём роде, «порочный круг». В частности, эндоплазматический ретикулум, находящийся в состоянии стресса, способствует развитию дегенеративных изменений в митохондриях [28]. Вся совокупность специфических и неспецифических воздействий при СЦА на митохондрии приводит к развитию митохондриальной дисфункции, которая включает в себя такие проявления, как снижение синтеза АТФ, продукцию активных форм кислорода и активизацию механизмов запрограммированной гибели клетки [3].

Клеточные нарушения

Финальной стадией нейродегенеративных заболеваний, в том числе и спиноцеребеллярных атаксий, является запрограммированная клеточная гибель или апоптоз. Ca^{2+} зависимый путь апоптоза играет наиважнейшую роль в патогенезе спиноцеребеллярных атаксий, вызванных статическими мутациями. ИФ $_3$ P-1, работающие как кальциевые каналы, напрямую связаны с этим событием, поэтому мутация ИФ $_3$ P-1 при СЦА 15/29 вызывает повышение Ca^{2+} в цитозоле клетки и запускает апоптотический путь передачи сигналов [11]. Другим важным звеном в И $_3$ Ф пути передачи сигналов является протеин киназа С [8]. Мутантная протеин киназа С γ при СЦА14 теряет способность фосфорилировать такие Ca^{2+} пропускающие каналы, как TRPC3, что ведёт к продолжительному неконтролируемому вхождению Ca^{2+} внутрь клетки и запускает апоптотический путь передачи сигналов [32]. Мутация ПЗКК К $_v$ 3.3 в модельных СЦА13 животных, драматическим образом влияет на гомеостаз Ca^{2+} через нарушение процессов деполаризации и вхождении в клетку потенциал повышающих ионов, в том числе, и Ca^{2+} [40].

Однако, неспецифические патогенные факторы также оказывают значительное влияние на апоптоз. В частности, апоптоз наблюдался в клетках Пуркинью, имеющих агрегаты мутантной протеин киназа С γ , но не в КП без агрегатов [30]. Данный феномен был описан в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний [23]. Также, на поздних стадиях, при повреждении эндоплазматического ретикулума и митохондрий, происходит массивный выброс Ca^{2+} из эндогенного депо [26]. В результате разрушения мембран органелл высвобождается каспаза-12, которая активируется Ca^{2+} . Каспаза 12, в свою очередь, активирует каспазу 9, а каспаза 9 – финальные каспазы апоптоза, такие как каспазы 3, 6 и 7. При разрушении митохондрий высвобождается цитохром с, который включается в состав апоптосомы, также активирующей каспаза-12 опосредованный

путь апоптоза [25]. Данный путь апоптоза может быть активирован и другими компонентами, тесно связанными с патофизиологией СЦА. При СЦА35, экспрессия мутантной трансглутаминазы 6 увеличивает чувствительность клетки к эффектам ставроспорина [9], одним из которых является активация каспазы 3 [6].

Организм

Апоптоз структур мозжечка и ствола мозга выражается морфологически в уменьшении их объёма. Атрофия некоторых структур ЦНС сопровождается явлением кальцификации. Так при СЦА 20 отличительной чертой является кальцификация зубчатых ядер мозжечка [33]. Мозжечковый синдром приводит к обездвиженности через 5-20 лет после дебюта заболевания, однако при многих спиноцереbellарных атаксиях, вызванных статическими мутациями, особенно таких как СЦА15 и СЦА14 (в большинстве случаев), больные передвигаются самостоятельно в течение всей жизни [20]. Продолжительность жизни у таких больных не сокращена. Некоторые больные СЦА14 доживают до 70 лет и более и умирают от причин не связанных со основным заболеванием [7]. Однако, выраженная атаксия значительно ограничивает активность этих больных. Часто у них наблюдается ожирение вследствие гиподинамии.

Более тяжёлые последствия несёт атрофия и дисфункция других отделов ЦНС, в первую очередь, ствола мозга. Однако, данные симптомы менее выражены, чем при СЦА с динамическими мутациями. Если при СЦА1 и 3 аспирационная пневмония и апноэ являются непосредственной причиной смерти [24], то при СЦА 35 и СЦА11 имеют место лишь поперхивания и нарушение глотания [38, 18]. Намного реже, как у больных СЦА20, описаны случаи наложения гастростомы из-за невозможности самостоятельно глотать пищу [34]. По этой причине, даже при выраженной гиподинамии, у таких больных наблюдается снижение массы тела. Бульбарный синдром, как причина смерти не был описан при спиноцереbellарных атаксиях со статическими мутациями.

Из других внемозжечковых проявлений, значительно снижающих качество жизни больных СЦА со статическими мутациями, необходимо назвать эпилептические приступы. Это характерный симптом СЦА, относящихся к каналопатиям, таким как СЦА13, 19/22, СЦА27 и АВИН [5], однако встречается и при других видах СЦА. Часто данные больные имеют не только эпилептические приступы, но и когнитивные нарушения.

Спиноцереbellарные атаксии, вызванные статическими мутациями относятся к редким заболеваниям, однако они распространены повсеместно. Из-за крайне малого числа больных с такими формами СЦА генетическая диагностика возможна лишь в единичных крупных лабораториях и научно-исследовательских центрах развитых стран. По этой причине, в более половины всех случаев, СЦА остаются недиагностированными. Постановка диагноза в отношении СЦА со статическими мутациями происходит

лишь в 1-3% случаев. Но более актуально то, что все СЦА со статическими мутациями имеют неуклонно прогрессирующее течение. Через 5-20 лет такие больные не способны передвигаться самостоятельно и полностью зависимы от окружающих. Поэтому активное выявление больных СЦА со статическими мутациями, дальнейшее изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе их неврологических проявлений, позволит в будущем создать адекватную терапию и значительно повысить качество жизни таких больных.

Литература

1. Меситов М.В., Игнашкова Т.И., Мещерский М.Е., Акопов А.С., Соколовская А.А., Московцев А.А., Кубатиев А.А. Индукция стресса эндоплазматического ретикулаума в условиях окислительно-восстановительного дисбаланса в клетках Т-лимфоцитарной лейкемии человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — № 3. — С. 87-93.
2. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. — 2009. — Т. 49, № 49. — Р. 3-76.
3. Судаков Н.П., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б., Сороковников В.А., Клименков И.В., Константинов Ю.М. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях // Журнал неврологии, психиатрии. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 87-91.
4. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E.S. Segal M.R., Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death // Nature. — 2004. — Vol. 431. — P. 805-810.
5. Brusse E., de Koning I., Maat-Kievit A., Oostra B.A., Heutink P., van Swieten J.C. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene: A new phenotype // Mov. Disord. — 2006. — Vol. 21. — P. 396-401.
6. Chae H.J., Kang J.S., Byun J.O. Han K.S., Kim D.U., Oh S.M., Kim H.M., Chae S.W., Kim H.R. Molecular mechanism of staurosporine-induced apoptosis in osteoblasts // Pharm. Res. — 2000. — Vol. 42, № 4. — P. 373-381.
7. 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.
8. Chen D.H., Brkanac Z., Verlinde C.L. Tan X.J., Bylenok L., Nochlin D., Matsushita M., Lipe H., Wolff J., Fernandez M., Cimino P.J., Bird T.D., Raskin W.H. Missense mutations in the regulatory domain of PKC γ : a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia // Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72. — P. 839-849.
9. Guan W.J., Wang J.L., Liu Y.T., Ma Y.T., Zhou Y., Jiang H., Shen L., Guo J.F., Xia K., Li J.D., Tang B.S. SCA35-associated transglutaminase 6 mutants sensitize cells to apoptosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2013. — Vol. 430, № 2. — P. 780-786.

10. Di Bella D., Lazzaro F., Brusco A., Plumari M., Battaglia G., Pastore A., Finardi A., Cagnoli C., Tempia F., Frontali M., Veneziano L. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28 // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, №4. – P. 313-321.
11. Elkoreh G., Blais V., Béliveau E., Guillemette G., Denault J.B. Type 1 inositol-1,4,5-trisphosphate receptor is a late substrate of caspases during apoptosis // *Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 2775-2784.
12. Esser K., Tursun B., Ingenhoven M., Michaelis G., Pratje E. A novel two-step mechanism for removal of a mitochondrial signal sequence involves the mAAA complex and the putative rhomboid protease Pcp1 // *Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 323. – P. 835-843.
13. Grune T., Jung T., Merker K., Davies K.J. Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease // *Int. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 2519-2530.
14. Hara K., Shiga A., Nozaki H. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 8. – P. 547-551.
15. 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.
16. Hershko A., Ciechanover A. The ubiquitin system // *Ann. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol. 67. – P. 425-479.
17. Höglinger G.U., Lannuzel A., Khondiker M.E. The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy // *Neurochem.* – 2005. – Vol. 95. – P. 930-939.
18. 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 // *Nat. Gen.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1434-1436.
19. Issa F.A., Mazzochi C., Mock A.F., Papazian D.M. Spinocerebellar ataxia type 13 mutant potassium channel alters neuronal excitability and causes locomotor deficits in zebrafish // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 18. – P. 6831-6841.
20. Iwaki A., Kawano Y., Miura S., Shibata H., Matsuse D., Li W., Furuya H., Ohyagi Y., Taniwaki T., Kira J., Fukumaki Y. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16 // *Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 32-35.
21. Jacobs J.L., Belew A.T., Rakauskaitė R., Dinman J.D. Identification of functional, endogenous programmed – 1 ribosomal frameshift signals in the genome of *Saccharomyces cerevisiae* // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – Vol. 35. – P. 165-174.
22. Kruiswijk F., Yuniati L., Magliozzi R., Low T.Y., Lim R., Bolder R., Mohammed S., Proud C.G., Heck A.J., Pagano M., Guardavaccaro D. Coupled Activation and Degradation of eEF2K Regulates Protein Synthesis in Response to Genotoxic Stress // *Sci. Signal.* – 2012. – Vol. 5. – P. 40-45.
23. Li L.B., Xu K., Bonini N.M. Suppression of polyglutamine toxicity by the yeast Sup35 prion domain in *Drosophila* // *Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 52. – P. 37694-37701.
24. Mabuchi K., Yoshikawa H., Takamori M., Yokoji H., Takahira M. Pseudo-Argyll Robertson pupil of patients with spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65, № 4. – P. 612-613.
25. Mehmet H. Caspases find a new place to hide // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 29-30.
26. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N., Li E., Xu J., Yankner B.A., Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 98-103.
27. Niu T.K., Ashley R.H. Expression of Full-Length and Truncated Recombinant Human Brain Type I Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptors in Mammalian and Insect Cells // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 2000. – Vol. 273. – P. 123-128.
28. Perlmutter D.H. Liver in α 1-antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury // *Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1579-1583.
29. Seidel K., Siswanto S., Brunt E.R., den Dunnen W., Korf H.W., Rüb U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 1-21.
30. Seki T., Shimahara T., Yamamoto K., Abe N., Amano T., Adachi N., Takahashi H., Kashiwagi K., Saito N., Sakai N. Mutant PKC γ found in spinocerebellar ataxia type 14 induces aggregate-independent maldevelopment of dendrites in primary cultured Purkinje cells // *Neurobiol. Dis.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 260-273.
31. Schmidt C., Lepsverdize E., Chi S.L. Amyloid precursor protein and amyloid β -peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells // *Mol. Psychiat.* – 2008. – Vol. 13. – P. 953-969.
32. Shuvaev A.N., Horiuchi H., Seki T., Goenawan H., Irie T., Iizuka A., Sakai N., Hirai H. Mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 40. – P. 14324-14334.
33. Storey E., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. – Vol. 103. – P. 567-573.
34. Storey E., Knight M.A., Forrest S.M., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Cerebellum.* – 2005. – Vol. 4. – P. 55-57.

35. 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.

36. Tatsuta T., Langer T. Quality control of mitochondria: protection against neurodegeneration and ageing // *EMBO.* – 2008. – Vol. 27. – P. 306-314.

37. Tobisawa S., Hozumi Y., Arawaka S., Koyama S., Wada M., Nagai M., Aoki M., Itoyama Y., Goto K., Kato T. Mutant SOD1 linked to familial amyotrophic lateral sclerosis, but not wild-type SOD1, induces ER stress in COS7 cells and transgenic mice // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 303, № 2. – P. 496-503.

38. 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., Wang J., Li R.Q., Tang B.S. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, № 12. – P. 3510-3518.

39. Yvert G., Lindenberg K.S., Picaud S., Landwehrmeyer G.B., Sahel J.A., Mandel J.L. Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and trans-neuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 17. – P. 2491-2506.

40. Zagha E., Manita S., Ross W.N., Rudy B. Dendritic Kv3.3 Potassium Channels in Cerebellar Purkinje Cells Regulate Generation and Spatial Dynamics of Dendritic Ca²⁺ Spikes // *AJP – JN. Physiol.* – 2010. – Vol. 103. – P. 3516-3525.

References

1. Mesitov M.V., Ignashkova T.I., Meshcherskiy M.E., Akopov A.S., Sokolovskaya A.A., Moskovtsev A.A., Kubatiev A.A. Induction of endoplasmic reticulum stress in conditions of oxidation-reductive imbalance in the cells of T-lymphoblastic leukemia of human // *Pathological physiology and experimental therapy.* – 2012. – № 3. – P. 87-93.

2. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P. Proteasome system of degradation and protein processing // *The success of biological chemistry* – 2009. – Vol. 49, № 49. – P. 3-76.

3. Sudakov N.P., Byvaltsev V.A., Nikiforov S.B., Sorokovnikov V.A., Klimenkov I.V., Konstantinov Yu.M. Mitochondria dysfunction in neurodegenerative diseases // *Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 87-91.

4. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E.S., Segal M.R., Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 805-810.

5. Brusse E., de Koning I., Maat-Kievit A., Oostra B.A., Heutink P., van Swieten J.C. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene: A new phenotype // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P. 396–401.

6. Chae H.J., Kang J.S., Byun J.O., Han K.S., Kim D.U., Oh S.M., Kim H.M., Chae S.W., Kim H.R. Molecular mechanism of staurosporine-induced apoptosis in osteoblasts // *Pharm. Res.* – 2000. – Vol. 42, № 4. – P. 373-381.

7. 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.

8. Chen D.H., Brkanac Z., Verlinde C.L., Tan X.J., Bylenok L., Nochlin D., Matsushita M., Lipe H., Wolff J., Fernandez M., Cimino P.J., Bird T.D., Raskin W.H. Missense mutations in the regulatory domain of PKC γ : a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia // *Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – P. 839-849.

9. Guan W.J., Wang J.L., Liu Y.T., Ma Y.T., Zhou Y., Jiang H., Shen L., Guo J.F., Xia K., Li J.D., Tang B.S. SCA35-associated transglutaminase 6 mutants sensitize cells to apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 430, № 2. – P. 780-786.

10. Di Bella D., Lazzaro F., Brusco A., Plumari M., Battaglia G., Pastore A., Finardi A., Cagnoli C., Tempia F., Frontali M., Veneziano L. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28 // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 313-321.

11. Elkoreh G., Blais V., Béliveau E., Guillemette G., Denault J.B. Type 1 inositol-1,4,5-trisphosphate receptor is a late substrate of caspases during apoptosis // *Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 2775-2784.

12. Esser K., Tursun B., Ingenhoven M., Michaelis G., Pratje E. A novel two-step mechanism for removal of a mitochondrial signal sequence involves the mAAA complex and the putative rhomboid protease Pcp1 // *Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 323. – P. 835-843.

13. Grune T., Jung T., Merker K., Davies K.J. Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease // *Int. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 2519-2530.

14. Hara K., Shiga A., Nozaki H. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, № 8. – P. 547-551.

15. 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.

16. Hershko A., Ciechanover A. The ubiquitin system // *Ann. Rev. Biochem.* – 1998. – Vol. 67. – P. 425-479.

17. Höglinger G.U., Lannuzel A., Khondiker M.E. The mitochondrial complex I inhibitor rotenone triggers a cerebral tauopathy // *Neurochem.* – 2005. – Vol. 95. – P. 930-939.

18. 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 // *Nat. Gen.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1434-1436.
19. Issa F.A., Mazzochi C., Mock A.F., Papazian D.M. Spinocerebellar ataxia type 13 mutant potassium channel alters neuronal excitability and causes locomotor deficits in zebrafish // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 18. – P. 6831-6841.
20. Iwaki A., Kawano Y., Miura S., Shibata H., Matsuse D., Li W., Furuya H., Ohayagi Y., Taniwaki T., Kira J., Fukumaki Y. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16 // *Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 32-35.
21. Jacobs J.L., Belew A.T., Rakauskaitė R., Dinman J.D. Identification of functional, endogenous programmed-1 ribosomal frameshift signals in the genome of *Saccharomyces cerevisiae* // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – Vol. 35. – P. 165-174.
22. Kruiswijk F., Yuniati L., Magliozzi R., Low T.Y., Lim R., Bolder R., Mohammed S., Proud C.G., Heck A.J., Pagano M., Guardavaccaro D. Coupled Activation and Degradation of eEF2K Regulates Protein Synthesis in Response to Genotoxic Stress // *Sci. Signal.* – 2012. – Vol. 5. – P. 40-45.
23. Li L.B., Xu K., Bonini N.M. Suppression of polyglutamine toxicity by the yeast Sup35 prion domain in *Drosophila* // *Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 52. – P. 37694-37701.
24. Mabuchi K., Yoshikawa H., Takamori M., Yokoji H., Takahira M. Pseudo-Argyll Robertson pupil of patients with spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65, № 4. – P. 612-613.
25. Mehmet H. Caspases find a new place to hide // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 29-30.
26. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N. Li E., Xu J., Yankner B.A., Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 98-103.
27. Niu T.K., Ashley R.H. Expression of Full-Length and Truncated Recombinant Human Brain Type I Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptors in Mammalian and Insect Cells // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 2000. – Vol. 273. – P. 123-128.
28. Perlmutter D.H. Liver in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury // *Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1579-1583.
29. Seidel K., Siswanto S., Brunt E.R., den Dunnen W., Korff H.W., Rüb U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 1-21.
30. Seki T., Shimahara T., Yamamoto K., Abe N., Amano T., Adachi N., Takahashi H., Kashiwagi K., Saito N., Sakai N. Mutant PKC γ found in spinocerebellar ataxia type 14 induces aggregate-independent maldevelopment of dendrites in primary cultured Purkinje cells // *Neurobiol. Dis.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 260-273.
31. Schmidt C., Lepsverdize E., Chi S.L. Amyloid precursor protein and amyloid β -peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells // *Mol. Psychiat.* – 2008. – Vol. 13. – P. 953-969.
32. Shuvaev A.N., Horiuchi H., Seki T., Goenawan H., Irie T., Iizuka A., Sakai N., Hirai H. Mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo // *Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 40. – P. 14324-14334.
33. Storey E., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. – Vol. 103. – P. 567-573.
34. Storey E., Knight M.A., Forrest S.M., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 20 // *Cerebellum.* – 2005. – Vol. 4. – P. 55-57.
35. 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.
36. Tatsuta T., Langer T. Quality control of mitochondria: protection against neurodegeneration and ageing // *EMBO.* – 2008. – Vol. 27. – P. 306-314.
37. Tobisawa S., Hozumi Y., Arawaka S., Koyama S., Wada M., Nagai M., Aoki M., Itoyama Y., Goto K., Kato T. Mutant SOD1 linked to familial amyotrophic lateral sclerosis, but not wild-type SOD1, induces ER stress in COS7 cells and transgenic mice // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 303, № 2. – P. 496-503.
38. 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., Wang J., Li R.Q., Tang B.S. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, № 12. – P. 3510-3518.
39. Yvert G., Lindenberg K.S., Picaud S., Landwehrmeyer G.B., Sahel J.A., Mandel J.L. Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and trans-neuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 17. – P. 2491-2506.
40. Zagha E., Manita S., Ross W.N., Rudy B. Dendritic Kv3.3 Potassium Channels in Cerebellar Purkinje Cells Regulate Generation and Spatial Dynamics of Dendritic Ca²⁺ Spikes // *AJP – JN. Physiol.* – 2010. – Vol. 103. – P. 3516-3525.

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; hirohirai916@hotmail.com.