

Обзоры

© Коллектив авторов, 2020

УДК 612.822.2

Соловьева Н. В.¹, Чаусова С.В.², Кичук И.В.², Макарова Е.В.^{1,3}

Влияние кальциевой сигнализации на развитие расстройств аутистического спектра

¹АО «Научный центр персонализированной медицины»,

105082, Москва, Россия, Большая Почтовая ул., д. 20, стр. 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,

117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России,

121099, Москва, Россия, ул. Новый Арбат, д. 32

Расстройства аутистического спектра (РАС) являются сложной группой нейropsychиатрических заболеваний с точки зрения этиопатогенеза. В основе нейрональных нарушений, приводящих к аутистической симптоматике, лежат дисфункции сигнальных путей. Согласно последним исследованиям одним из наиболее значимых сигнальных путей в развитии данной группы заболеваний является кальциевый сигнальный путь. Кальциевая сигнализация тесно связана с такими сигнальными путями, как MAPK-, Wnt-, PI3K/AKT/mTOR-, нарушение в работе которых приводит к нарушениям серотонинергической, дофаминергической, опиоидной, холинергической, глутаматергической, ГАМКергической передачи и влечет за собой эксайтотоксичность за счёт гиперактивации NMDA- и AMPA-рецепторов, повреждение и гибель нейронов. Все эти процессы в нейрональных клетках напрямую связаны с формированием долговременного потенцирования и депрессии, а нарушения в этих клетках приводят к дисфункции базисных психических процессов. С клинической точки зрения кальциевый сигнальный путь может стать одной из основных мишеней для фармакологической коррекции симптоматических проявлений РАС. Очевидно, что дальнейшие исследования на животных моделях и электрофизиологические клинические исследования необходимы для понимания патогенетических особенностей развития РАС, а также какое именно место занимает сигнальный путь Ca²⁺ в данных состояниях. Дальнейшие исследования необходимы, для прояснения потенциальной роли сигнализации Ca²⁺ в изменениях социального или стереотипического поведения пациентов, что является основной особенностью РАС.

Ключевые слова: аутизм; расстройства аутистического спектра; кальций; сигнальные пути; кальциевая сигнализация

Для цитирования: Соловьева Н. В., Чаусова С.В., Кичук И.В., Макарова Е.В. Влияние кальциевой сигнализации на развитие расстройств аутистического спектра. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 106-117.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.106-117

Для корреспонденции: Соловьева Надежда Валентиновна, e-mail: drsnv@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Соловьева Н.В., Чаусова С.В.; сбор и изучение источников – Кичук И.В.; написание текста – Макарова Е.В. Утверждение окончательной версии статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.06.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Solov'eva N.V.¹, Chausova S.V.², Kichuk I.V.², Makarova E.V.^{1,3}

The influence of calcium signaling on the development of autism spectrum disorders

¹ CJS «Scientific Centre of Personalized Psychiatry»,

Russia, Moscow 105082, B. Pochtovaya str. 20/3;

² Pirogov Russian National Research Medical University,

Russia, Moscow 117997, Ostrovityanova st., 1;

³ FSBI «National medical research center of rehabilitation and balneology» Russian ministry of health,

Russia, Moscow 121099, Novyi Arbat 32

Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of neuropsychiatric diseases with a complex etiopathogenesis. Neuronal disorders leading to autistic symptoms are determined by dysfunction of signaling pathways. Recent studies have demonstrated that the calcium signaling pathway is one of the major significant pathways for this group of disorders. Calcium signaling is closely linked to MAPK-, Wnt-, and PI3K/AKT/mTOR -pathways, which abnormalities lead to dysfunction of serotonergic, dopaminergic, opioidergic, cholinergic, glutamatergic, and GABAergic transmission and result in excitotoxicity due to hyperactivation of NMDA and AMPA receptors and neuronal damage and death. These processes in neuronal cells are associated with formation of long-term potentiation and depression, and disturbances in these cells lead to failure of basic mental processes. From a clinical point of view, the calcium signaling pathway can become one of major targets for the pharmacological treatment of symptomatic ASD. Obviously, further animal studies and electrophysiological human studies are required for understanding pathogenetic mechanisms of ASD and the contribution of Ca²⁺ signaling. Future research will clarify a potential role of Ca²⁺ signaling in social or stereotypic behavior, which constitutes a main feature of ADS.

Keywords: autistic disorder; autism spectrum disorder; calcium; signal transduction; calcium signaling

For citation: Solov'eva N.V., Chausova S.V., Kichuk I.V. Makarova E.V. The influence of calcium signaling on the development of autism spectrum disorders. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 106-117. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.106-117

For correspondence: Solov'eva Nadezhda Valentinovna, psychiatrist, general director of CJS «Scientific Centre of Personalized Psychiatry», Russia, Moscow 105082, e-mail: drsnv@yandex.ru

Contribution: research concept and design – Solov'eva N.V., Chausova S.V.; material collecting and processing – Kichuk I.V.; writing text – Makarova E.V. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Solov'eva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2965-912>

Chausova S.V., <https://orcid.org/0000-0001-5799-5908>

Kichuk I.V., <https://orcid.org/0000-0002-9625-391>

Makarova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Received 26.06.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Введение

За последние два десятилетия существенно изменился подход к изучению патогенетических механизмов, лежащих в основе нейropsychиатрических расстройств развития. В том числе и подход к изучению расстройств аутистического спектра (РАС) перешёл с клеточного уровня на уровень молекулярный, охватывая не только клинические аспекты и крупные хромосомные нарушения, но и аспекты взаимодействия сигнальных путей в нейронах. Возможность многомерных сетевых исследований позволила не только объединить данные ранее проведенных исследований, но и выявить наиболее значимые в формировании этиопатогенеза РАС сигнальные пути. Ключевая роль кальция в патогенезе РАС предполагалась давно [1], однако сейчас стало возможным выделить и сопоставить на основе интеграции данных баз SFARI Gene (проект Simons Simplex Collection, содержащий данные о генах, задействованных в патогенезе РАС), GO (The Gene Ontology Consortium) и KEGG (KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) насколько это роль значима. С появлением методов проведения анализа больших массивов информации стало возможным про-

анализировать одновременно десятки сигнальных путей, как предположительно, так и достоверно связанных с аутистической симптоматикой. На основании результатов одного из последних крупномасштабных исследований [2] с уверенностью можно говорить о том, что именно кальциевый сигнальный путь особенно значим в формировании РАС.

Современные исследования кальциевого сигнального пути при РАС затрагивают оценку сетей белковых взаимодействий, генных сетей коэкспрессии и определение конкретных поражённых сигнальных путей на основе генетических баз данных РАС [3]. Анализ возможных взаимодействий ключевых молекулярных элементов обладает на сегодняшний день широким охватом задействованных механизмов. Таким образом, могут быть проанализированы взаимодействия сигнальных путей друг с другом (pathway-pathway interaction), сигнальных путей и генов (pathway-gene interaction) и т.д. Что особенно важно, пул накопленных знаний позволяет проводить сетевой анализ исключительно тех сигнальных путей, которые являются «универсальными» для аутистических расстройств [4], исключая «общие» сигнальные пути.

На данный момент значимость кальциевой сигнализации в этиопатогенезе РАС определяют 4 основных фактора [2]: 1) это наиболее крупный и насыщенный сигнальный путь, 2) сигнальный путь с наибольшим количеством взаимодействий с другими сигнальными путями, 3) тот факт, что ионы кальция играют важную роль в большинстве сигнальных путей и сетей взаимодействия сигнальных путей (так называемых «суперпути»), 4) и то, что гены, связанные с РАС, наиболее часто встречаются в кальциевом сигнальном пути.

Роль Ca^{2+} и кальциевых рецепторов

Расстройства аутистического спектра – это группа нейropsychиатрических расстройств, с распространённостью 1 на 68 человек [5]. Соотношение мужчин и женщин среди лиц с аутистическими проявлениями оценивается как 4 к 1 [6]. По другим данным РАС страдает около 1% общей популяции [7], то есть это группа пациентов с достаточно часто встречаемой нейropsychиатрической патологией развития. Согласно современной концепции, аутизм представляет собой широкий спектр полиэтиологических заболеваний, характеризующихся нарушениями в социальном взаимодействии и стереотипическом поведении [8].

Предполагается, что нарушения гомеостаза кальция являются базисом для запуска патогенетических механизмов развития нейродегенеративных и нейropsychиатрических расстройств, к которым также относится и РАС. Помимо этого, Ca^{2+} играет значительную роль в работе большинства систем человеческого организма: сердечно-сосудистой, мышечной, пищеварительной, патологии которых также часто обнаруживаются при аутистических расстройствах. Согласно таким представлениям, изменение равновесной концентрации Ca^{2+} становится причиной развития множества патологических состояний [9], что подтверждает «генно-средовую» модель формирования заболевания [10].

Роль Ca^{2+} в возбуждении клеток организма огромна. Ca^{2+} влияет на возбудимость мембран: снижение внеклеточной концентрации Ca^{2+} увеличивает возбудимость, напротив, её повышение влечёт за собой снижение возбудимости [11]. В клетках нейротипичного организма Ca^{2+} – один из самых универсальных и древних представителей систем биологической сигнализации, регулирующих множество физиологических явлений, начиная с мембранного потенциала до ионов-переносчиков, активности киназ и транскрипции [9] (в том числе эпигенетической регуляции транскрипции [12]), а также многих других молекулярных процессов, необходимых для нормального функционирования клетки [9]. Ca^{2+} в нейронах необходим не только для элементарных

форм нейронных взаимодействий, но и для более сложных функций, таких как, например, пластичность нейронов, связанная с памятью [13]. В некоторых мышечных волокнах и нейронах кальциевые токи достигают такой величины, что либо вносят значительный вклад, либо полностью формируют фазу роста потенциала действия. Процесс этот носит регенеративный характер благодаря возрастанию проводимости Ca^{2+} при деполяризации.

Сигнальный путь кальция берёт начало в момент проникновения внеклеточного кальция через ионные каналы плазматической мембраны или из-за высвобождения кальция из внутриклеточного депо в эндоплазматическом ретикулуме, действуя опосредовано, в основном, с помощью рецепторов инозитол-трифосфата (IP_3). Таким образом, для нарушения кальциевой сигнализации и формирования РАС обнаруживаются 2 значимые мишени — собственно кальциевые рецепторы и рецепторы IP_3 .

Влияние нарушений кальциевой сигнализации на развитие РАС уже на этом этапе показано в рамках исследований фибробластов человека на животной модели синдрома хрупкой X-хромосомы и Туберозного склероза 1-го и 2-го типов. Было обнаружено, что снижение высвобождения Ca^{2+} происходит через лигандуправляемые инозитол-трифосфатные рецепторы (IP_3R). При разнообразных моногенных формах РАС было зафиксировано выпадение указанного «звена» в кальциевой сигнализации, опосредованной рецепторами, связанными с G-белком и фотовысвобождением IP_3 на всех молекулярных уровнях воздействия Ca^{2+} , все события базируются на нарушениях активности каналов IP_3R [14].

Нужно отметить, что IP_3R -опосредованное функционирование кальциевого сигнального пути играет ключевую роль в формировании нейрональной возбудимости, синаптической пластичности, экспрессии генов и влияет на общие процессы нейроразвития [15]. Аналогичные исследования были проведены и на клетках пациентов с идиопатической формой РАС. В ответ на активацию пуринергических рецепторов было продемонстрировано значительное снижение высвобождения Ca^{2+} , опосредованное IP_3 . Таким образом, Ca^{2+} – сигнальный путь играет роль и в формировании форм РАС, этиология которых до сих пор не ясна [16].

Вместе с тем наиболее значимыми участниками кальциевой сигнализации являются потенциал-зависимые кальциевые каналы, наибольшее количество которых располагается в мембранах нервов и мышечных волокон. Ca^{2+} , входящий в клетку через эти кана-

лы во время потенциала действия, оказывает влияние на самые разные процессы. К примеру, кратковременное увеличение уровня Ca^{2+} в ходе потенциала действия вызывает как выброс медиаторов в нервном окончании, так и сокращение мышечного волокна [11].

Нарушения в указанной группе рецепторов (так называемые кальциопатии) представляют собой разнородную группу каналопатий [17], включающих в себя множественные кальциевые каналы. Внутриклеточное депо кальция и митохондриальное функционирование участвуют в клеточном энергетическом метаболизме, что в свою очередь регулирует процессы развития нервной ткани, нарушения в которых и приводят к формированию РАС. По этой причине РАС стали объектом изучения для большинства исследователей молекулярных основ каналопатий в нейропсихиатрии. Поток ионов через мембрану регулирует различные функции клеток: от генерации потенциалов действия до экспрессии генов и изменения внутриклеточных структур — поэтому неудивительно, что каналопатии оказывают глубокое влияние на функционирование головного мозга. Скорость передачи ионных потоков в ионных каналах происходит быстрее, чем в опосредованных переносчиками системах или помпах [18]. Изучение данного рода патологий позволяет не только оценить молекулярные (генетические и нейрохимические) нарушения в работе центральной нервной системы у людей, страдающих РАС, но и расширить представления о значимости кальциевой сигнализации в функционировании и развитии нейрона.

Если говорить о головном мозге, основной «зоной влияния» кальция являются пресинаптические и постсинаптические окончания. В пресинаптических окончаниях выработка потенциалов действия закономерно приводит к увеличению пресинаптических кальциевых токов через активацию высокопороговых кальциевых каналов N и P/Q-типов, нарушение в которых наблюдаются при аутизме продемонстрированном на животных моделях [19] — Ca (V) 2.1 и Ca (V) 2.2. Такой приток кальция приводит, в свою очередь, к высвобождению нейротрансмиттеров. В синдромальных формах РАС встречаются нарушения в функционировании и высокопороговых кальциевых каналов L-типа [20], что приводит к дезонтогенетическим нарушениям, характерным для этих форм (показано на животной модели). Следует особо отметить факт установления роли кальция в постсинаптическом нейрональном звене у людей с РАС, при наличии у последних соответствующих генетических изменений [19].

Кроме того, кальциопатии напрямую связаны с другими сигнальными путями и могут привести к их

нарушению. Основой большинства кальциопатий являются aberrации в генах, кодирующих субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов. Исследования показали значимость при РАС однонуклеотидных мутаций в генах в *CACNA1I* и локусе *CACNA1C* [21]. Крупномасштабные исследования полного генома также показали значимость таких субъединиц кальциевых рецепторов, как *CACNA1C* и, дополнительно, *CACNB2* [22]. Было дополнительно определено, что высокой степенью риска являются мутации *de novo* в субъединицах рецепторов *CACNA1D* и *CACNA1E* [23]. Вместе с тем был обнаружен другой значимый для РАС тип кальциевых каналов — TRP или канал транзитного рецепторного потенциала, кодируемый геном *TRPM1*, который, в свою очередь, участвует в глутаматном сигнальном пути [24].

Такая значимость генов, кодирующих кальциевые каналы, в формировании РАС связана также с неизбежным взаимодействием сигнальных путей. Одним из основных «патогенных» взаимодействий сигнальных путей является связь кальциевой сигнализации и MAPK-сигнального пути (т.е. сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы), являющегося одним из наиболее изученных сигнальных путей [25]. Данный сигнальный путь ответственен за такие клеточные механизмы, как пролиферация, воспаление, дифференциация, апоптотические и анти-апоптотические процессы и, в целом, за клеточный цикл. Также MAPK-сигнальный путь напрямую связан с Wnt-сигнальным путём [26], который тоже зависит от участия Ca^{2+} . MAPK-сигнальный путь отвечает за регуляцию клеточного цикла и взаимодействует с mTOR-сигнальным путём, который играет ключевую роль в механизмах формирования РАС [27], входя в состав так называемого PI3K/АКТ/mTOR-сигнального пути (ферменты фосфоинозитид-3-киназа/серин-треонин-киназа/мишень рапамицина — сигнальный путь). На рисунке продемонстрирована связь с другими сигнальными путями [28]. Так, NOS входит помимо прочих в сигнальный путь долговременной депрессии (LTD), ADCY входит в сигнальные пути ГАМК-ергической, глутаматергической, холинергической и других нейромедиаторных путей передачи сигнала; PDE1 — в сигнальный путь пуринового метаболизма; FAK2 — в сигнальный путь гонадотропин-высвобождающего гормона; IP3K — в сигнальный путь инозитол-фосфатного метаболизма и в фосфатидилинозитол сигнальный путь, а PCK — в MAPK-сигнальный путь, mTOR-сигнальный путь, PI3K-сигнальный путь, Wnt-сигнальный путь, нарушения в которых наблюдаются при РАС [2, 26, 29]. Помимо этого, нарушения, связан-

ные с кальциевой сигнализацией, могут приводить к нарушениям таких нейротрансмиттерных систем, которые включают в себя серотонинергическую, дофаминергическую, опиоидную, холинергическую, ГАМК-ергическую системы, задействованные при синдромальных формах РАС. Несмотря на такое огромное количество взаимодействующих сигнальных путей, при РАС на данный момент ключевыми всё же считаются взаимодействия кальциевого сигнального пути и MAPK-сигнального пути [25].

Общими и значимыми для развития заболевания для обоих сигнальных путей оказались гены группы *CACNA* — *CACNA1B*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1F*, *CACNA1G*, *CACNA1H*, *CACNA1I*, *PRKCB*. Эти же гены и кодируемые ими белки рецепторов потенциал-зависимых каналов кальция также стали мишенью для разработки новых методов лекарственной терапии [29]. Наиболее универсальным с позиции коммуникационных трудностей в рамках нейропсихиатрических заболеваний (в условиях животной модели и у человека) рассматривается ген *CACNA1C* [30], кодирующий $\alpha 1C$ субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала Ca (V) 1.2. Вторым из «универсальных» для нейропсихиатрических заболеваний геном стал — *CACNA1D*, кодирующий Ca (V) 1.3. Одно из последних исследований показало, что у 60 % пациентов с мутациями в гене, кодирующем кальциевые каналы Ca (V) 1.2. L-типа [30] наблюдаются фенотипические проявления в виде аутистических расстройств в случае синдрома Тимоти. Ca (V) 1.2-рецепторы синергически усиливают сигнализацию NMDA-рецепторов, а также известно что активация глутаматергических рецепторов происходит за счёт долговременной потенциации, обусловленной Ca^{2+} [31]. Американскими исследователями (2016) было подтверждено, что нарушение в потенциал-зависимых каналах коррелирует с аутистической симптоматикой при синдроме Тимоти [32]. Дополнительно на животной модели была выявлена возможность Ca (V) 1.2-зависимой регуляции в виде подавления роста стволовых клеток [33].

Но не только потенциал-зависимые кальциевые каналы, как «транспортёры» кальция, могут сыграть роль в развитии аутизма. В ряде исследований была показана важность нарушений гена кальциевой АТФазы *ATP2B2*, кодирующего помпу переносчика кальция через мембраны в внеклеточное пространство. Мутации данного гена встречаются в разных популяциях и связываются с РАС [34].

Также такая вовлечённость нарушений в генах, кодирующих кальциевые каналы, обуславливает свойство Ca^{2+} как наиболее вероятного триггера в форми-

ровании эксайтотоксического повреждения клетки. Ca^{2+} играет основную роль в таких процессах, как возбудимость мембран, клеточный рост, экзоцитоз и синаптическая активность. В физиологических условиях нейроны обладают гомеостатическими механизмами, обеспечивающими контроль над концентрацией Ca^{2+} , направленными на поддержание низких концентраций. Избыточный выброс глутамата из синапса, а также гиперактивация глутаматных рецепторов приводит к избыточной возбудимости синаптических рецепторов, включающих такие рецепторы, как NMDA, AMPA и каинатный рецептор [35]. В исследовании 2013 г. [36] под наблюдением было 1967 детей с РАС (1553 мальчика и 414 девочек). Среди выборки был обнаружен недостаток следующих металлов — цинка, магния и кальция; у части детей обнаруживался избыток алюминия, кадмия и свинца. Следует отметить тот факт, что в данном исследовании дефицит кальция был выявлен лишь в группе детей младше 10 лет — именно в данном возрасте формируется основная симптоматика акустических расстройств.

Помимо этого, мобилизация внутриклеточного кальция напрямую связана с выбросом таких нейрональных молекул, как глутамат, АТФ, D-серин, NO, простагландин, гомоцистеиновая кислота, таурин, фактор некроза опухоли [37]. Таким образом, Ca^{2+} и непосредственно сама кальциевая сигнализация влияют на множество процессов, таких как формирование синапсов, синаптическая пластичность, нейрогенез, которые в свою очередь играют ключевую роль в динамике процессов социального функционирования, нарушения которых и обуславливают основную симптоматику РАС.

Исходя из значимости роли ионов металлов в функционировании нейронов и организма в целом, логично было предположить, что, регулируя поступление в организм Ca^{2+} , можно повлиять на выраженность симптоматики РАС, однако на практике такой подход не оправдал себя [38], что является подтверждением необходимости исследования всей кальциевой сигнализации в совокупности, а не только концентрации ионов. Это необходимо потому, что основываясь на взаимодействии сигнальных путей разрабатываются новые методики регулирования уровней цитозольного Ca^{2+} [39]. Так было показано, что тапсигарин увеличивает уровни Ca^{2+} и CREB-зависимую экспрессию генов; обнаружены химические вещества, позволяющие уменьшать уровень Ca^{2+} в цитозоле. Таким образом было показано, что фармакологическая коррекция активности CREB и Ca^{2+} может помочь в лечении нейродегенеративных заболеваний, в частности, за счёт уве-

личения зависимой от активности CREB и Ca²⁺ экспрессии гена митохондриальных переносчиков аспартата и глутамата.

Именно такой подход, учитывающий разнородность кальциопатий и затрагиваемых сигнальных путей, позволил начать исследования, направленные на изучение возможных этиопатогенетических методов лечения пациентов с нейропсихиатрическими заболеваниями [40].

Роль взаимодействия Ca²⁺, кальмодулина (CaM) и CaM-киназ

Помимо Ca²⁺ и кальциевых и IP₃-рецепторов одну из ключевых ролей в патогенезе PAC играет белок

кальмодулин (кальций-модулирующий протеин или CaM), который вызывает передачу сигналов к дополнительным CaM-киназам [20]. С кальмодулином связывают кальциевые эффекты, наблюдаемые в рамках постсинаптического функционирования, в частности, возбуждения. Глутаминовая кислота, в свою очередь, вызывает кальциевые токи в постсинаптическом окончании посредством связывания с N-метил-D-аспартатных (NMDARs) рецепторов и с метаботропными глутаматными рецепторами (рисунок) [31], которые инициируют выделение внутриклеточного Ca²⁺ из депо [20]. После связывания Ca²⁺ CaM может привести к активации CaMKII или CaMK-киназы (CaMKK2). Помимо данных каскадов реакций следу-

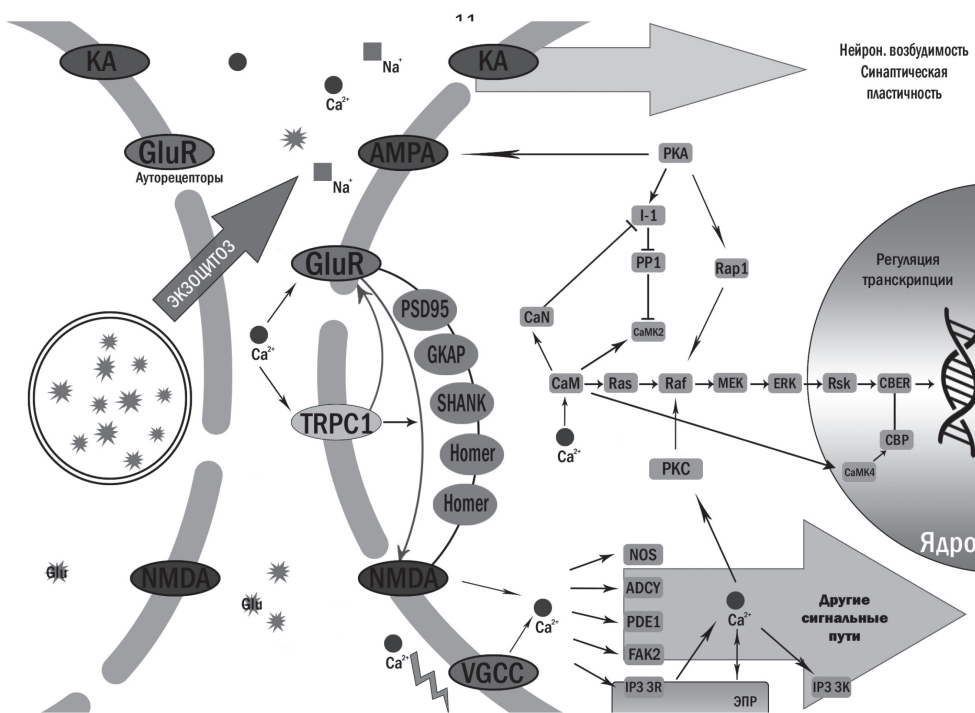


Рисунок. Краткое схематичное изображение основных звеньев кальциевых сигнальных путей, участвующих в патогенетических механизмах PAC (пресинаптическая мембрана — справа; постсинаптическая — слева). AMPA — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиононовой кислоты; NMDA — рецепторы N-метил-D-аспартата; GluR — глутаматные рецепторы; KA — каинатный рецептор, VGCC — потенциал-зависимые кальциевые каналы; TRPC1 — катионный канал транзитного рецепторного потенциала 1; Glu — глутамат; Ca²⁺ — ионы кальция; Na⁺ — ионы натрия; PSD95 — поддерживающий белок постсинаптической плотности; GKAP — белок, связанный с гуанилаткиназой; SHANK — белок, содержащий повторяющиеся SH3 и множественные анкириновые домены; Homer — адаптерные белки семейства Homer; NOS — синтаза оксида азота; ADCY — аденилатциклаза; IP₃ 3R — рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата; IP₃ 3K — инозитолтрифосфат-3-киназа; CaM — кальмодулин; CaN — каталитическая субъединица 2B серин/треониновой протеинфосфатазы; CaMK2/4 — кальций/кальмодулин-зависимые протеинкиназы 2/4; PDE1 — кальций/кальмодулин-зависимые 3',5'-фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов; FAK2 — протеин-тирозин киназа; PP1 — каталитическая субъединица PP1 серин/треониновой протеинфосфатазы; I-1 — регуляторная субъединица 1A протеинфосфатазы 1; PKA — протеинкиназа A; Rap1 — Ras-связанный протеин Rap-1A; PKC — классическая протеинкиназа C тип альфа; Ras — Hras ГТФаза; Raf — BRAF протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа; MEK1/2 — киназа митоген-активируемой протеинкиназы 1; ERK1/2 — киназа митоген-активируемой протеинкиназы 1/3; Rsk — рибосомальный протеин-S6-киназа альфа-1/2/3/6; CBER — циклический аденозинмонофосфат-зависимый транскрипционный фактор ATF; CBP — E1A/CREB-связывающий белок; ЭПР — эндоплазматический ретикулум (содержащей депо ионов кальция).

ет отметить тот факт, что нейронное возбуждение параллельно может также вызывать новую транскрипцию мРНК, или так называемое возбуждение транскрипции. Среди нескольких путей, происходящих с возбуждением транскрипции, активация каналов Ca^{2+} L-типа в плазматической мембране может инициировать сигнальный путь, который в конечном счете увеличивает ядерное CREB-фосфорилирование и, в большинстве случаев, экспрессию генов немедленного реагирования [41].

СаМКII расположена в основном в шипиках и дендритах возбуждающих нейронов [42]. Активность СаМК наиболее выражено регистрируется в тканях мозга, по сравнению с другими тканями, роль СаМК рассматривается в качестве одной из самых важных в процессах формирования нейropsychиатрических расстройств [43]. Значимость СаМК обусловлена тем, что данные киназы являются основными регуляторами синаптической пластичности, экспрессии генов и ремоделирования цитоскелета, что приводит к контролю за широким спектром функций мозга. Структура киназ состоит из домена, который содержит сайт для связывания АТФ, регуляторный домен (содержащий Ca^{2+} /СаМ-связывающий домен и аутоингибирующий домен), вариабельный домен и «самоассоциированный» домен, ответственный за формирование мультимеров. Таким образом, типичная киназа представляет собой додекамер, который связывается через «самоассоциированный» домен каждой субъединицы [44]. Когда концентрация внутриклеточного Ca^{2+} возрастает, активный комплекс Ca^{2+} /СаМ связывается с Ca^{2+} /СаМ-связывающим доменом одной из субъединиц, и это вызывает высвобождение соседнего аутоингибирующего домена. Данная цепочка взаимодействий приводит к активации СаМКII.

СаМК-киназы (киназы киназ) же активирует другие киназы, такие как АКТ и АМПК, путем фосфорилирования. Их активация требует связывания Ca^{2+} /СаМ с их уникальным Ca^{2+} /СаМ-связывающим доменом, и на сегодняшний день неизвестны точные данные о том, как динамика Ca^{2+} физиологически активирует этот уникальный Ca^{2+} -зависимый каскад фосфорилирования [43].

Среди группы СаМ-киназ наиболее изученными и представляющими интерес для исследователей долгое время были, в первую очередь, α СаМКII и β СаМКII, что обусловлено их значительной ролью в пластичности глутаматергических нейронов. Во взрослой нервной системе преобладают α и β -изоформы СаМКII. Количество белков СаМКII составляет 1–2% от общего количества белка в гиппокампе. Хотя указанные бел-

ки достаточно распределены в тканях гиппокампа, наибольшая их концентрация встречается в постсинаптической плотности [43]. К тому же получение СаМКII путём аутофосфорилирования рассматривается в качестве молекулярного механизма памяти, так как способствует сохранению активности синапса.

γ СаМКII долгое время не рассматривался как киназа, способная оказывать влияние на нервные клетки. Однако в 2014 г. было продемонстрировано, что в симпатических нейронах после стимуляции/деполяризации происходит перенос γ СаМКII к ядру [45]. Соотношения γ СаМКII в ядре с цитоплазматическим коррелировало с отношением СаМКII, что указывает на то, что γ СаМКII действительно может отвечать за перенос Ca^{2+} /СаМ в ядро. Необходимость СаМКII для нормального функционирования синаптической системы стала очевидной для исследователей [46]. Активные формы кальмодулина связываются с субъединицами СаМКII и тем самым опосредуют реакцию аутоингибирования, которая приводит к аутофосфорилированию и активизации киназ [40]. Активация СаМКII-киназы является неотъемлемой частью формирования долговременного потенцирования (LTP), лежащего в основе таких фундаментальных процессов для ЦНС, как поведение, обучение и память [47]. Удаление СаМКII α или ингибирование процесса связывания СаМ и Ca^{2+} с СаМКII, приводит к ингибированию возбуждения долговременной потенциации в синапсах [47]. LTP, зависящая от СаМКII, имеет под собой несколько молекулярных механизмов, таких как накопление мРНК, увеличение постсинаптического Ca^{2+} , активация СаМКII α , образующих додекамерные структуры (они связываются с постсинаптическими белками, в частности, NMDA-рецепторов), активация фосфорилирования СаМКII и увеличение проводимости рецептора AMPA, а также дополнительная регуляция фосфорилирования TARP (трансмембранного белка, взаимодействующего с рецептором AMPA) [48].

Помимо этого, значимая роль СаМКII определяется во взаимодействии с такими элементами цитоскелета, как F-актин, α -катинин и белок PSD Densin-180 (который в свою очередь ответственен за сигнализацию Ca^{2+} [47]). СаМКII, как киназа, выполняет функцию структурного белка. В случае F-актина — СаМКII (находится в постсинаптической плотности) связывает F-актин за счёт β -субъединицы [46]. Находящийся в шипиках СаМКII β , связанный с F-актином, предотвращает взаимодействие F-актина с актин-модулирующими белками. После активации СаМКII СаМКII β отделяется от F-актина посредством механизма аутофосфорилирования, который позволяет вза-

имодействовать F-актину и актин-модулирующим белкам, а также инициирует последующее ремоделирование F-актина.

Таким образом, основной задачей киназ является регулирование размеров шипиков дендритов, долговременного потенцирования, синаптической пластичности посредством связывания и регулирования рецепторов [42, 46]. Кроме того, накопленные доказательства демонстрируют, что CaMKII участвует в фосфорилировании субъединиц ГАМК и регулирует поток ГАМК через синаптическую мембрану [43]. Поскольку ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, эти данные показывают, что CaMKII играет важную роль как для возбуждающей, так и для тормозной передачи сигнала.

CaM также активирует CaMKK2, чья активность является ключевой в процессах формирования пространственной памяти и последующей активации дополнительных киназ. CaMKI является передатчиком, стимулирующим движение конуса роста нейрона, необходимого для удлинения и древовидного разветвления нейронов [49]. Так же фосфорилирование CaMKIV приводит к увеличению экспрессии генов и синтезу белка, что является, в том числе, необходимым элементом процессов формирования контекстуального страха [50]. CaMKK2 фосфорилирует другие киназы, такие как АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК), активность которой необходима для регулирования потребления энергии, которая требуется для «рутинного» функционирования мозга [51]. В свою очередь АМПК-сигнальный путь (АМФ-активируемая протеинкиназа) зависит от Ca^{2+} в связи с работой рецепторов адипонектина и взаимосвязан с mTOR-сигнальным путём (или путь протеинкиназы серин-треониновой специфичности — белок мишени рапамицина у млекопитающих), который является основным в патогенезе синдромальных и несиндромальных форм РАС [24, 26].

Так, например, такие гены, как *CaMKI* и *CaMKIV*, были рассмотрены среди генов, которые были особенно необходимы для кальциемодулин-связанного сигнального пути [52] и нарушения в которых чаще всего наблюдаются при РАС. Данные представления дают возможность с уверенностью говорить о том, что нарушения в сигнальных путях с участием кальция и CaM приводят к патологии неврологических процессов, влияя на различные синаптические характеристики, нейротрансмиссию посредством регуляции возбуждающих и ингибирующих рецепторов, а также через важнейшие биологические функции клеток, такие как долговременная потенциация и долгосрочная память. Дефицитные нарушения в сигнальных путях CaM и

его «разветвляющихся» каскадах могут быть причиной множества нейропсихиатрических состояний из-за их широкого влияния на множественные биологические системы, а более конкретно — на регуляцию нейротрансмиссии и синаптические характеристики.

На данный момент разрабатываются методики, позволяющие проводить фармакологическое ингибирование CaMKK2 в рамках лечения неалкогольной жировой болезни печени, что даёт возможность предполагать, что в скором времени будет возможна таргетная терапия и при РАС [53]. Если учитывать центральную роль Ca^{2+} и CaM-сигнальных путей в функционировании синапсов и взаимосвязях нейронов, то логичным было бы предположить, что нарушения в данных молекулярных путях могут приводить к аутистической симптоматике, как и в случае изолированных форм кальциопатии.

Проблемы изучения нарушений кальциевой сигнализации при РАС

На сегодняшний день всё ещё технически трудно выполнить процесс дифференциации таких фундаментальных нарушений (например, таких как изменение LTP) у людей, страдающих РАС, тогда как на моделях мышах с РАС уже обнаружена достоверная связь с нарушением кальциевой сигнализации [52].

Понимание значимости роли кальциевой сигнальной передачи в развитии РАС пока находится в стадии развития, по сравнению с таким уже относительно изученным сигнальным путём, как Wnt-сигнальный путь и другие, ранее упомянутые сигнальные пути. По этой причине сейчас приобрели популярность такие исследования, в которых методом исследования стала транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), позволяющая оценить изменения LTP подобно синаптической пластичности у людей, страдающих РАС [50]. Так, исследователи смогли провести ТМС в различных областях коры головного мозга, исследуя двигательные потенциалы. У людей с РАС не было обнаружено изменений потенциалов в исследуемых зонах, тогда как у нейротипичных людей из группы контроля (то есть людей без нейропсихиатрических и неврологических заболеваний) данные потенциалы фиксировались. Таким образом, в данном исследовании был обнаружен «дефицит пластичности», который напоминает дефицитные нарушения LTP. Такие исследования не стали единичными, и последующие наблюдения лишь подтвердили аналогичные дефицитные нарушения в отношении нейронной сети у пациентов с РАС [11, 23, 30]. Исследования проводились с помощью регистрации изменений электроэнцефалографических сиг-

налов после различных сенсорных стимулов у людей с РАС. Такие изменения связываются с нарушениями в кальциевой сигнализации.

Хотя исследование сигнальной передачи кальция в человеческом мозге является одной из сложнейших задач, уже сейчас получены данные об изменениях передачи сигнала кальция в клетках, полученных от людей с РАС. Было показано, что сигнальная передача, обусловленная Ca^{2+} , была нарушена в фибробластах кожи людей с РАС [8]. Также стало возможным моделирование заболеваний из группы расстройств аутистического спектра на плюрипотентных стволовых клетках для изучения патофизиологических процессов, происходящих в клетках [52]. Было проведено исследование на плюрипотентных стволовых клетках, выделенных из популяции клеток, полученных от людей, страдающих синдромом Тимоти — формы синдромального аутизма, при котором аутистическую симптоматику (РАС) можно наблюдать у 80 % диагностированных. Эти плюрипотентные стволовые клетки были дифференцированы в нейроны *in vitro*, что позволило обнаружить влияние нарушений кальциевой сигнализации, а также нарушения в транскрипции, зависящей от активности кальциевого пути. Хотя указанные исследования демонстрируют, что сигнализация Ca^{2+} и CaM участвует в патогенетических механизмах РАС, технически необходимо улучшить методы изучения и визуализации кальциевых изменений сигнализации для более корректного сопоставления влияния роли сигнализации Ca^{2+} и социального поведения, а также стереотипного поведения, которые являются клинической основой РАС.

Отдельную важную роль в исследовании влияния нарушений обмена Ca^{2+} и CaM-связывания на развитие патологических процессов нейроразвития при РАС сыграли работы, выполненные на животных моделях. Так, было выяснено, что *CaMKIV* обладает положительной регуляцией транскрипции FMRP (Fragile-X Mental Retardation Protein), который кодируется FXS [53]. В более позднем исследовании также было обнаружено, что одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене *CaMKIV* связан с более высоким риском развития РАС в европейской когорте. Данный SNP, по-видимому, расположен на связывающем участке фактора сплайсинга, и, по всей видимости, может изменять баланс между изоформами CaMKIV [54], что, как было показано выше, может иметь огромное значение из-за соотношения зон влияния субъединиц CaMK. Так было обнаружено что CaMKII α , регулирующий ак-

тивность mGluR5, является потенциальной мишенью при лечении FXS [54]. Пока до конца неясно, как активность CaMKII α влияет на нарушения активности mGluR5 при FXS, однако один из предложенных механизмов предполагает, что CaMKII α значительно повышен в синапсе мышей с-FXS, что могло вызвать гиперфосфорилирование поддерживающих белков Homer 1 (H1) и 2 (H2), что приводит к их диссоциации из-за mGluR5. Эта диссоциация позволяет короткому изомеру Homer1, H1 α , связывать mGluR5 и индуцировать лиганд-независимую активность рецептора [55]. Ингибирование mGluR5 у нокаутированных мышей *FMR1* улучшило процессы обучения и памяти, что подтвердило догадки о возможностях перспективного метода лекарственной терапии [55]. Необходимо отметить, что нарушения в поддерживающих белках группы Homer нередко встречаются у пациентов с РАС [56].

Несмотря на это, аналогичные исследования лекарственного подхода с использованием ингибирования mGluR5 и других связанных с ним путей у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы, дали лишь частично положительные результаты [57]. В одном из клинических исследований было выяснено, что фенобам (селективный антагонист mGluR5) индуцировал улучшение преимпульсного ингибирования, но не влиял на избыточную импульсивность, наблюдаемую у пациентов с синдромом хрупкой X-хромосомы [58]. Другое клиническое исследование использования лития на небольшой выборке людей с синдромом хрупкой X-хромосомы продемонстрировало, что литий позволяет ослабить сигнальные пути, активируемые посредством mGluR5-сигнальных путей, что, в свою очередь, приводило к значительным улучшениям в сфере поведенческих процессов. Таким образом, были скорректированы такие симптомы, как гиперактивность и речевые нарушения, вместе с этим было отмечено усиление раздражительности и апатии.

Ещё одну форму синдромального аутизма, связываемую с нарушением регуляции кальциевой сигнализации, представляет собой синдром Ангельмана. Причиной развития данного синдрома рассматривается делеция материнского аллеля 15q13-11, включая ген *UBE3A*. На животной модели нулевой мутации материнского аллеля с *UBE3A* наблюдается нарушение аутофосфорилирования CaMKII α . Аутофосфорилирование необходимо для киназной активности, а также может быть ответственно за дефицит LTP в гиппокампе [59]. Вместе с тем было найдено, что CaMKII α взаимодействует непосредственно с поддерживающи-

References

ми белками, которые связывают с развитием РАС. Так, с помощью методов иммунопреципитации для выделения СаМКП из разных фракций нейрональных клеток переднего мозга было показано, что СаМКП, помимо прочих поддерживающих белков, связывает Shank3 в синапсе, который, как известно, наиболее часто подвергается нарушениям при аутизме [60]. Наиболее известной (синдромальной) формой РАС с поражением гена *SHANK3* является синдром Фелан–МакДермид.

Заклучение

Резюмируя всё вышеописанное, с уверенностью можно сказать, что кальциевая сигнализация является ключевым патогенетическим звеном в формировании РАС. Вовлечённость Са²⁺ в развитие аутистической патологии становится всё очевиднее. Вне зависимости от влияния Са²⁺ — прямым или опосредованным путём на другие сигнальные пути — его действие направлено на нарушение развития нейронов, синаптической пластичности, возбудимости нейронов. С тем же связано нарушение серотонинергической, дофаминергической, опиоидной, холинергической, глутаматергической, ГАМКергической передачи, что в свою очередь может приводить к явлению эксайтотоксичности за счёт гиперактивации NMDA- и AMPA-рецепторов, и как следствие к повреждению и гибели нейронов. Все эти процессы в нейрональных клетках напрямую связаны с формированием долговременного потенцирования и развитием депрессии, что приводит к дисфункции базисных психических процессов, таких как память, социальное взаимодействие и т.д.

Таким образом, с практической точки зрения кальциевый сигнальный путь может стать одной из основных мишеней для фармакологической коррекции симптоматических проявлений РАС. Очевидно, что дальнейшие исследования на животных и электрофизиологические исследования на людях всё же необходимы для понимания патогенетических механизмов развития РАС, а также какое именно место занимает сигнальный путь Са²⁺ в данных состояниях. Дальнейшие исследования особенно необходимы, чтобы прояснить потенциальные роли сигнализации Са²⁺ в социальном поведении или стереотипном поведении, которые составляют основные особенности РАС.

Литература

(п.п. 1-10; 12-60 см. References)

11. Николлс Д.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. Изд. 4-е, УРСС: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», М.: 2017.

1. Krey J.F., Dolmetsch R.E. Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca²⁺ signaling. *Curr Opin Neurobiol.* 2007; 17: 112–19. doi: 10.1016/j.conb.2007.01.010
2. Wen Y., Alshikho M.J., Herbert M.R. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153329. doi: 10.1371/journal.pone.0153329
3. Skafidas E., Testa R., Zantomio D., Chana G., Everall I. P., Pantelis C. Predicting the diagnosis of autism spectrum disorder using gene pathway analysis. *Mol. psychiatry.* 2014; 19(4): 504–10. DOI: 10.1038/mp.2012.126
4. David M.M., Erland D., Ozturk A., Daniels J., Jung J.Y., Diaz-Beltran L. et al. Comorbid Analysis of Genes Associated with Autism Spectrum Disorders Reveals Differential Evolutionary Constraints. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0157937. doi: 10.1371/journal.pone.0157937
5. Christensen D.L., Bilder D.A., Zahorodny W., Pettygrove S., Durkin M.S., Fitzgerald R.T. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among 4-Year-Old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2016; 37(1): 1–8. doi: 10.1097/DBP.0000000000000235
6. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res.* 2009; 65(6): 591–8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
7. Pinto D., Delaby E., Merico D., Barbosa M., Merikangas A., Klei L. et al. Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94(5): 677–94. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.03.018
8. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (DSM-5®). 2013. pp. 87–105.
9. Schmunk G., Gargus J.J. Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders. *Front Genet.* 2013; 4: 222. doi: 10.3389/fgene.2013.00222
10. Zeidán-Chuliá F., Rybarczyk-Filho J.L., Salmina A.B., De Oliveira B.H.N., Noda M., Moreira J.C.F. Exploring the multifactorial nature of autism through computational systems biology: calcium and the Rho GTPase RAC1 under the spotlight. *Neuromolecular medicine.* 2013; 5(2): 364–83. DOI: 10.1007/s12017-013-8224-3
11. Nikolls D.G., Martin A.R., Vallas B.D., Fuks P.A. *From neuron to brain [Ot neyrona k mozgu]*. Izd. 4-е, URSS: Knizhnyy dom “LIBROKOM”, Moscow: 2017. (in Russian)
12. Cortés-Mendoza J., de León-Guerrero S.D., Pedraza-Alva G., Pérez-Martínez L. Shaping synaptic plasticity: the role of activity-mediated epigenetic regulation on gene transcription. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013; 31: 359–69. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2013.04.003
13. Napolioni V., Persico A.M., Porcelli V., Palmieri L. The mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1 and calcium homeostasis: Physiological links and abnormalities in autism. *Mol. Neurobiol.* 2011; 44(1): 83–92. Doi: 10.1007/s12035-011-8192-2
14. Schmunk G., Boubion B.J., Smith I.F., Parker I., Gargus J.J. Shared functional defect in IP3R-mediated calcium signaling in diverse monogenic autism syndromes. *Translational psychiatry.* 2015; 5(9): e643. DOI: 10.1038/tp.2015.123
15. Schmunk G., Nguyen R.L., Ferguson D.L., Kumar K., Parker I., Gargus J.J. High-throughput screen detects calcium signaling dysfunction in typical sporadic autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2017; 7: 40740. doi: 10.1038/srep40740

16. Gargus J.J. Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraines and autism. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1151 (1): 133–56. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03572.x
17. Schmunk G., Gargus J.J. The versatility and universality of calcium signalling. *Front Genet.* 2013; 4: 222. DOI: 10.1038/35036035
18. Takada Y., Hirano M., Kiyonaka S., Ueda Y., Yamaguchi K., Nakahara K. et al. Rab3 interacting molecule 3 mutations associated with autism alter regulation of voltage-dependent Ca²⁺ channels. *Cell Calcium.* 2015; 58(3): 296–306. doi: 10.1016/j.ceca.2015.06.007
19. Ramachandran K.V., Hennessey J.A., Barnett A.S., Yin X., Stadt H.A., Foster E. et al. Calcium influx through L-type CaV1.2 Ca²⁺ channels regulates mandibular development. *J Clin Invest.* 2013; 123: 1638–46. doi: 10.1172/JCI66903
20. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (Collaboration). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet.* 2013; 381(9875): 1371–9. doi:10.1016/S0140-6736(12)62129-1
21. O’Roak B.J., Vives L., Girirajan S., Karakoc E., Krumm N., Coe B.P. et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature.* 2012; 485(7397): 246–50. doi: 10.1038/nature10989
22. Devi S., Markandeya Y., Maddodi N., Dhingra A., Vardi N., Balijepalli R.C. et al. Metabotropic glutamate receptor 6 signaling enhances TRPM1 calcium channel function and increases melanin content in human melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26(3): 348–56. doi: 10.1111/pcmr.12083
23. Phan N.N., Wang C.Y., Chen C.F., Sun Z., Lai M.D., Lin Y.C. Voltage-gated calcium channels: Novel targets for cancer therapy. *Oncol Lett.* 2017; 14(2): 2059–74. doi: 10.3892/ol.2017.6457
24. Oron O., Elliott E. Delineating the Common Biological Pathways Perturbed by ASD’s Genetic Etiology: Lessons from Network-Based Studies. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4): E828. doi: 10.3390/ijms18040828
25. Magdalon J., Sánchez-Sánchez S.M., Griesi-Oliveira K., Sertié A.L. Dysfunctional mTORC1 Signaling: A Convergent Mechanism between Syndromic and Nonsyndromic Forms of Autism Spectrum Disorder? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): E659. doi: 10.3390/ijms18030659
26. Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28(2): 91–102. doi: 10.1097/WCO.0000000000000186
27. KEGG PATHWAY Database, *Metab. Clin. Exp.* 2007. URL: <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
28. Okerlund N.D., Cheyette B.N. Synaptic Wnt signaling – a contributor to major psychiatric disorders? *J Neurodev Disord.* 2011; 3(2): 162–74. doi: 10.1007/s11689-011-9083-6
29. Dedic N., Pöhlmann M.L., Richter J.S., Mehta D., Czamara D., Metzger M.W. et al. Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(3): 533–43. doi: 10.1038/mp.2017.133
30. Li B., Tadross M.R., Tsien RW. Sequential ionic and conformational signaling by calcium channels drives neuronal gene expression. *Science.* 2016; 351(6275): 863–7. DOI: 10.1126/science.aad3647
31. Yucel G., Altindag B., Gomez-Ospina N., Rana A., Panagiotakos G., Lara M.F. et al. State-dependent signaling by Cav1.2 regulates hair follicle stem cell function. *Genes Dev.* 2013; 27(11): 1217–22. doi:10.1101/gad.216556.113
32. Carayol J., Sacco R., Tores F., Rousseau F., Lewin P., Hager J. et al. Converging evidence for an association of ATP2B2 allelic variants with autism in male subjects. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(9): 880–7. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.020
33. Prandini P., Pasquali A., Malerba G., Marostica A., Zusi C. Italian Autism Network (Collaboration) et al. The association of rs4307059 and rs35678 markers with autism spectrum disorders is replicated in Italian families. *Psychiatr Genet.* 2012; 22: 177–81. doi: 10.1097/YPG.0b013e32835185c9
34. Essa M.M., Braidy N., Vijayan K.R., Subash S., Guillemin G.J. Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer’s disease. *Neurotox Res.* 2013; 23(4): 393–400. doi: 10.1007/s11064-012-0799-9
35. Haydon P.G. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(3): 185–93. DOI: 10.1038/35058528
36. Fellin T., Pascual O., Haydon P.G. Astrocytes coordinate synaptic networks: balanced excitation and inhibition. *Physiology (Bethesda).* 2006; 21: 208–15. DOI: 10.1152/physiol.00161.2005
37. Menga A., Iacobazzi V., Infantino V., Avantiaggiati M.L., Palmieri F. The mitochondrial aspartate/glutamate carrier isoform 1 gene expression is regulated by CREB in neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015; 60: 157–66. doi: 10.1016/j.biocel.2015.01.004
38. Berger S.M., Bartsch D. The role of L-type voltage gated calcium channels Cav 1.2 and Cav 1.3 in normal and pathological brain function. *Cell Tissue Res.* 2014; 357(2): 463–76. doi: 10.1007/s00441-014-1936-3
39. Sandoval A., Duran P., Gandini M.A., Andrade A., Almanza A., Kaja S. et al. Regulation of L-type CaV1.3 channel activity and insulin secretion by the cGMP-PKG signaling pathway. *Cell Calcium.* 2017; 66: 1–9. doi: 10.1016/j.ceca.2017.05.008
40. Kabir Z.D., Lee A.S., Burgdorf C.E., Fischer D.K., Rajadhyaksha A.M., Mok E. et al. Cacna1c in the Prefrontal Cortex Regulates Depression-Related Behaviors via REDD1. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 4(10) 2032–42. doi: 10.1038/npp.2016.271
41. Hell JW. CaMKII: claiming center stage in postsynaptic function and organization. *Neuron.* 2014; 81(2): 249–65. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.024
42. Takemoto-Kimura S., Suzuki K., Horigane S.I., Kamijo S., Inoue M., Sakamoto M. et al. Calmodulin kinases: essential regulators in health and disease. *J Neurochem.* 2017; 141(6): 808–18. doi: 10.1111/jnc.14020
43. Stratton M.M., Chao L.H., Schulman H., Kuriyan J. Structural studies on the regulation of Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II. *Curr Opin Struct Biol.* 2013; 23(2): 292–301. doi: 10.1016/j.sbi.2013.04.002
44. Wang X., Marks C.R., Perfitt T.L., Nakagawa T., Lee A., Jacobson D.A. et al. A novel mechanism for Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II targeting to L-type Ca²⁺ channels that initiates long-range signaling to the nucleus. *J Biol Chem.* 2017; 292(42): 17324–36. doi: 10.1074/jbc.M117.788331
45. Houston C.M., He Q., Smart T.G. CaMKII phosphorylation of the GABAA receptor: receptor subtype- and synapse-specific modulation. *J Physiol.* 2009; 587(10): 2115–25. doi: 10.1113/jphysiol.2009.171603
46. Arruda-Carvalho M., Restivo L., Guskjolen A., Epp J.R., Elgersma Y., Josselyn S.A. et al. Conditional Deletion of α -CaMKII Impairs Integration of Adult-Generated Granule Cells into Dentate Gyrus Circuits and Hippocampus-Dependent Learning. *J Neurosci.* 2014; 34(36): 11919–28. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0652-14.2014
47. Achterberg K.G., Buitendijk G.H., Kool M.J., Goorden S.M., Post L., Slump D.E. et al. Temporal and region-specific requirements of

- α CaMKII in spatial and contextual learning. *J Neurosci*. 2014; 34(34): 11180–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0640-14.2014
48. Huang L., Wang C., Zhao S., Ge R., Guan S., Wang J.H. PKC and CaMK-II inhibitions coordinately rescue ischemia-induced GABAergic neuron dysfunction. *Oncotarget*. 2017; 8(24): 39309–22. doi: 10.18632/oncotarget.16947
 49. Marcelo K.L., Means A.R., York B. The Ca²⁺/Calmodulin/CaMKK2 Axis: Nature's Metabolic CaMshaft. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(10): 706–18. doi: 10.1016/j.tem.2016.06.001
 50. Ben-David E., Shifman S. Networks of Neuronal Genes Affected by Common and Rare Variants in Autism Spectrum Disorders. *PLoS Genet*. 2012; 8(3): e1002556. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002556>
 51. York B., Li F., Lin F., Marcelo K.L., Mao J., Dean A. et al. Pharmacological inhibition of CaMKK2 with the selective antagonist STO-609 regresses NAFLD. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 11793. doi: 10.1038/s41598-017-12139-3
 52. Yun S.H., Trommer B.L. Fragile X mice: reduced long-term potentiation and N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated neurotransmission in dentate gyrus. *J Neurosci Res*. 2011; 89(2): 176–82. doi: 10.1002/jnr.22546
 53. Jung N.H., Janzarik W.G., Delvendahl I., Münchau A., Biscaldi M., Mainberger F. et al. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(1): 83–89. doi: 10.1111/dmcn.12012
 54. Yazawa M., Dolmetsch R.E. Modeling Timothy syndrome with iPSC cells. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013; 6(1): 1–9. doi: 10.1007/s12265-012-9444-x
 55. Waltes R., Duketis E., Knapp M., Anney R.J., Huguet G., Schlitt S. et al. Common variants in genes of the postsynaptic FMRP signalling pathway are risk factors for autism spectrum disorders. *Hum Genet*. 2014; 133(6): 781–92. doi: 10.1007/s00439-013-1416-y
 56. Pop A.S., Gomez-Mancilla B., Neri G., Willemsen R., Gasparini F. Fragile X syndrome: a preclinical review on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists and drug development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(6): 1217–26. DOI: 10.1007/s00213-013-3330-3
 57. Guo W., Ceolin L., Collins K.A., Perroy J., Huber K.M. Elevated CaMKII α and hyperphosphorylation of Homer mediate circuit dysfunction in a Fragile X Syndrome mouse model. *Cell Rep*. 2015; 13(10): 2297–311. doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.013
 58. Schaefer T.L., Davenport M.H., Erickson C.A. Emerging pharmacologic treatment options for fragile X syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 75–93. doi: 10.2147/TACG.S35673
 59. Harony-Nicolas H., Kay M., Hoffmann J.D., Klein M.E., Bozdagi-Gunal O., Riad M. et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat. *Elife*. 2017; 6: e18904. doi: 10.7554/eLife.18904
 60. Kolevzon A., Angarita B., Bush L., Wang A.T., Frank Y., Yang A. et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodevelopmental Disorders*. 2014; 6: 39. doi: 10.1186/1866-1955-6-39

Сведения об авторах:

Соловьева Надежда Валентиновна, врач-психиатр, генеральный директор АО «Научный центр персонализированной медицины», e-mail: drsnv@yandex.ru;

Чаусова Светлана Витальевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. общей патологии МБФ РНИМУ им. Пирогова, e-mail: svetlana_chau@mail.ru;

Кичук Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. неврологии РНИМУ им. Пирогова, e-mail: mail2irina@mail.ru;

Макарова Екатерина Владимировна, врач-эндокринолог, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, e-mail: gue-royal@inbox.ru