

ГЕН *SLC6A1* И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РОЛЬ МУТАЦИЙ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ СИСТЕМ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА

© 2021 г. Е. С. Букина^{1, 2, *}, Н. В. Кондратьев³, С. В. Козин¹, В. Е. Голимбет³,
А. С. Артюхов², Э. Б. Дашинамаев^{2, 4}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

²Центр высокоточного геномного редактирования и генетических технологий для биомедицины,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

⁴ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 21.05.2021 г.

После доработки 08.06.2021 г.

Принята к публикации 11.06.2021 г.

SLC6A1 (solute carrier family 6 member 1) — ген, кодирующий белок-транспортер гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) GAT1. GAT1 отвечает за обратный захват ГАМК из синаптической щели и межклеточного пространства. Мутации в гене *SLC6A1* могут приводить к нарушению ГАМК-регуляции и связаны с эпилепсией и рядом психических заболеваний. В этом обзоре мы рассматриваем роль белка GAT1 в ГАМКергической регуляции и связь мутаций в гене *SLC6A1* с эпилепсией, расстройствами аутистического спектра, умственной отсталостью и шизофренией, а также перспективы их лечения при помощи систем редактирования генома.

Ключевые слова: *SLC6A1*, GAT1, ГАМКергическая система, мутации *de novo*, PAC, умственная отсталость, эпилепсия, шизофрения

DOI: 10.31857/S102781332104004X

ВВЕДЕНИЕ

SLC6A1 (The Solute Carrier Family 6 Member 1) — ген, кодирующий белок-транспортер GAT1 (GABA transporter 1). Функция белка GAT1 состоит в удалении избытка гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из синаптической щели и прекращении ГАМК-нейротрансмиссии [1]. ГАМК является главным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС). В свою очередь транспортер GAT1 играет важную роль в контроле вне-синаптической концентрации ГАМК, модулируя как фазовое, так и тоническое торможение [2–5]. Кроме того, ГАМК является нейротрофическим фактором и играет важную роль на ранних этапах развития мозга и пролиферации нейрональных стволовых клеток [6, 7].

Клинические проявления мутаций в *SLC6A1* включают в себя широкий спектр заболеваний [8, 9]. Основным заболеванием, для которого характерны мутации в гене *SLC6A1*, является эпилепсия. Эти мутации имеют тенденцию встречаться в

более тяжелых случаях эпилепсии [10, 11]. Эпилепсия часто сопровождается расстройствами аутистического спектра (РАС), умственной отсталости (УО) и различных неврологических симптомов (атаксия или неустойчивая походка, тремор и нарушения мелкой моторики) [10]. Поиск редких и *de novo* мутаций у больных с РАС показал связь мутаций в гене *SLC6A1* с аутизмом [12, 13]. Непосредственную связь мутаций с РАС пока сложно оценить, поскольку аутизм коморбиден с эпилепсией [14] и для этой болезни также характерны нарушения в работе ГАМКергической системы [15]. Мутации в гене *SLC6A1* оказались основным результатом исследования, посвященного поиску *de novo* мутаций у больных шизофренией, причем все носители мутаций не имели симптомов, связанных с эпилепсией и РАС, что говорит о независимой роли *SLC6A1* в патогенезе шизофрении [16]. Было показано, что для больных шизофренией характерно нарушение функционирования белка GAT1 в ряде областей головного мозга (в префронтальной коре [17], лимбической системе [18] и мозжечке [19]). Согласно базе “GWAS Catalog” (www.ebi.ac.uk/gwas/genes/SLC6A1) на момент написания этого обзора, в гене *SLC6A1* были

* Адресат для корреспонденции: 119991 Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: zhenya.bukina97@gmail.com.

найжены полиморфизмы, ассоциированные с рядом заболеваний, среди которых миопия [20], рак матки [21], алкоголизм [22]. В исследовании генетической предрасположенности к алкогольной зависимости полиморфизмы в гене *SLC6A1* были обнаружены как второй по значимости сигнал среди полученных результатов, что неудивительно, учитывая, что этанол действует на организм в том числе через рецепторы ГАМК. Кроме того, ассоциации гена *SLC6A1* с синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) были найдены в крупном кандидатном исследовании [23] и раннем GWAS [24], однако, в более поздних GWAS эти ассоциации не были реплицированы [25].

Таким образом, изучение роли генетических особенностей, связанных с мутациями в гене *SLC6A1*, в патогенезе различных заболеваний может позволить глубже понять механизмы их развития и разработать новые подходы к их диагностике и, возможно, генной терапии.

ГЕН *SLC6A1*

Ген *SLC6A1* принадлежит к семейству, включающему 19 паралогичных генов, кодирующих переносчики простых химических веществ. У человека он локализован на 3 хромосоме (3p25.3) и согласно геномному браузеру Ensembl (<http://www.ensembl.org>, v103) его размер составляет 47061 п.н. Ген *SLC6A1* содержит 18 экзонов, имеет несколько аннотированных альтернативных промоторов, с которых может экспрессироваться 41 альтернативный транскрипт. Экспрессия различных вариантов гена *SLC6A1* изучена недостаточно. Есть исследования, связывающие различные альтернативные транскрипты с эпилепсией [26] и развитием СДВГ [27]. На момент написания обзора для *SLC6A1* было известно 277 ортологов. Значительный объем генетических исследований GAT1 сделан на генах-ортологах у лабораторных животных.

SLC6A1 в основном экспрессируется центральной нервной системе. В головном мозге GAT1 локализован преимущественно на пресинаптической мембране аксонов ГАМКергических нейронов [28]. В исследованиях на модельных животных также показано присутствие транспортера на мембранах астроцитов [29], олигодендроцитов [30] и клетках микроглии [31]. Вне мозга заметная экспрессия *SLC6A1* наблюдается в тканях печени, однако, согласно базе Human Protein Atlas (www.proteinatlas.org), самого белка GAT1 в печени почти нет [32]. Кроме того, GAT1 обнаруживается в мужской половой системе, где белок, по-видимому, необходим для нормального сперматогенеза [33].

РОЛЬ БЕЛКА GAT1 В ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

GAT1 осуществляет перенос ГАМК вместе с ионами натрия и хлора из синаптической щели в терминали пресинаптических нейронов и близлежащие глиальные клетки, тем самым способствуя прекращению ГАМК-сигнализации (рис. 1) [34].

Транспорт ГАМК – это активный процесс, требующий наличия электрохимического градиента для Na^+ , создаваемого Na^+/K^+ АТФазой. ГАМК-транспортеры осуществляют совместный перенос ГАМК, Na^+ и Cl^- в соотношении 1 ГАМК : 2Na^+ : 1Cl^- по градиенту концентрации ионов Na^+ и Cl^- [35, 36]. Обратный захват нейромедиатора происходит в течение миллисекунд после его высвобождения и, таким образом, не позволяет ГАМК активировать соседние синапсы [37]. Однако GAT1, являясь ионным каналом, участвует в генерации еще как минимум двух токов, которые стехиометрически не связаны с переносом ГАМК, Na^+ и Cl^- через мембрану: (1) ГАМК-опосредованный ток ионов Na^+ во внутриклеточное пространство [38]; (2) ГАМК-независимый катионный ток утечки [39]. Благодаря этим токам активация GAT1 может создавать локальные изменения мембранного потенциала [37].

Основная функция ГАМКергической системы состоит в модуляции текущей активности нейронных сетей. Воздействуя на ионотропные и метаболитные рецепторы, ГАМК контролирует генерацию потенциалов действия и временную структуру паттернов активности, создаваемых целыми популяциями нейронов [40–43]. Это требует тонкого контроля времени активации ГАМК-рецепторов, что, в свою очередь, зависит от точного времени высвобождения ГАМК из пресинаптических терминалей и клиренса ГАМК из внеклеточного пространства. Для нормальной работы ГАМК-рецепторов, обеспечивающих высокое отношение сигнала к шуму, концентрация нейромедиатора в окружающей внеклеточной жидкости должна поддерживаться на низком уровне. Это может быть достигнуто только путем обратного захвата, поскольку метаболизм ГАМК осуществляется внутриклеточно в нейронах и глиальных клетках (рис. 2) [44–46]. Кроме того, работа ГАМК-транспортеров ограничивает выход ГАМК из активных синапсов (т.е. перелив) и, следовательно, контролирует пространственную специфичность ГАМКергической передачи [47–49].

В ряде экспериментов с нокаутированием *SLC6A1* у мышей были выявлены такие проявления, как снижение агрессивности [50], тревоги, депрессии [51], гипалгезия [52] и снижение поведенческих реакций по отношению к этанолу [53]. Данные результаты могут быть ассоциированы с повышенным внеклеточным уровнем ГАМК в связи с дисфункцией GAT1 и, соответственно,

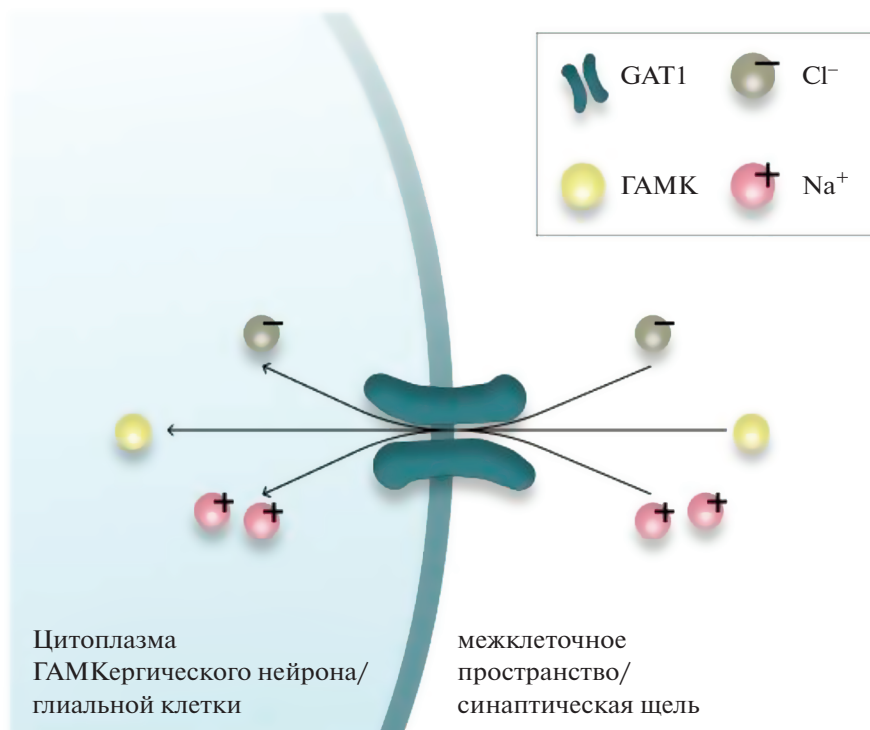


Рис. 1. Функция ГАМК-транспортера GAT1. Транспорт ГАМК за счет ко-транспорта ионов Na^+ и Cl^- .

усилением торможения, поскольку GAT1 считается основным транспортером ГАМК в ЦНС. Однако в работах Chiu и др. у нокаутированных по гену *SLC6A1* мышей наблюдались тремор, атаксия, нервозность и повышенное ГАМК-индуцированное возбуждение в мозжечке [54, 55]. Этот фенотип напоминает побочные эффекты лечения высоко-селективным ингибитором GAT1 – тиагабином (противоэпилептический препарат) [56].

Для понимания подобных фенотипических проявлений рассмотрим возможные последствия дисфункции GAT1 в контексте строения ГАМКергической системы.

Семейство ГАМК-транспортеров. Транспортеры гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-транспортеры) относятся к семейству переносчиков SLC6 (solute carrier 6 transporter family). Семейство SLC6 состоит из 19 белков и, в зависимости от характера переносимых веществ, подразделяется на четыре группы: ГАМК-транспортеры, транспортеры аминокислот, транспортеры моноаминов и транспортеры незаменимых аминокислот (рис. 3) [57]. Эти транспортеры поддерживают внеклеточный уровень ГАМК и возбуждающих аминокислот на низком уровне и регулируют таким образом их функциональную активность и внутриклеточный метаболизм. Транспортеры обладают различными свойствами как в отношении их транспортных функций (обратного захвата ней-

ромедиаторов), так и в отношении их способности действовать в качестве ионных каналов [58].

Группа ГАМК-транспортеров состоит из шести белков: A1/GAT1, A13/GAT2, A11/GAT3, A12/BGT1, A8/CT1 и A6/TauT, каждый из которых способен транспортировать ГАМК и другие молекулы: β -аланин (GAT2 и GAT3), таурин (TauT), креатин (CT1) и бетаин (BGT1) [59]. Среди указанных транспортеров наибольшую роль в процессах обратного захвата ГАМК играют белки GAT1, GAT2 и GAT3 (в особенности GAT1) [8, 45, 59, 60]. GAT1 принадлежит к высокоселективным, натрий- и хлорид-зависимым ГАМК-транспортерам и локализуется преимущественно на пресинаптической мембране ГАМКергических нейронов и в меньшей степени на мембранах астроцитов, окружающих синапс [36, 45, 58].

Результаты иммуногистохимических анализов у крыс отражают слабую экспрессию GAT2 в ЦНС по сравнению с периферическими органами, и наоборот, широкое распространение GAT1 и GAT3 по всему мозгу [61]. Самые высокие уровни экспрессии GAT1 наблюдаются в гиппокампе, обонятельных луковицах, молекулярном слое коры больших полушарий (L1), пириформной (грушевидной) коре, верхних холмиках четверохолмия, межножковом ядре и ядре спинномозгового пути тройничного нерва. Самые высокие уровни экспрессии GAT3 наблюдаются в обонятельных луковицах, таламусе, гипоталамусе, варолиевом

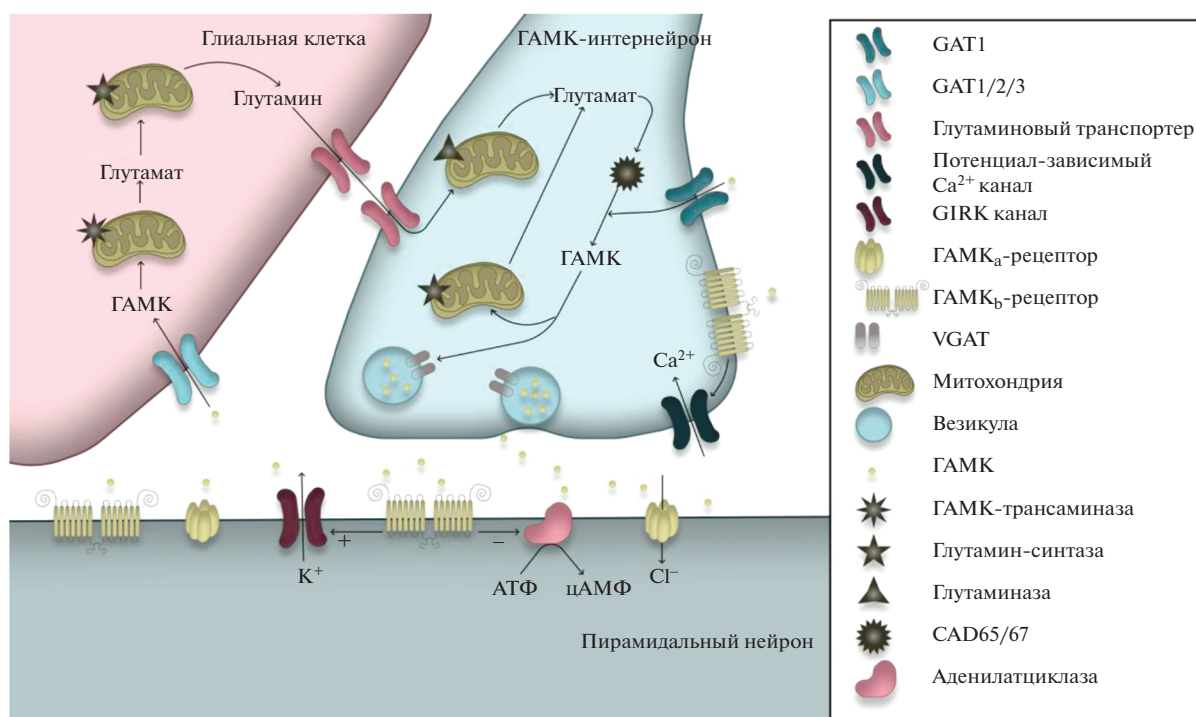


Рис. 2. Метаболизм ГАМК. ГАМКергические нейроны осуществляют высвобождение ГАМК, которая воздействует на постсинаптические рецепторы ГАМК_а и ГАМК_б. Избыток нейромедиатора транспортируется в клетки глии преимущественно обратным транспортером GAT2 и в пресинаптическую терминаль преимущественно транспортером GAT1. Метаболизм ГАМК происходит внутриклеточно с участием митохондрий. В клетках глии ГАМК превращается в глутамат, затем в глутамин, который далее переносится глутаматными транспортерами в ГАМКергический синапс. Там глутамин претерпевает обратное превращение через глутамат в ГАМК и упаковывается в везикулы. При возбуждении ГАМКергического нейрона вновь происходит релиз ГАМК. Таким образом, цикл замыкается. Внеклеточные ГАМК_а и ГАМК_б рецепторы активируются ГАМК, постоянно присутствующей в межклеточном пространстве в малых концентрациях.

мосту и продолговатом мозге, бледном шаре, базальных ганглиях, черной субстанции, ядрах мозжечка и ядре спинномозгового пути тройничного нерва [61]. Уровень экспрессии GAT1-3 в коре больших полушарий меняется в зависимости от слоев. GAT1 экспрессируется в основном в L2–L4 слоях (наружном зернистом, наружном пирамидном и внутреннем зернистом), GAT2 обнаруживается преимущественно в молекулярном слое, а GAT3 – в L3 слое (наружном пирамидном) и верхней части L5 слоя (внутреннего пирамидного) [61, 62].

Если сравнивать экспрессию ГАМК-транспортеров в ЦНС на клеточном и субклеточном уровнях, то экспрессия GAT1 наиболее выражена в пресинаптических мембранах ГАМКергических нейронов и менее выражена в глиальных клетках [62]. Степень экспрессии GAT3 в ЦНС в целом ниже, чем GAT1, и наблюдается преимущественно в клетках глии [28]. Экспрессия GAT2 в ЦНС также ниже по сравнению с GAT1, и он, как и VGAT, по большей части экспрессируется за пределами ЦНС: в печени и почках [45, 63]. Та-

ким образом, GAT1 является главным транспортером ГАМК в ЦНС.

Структура белка GAT1. ГАМК-переносчики семейства SLC6 имеют общую структуру, представляющую собой 12 трансмембранных доменов (рис. 4). Каждый транспортер имеет различное сродство к ГАМК, различную локализацию в тканях и различную субстратную специфичность [45]. Белок GAT1, молекулярная масса которого составляет 67074 Да, состоит из 599 аминокислот [64]. Среди всех ГАМК-транспортеров, экспрессия GAT1 в ЦНС выражена наиболее сильно [45]. Перечисленные особенности GAT1 сделали его мишенью для разработки селективных противоэпилептических лекарственных средств [65].

Для понимания процессов, происходящих при нарушении обратного захвата ГАМК, рассмотрим типы ГАМКергических нейронов, строение ГАМК-рецепторов и формы торможения в центральной нервной системе.

ГАМКергические интернейроны (типы, локализация, участие в поддержании баланса между возбуждением и торможением). Гамма-аминомасляная

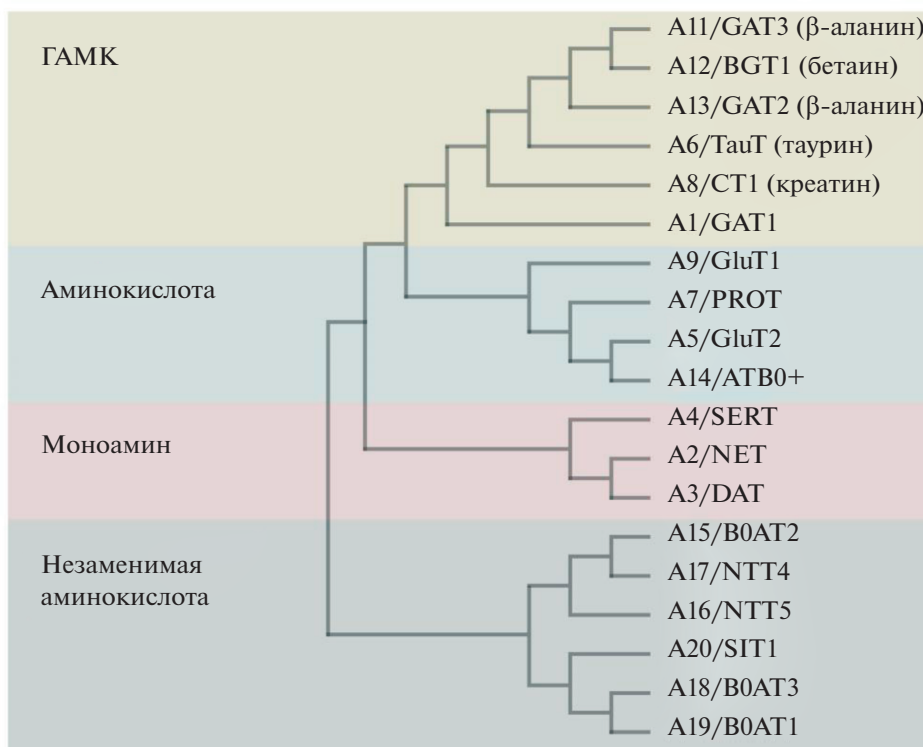


Рис. 3. Молекулярно-филогенетический анализ семейства обратных транспортеров SLC6. Семейство SLC6 делится на четыре группы: переносчики ГАМК (зеленый), аминокислот (голубой), моноаминов (розовый) и незаменимых аминокислот (серый). В скобках указаны вещества, которые также могут транспортироваться переносчиками ГАМК.

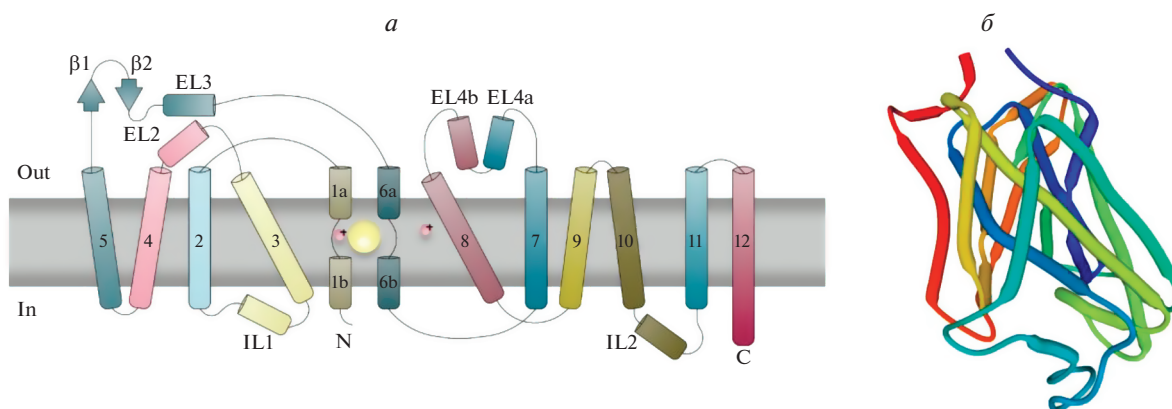


Рис. 4. Строение белка GAT1. (а) Схематичное строение белка GAT1 Aquifex aeolicus LeuTaa. Транспортер состоит из 12 трансмембранных доменов. N- и C-концевые участки белка располагаются в цитоплазме. В структуре GAT1 имеются две внеклеточные β -цепи (серо-зеленые стрелки), четыре внеклеточные (EL2, EL3, EL4a, EL4b) и две внутриклеточные спирали (IL1, IL2). Ионы Na^+ изображены в виде двух розовых сфер. Молекула субстрата (Leu) изображена в виде большой желтой сферы. Модифицировано из [59]. (б) Модель 3D-структуры белка GAT1 на основе транспортера 4xp9.1.A. Рентгеновская структура дофаминового транспортера дрозофилы [66].

кислота (ГАМК) осуществляет функцию главного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе. В префронтальной коре ГАМКергические интернейроны оказывают тормозные влияния на пирамидные нейроны контролируя таким образом входящее возбуждение от афферентных

структур и генерацию потенциалов действия [41, 67]. ГАМКергические интернейроны можно классифицировать по их морфологии, электрофизиологическим свойствам или гистологическим маркерам [68, 69]. Согласно наиболее распространенной классификации выделяют сле-

дующие типы интернейронов по экспрессии характерных маркеров: парвальбуминовые (экспрессирующие Ca^{2+} -связывающий белок парвальбумин, PV) и интернейроны, экспрессирующие ионотропный серотониновый рецептор 5HT_{3a} (5HT_{3aR}) [70]. PV интернейроны (наиболее распространенный тип ГАМКергических интернейронов) могут, в свою очередь, быть разделены на два подтипа: корзинчатые клетки (иннервируют сому и проксимальные дендриты) и клетки-канделябры (образуют синаптические контакты с начальным сегментом аксона) [71, 72].

В ряде работ было показано, что корзинчатые интернейроны участвуют в генерации гамма-колебаний (30–80 Гц), связанных с когнитивными функциями и обработкой информации у разных видов [73–75]. Наличие значительных изменений в гамма-колебаниях было обнаружено при заболеваниях, связанных с когнитивными нарушениями, таких как шизофрения и расстройства аутистического спектра (РАС) [76, 77]. Для того чтобы данные процессы протекали эффективно, уровни торможения и возбуждения должны поддерживаться в определенном соотношении, которое для префронтальной коры составляет примерно 20/80% (возбуждение/торможение) [78, 79]. Баланс между процессами возбуждения и торможения начинает формироваться на начальных этапах развития нервной системы и продолжает активно поддерживаться гомеостатическими механизмами на протяжении всей жизни [80, 81]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что дисбаланс возбуждения и торможения вносит вклад в этиологию и симптоматику целого ряда заболеваний, связанных с нейрональным развитием, включая шизофрению, расстройства аутистического спектра (РАС) и эпилепсию [82].

У больных шизофренией нарушения рабочей памяти связаны с дисфункцией дорсолатеральной префронтальной коры [83]. Для шизофрении характерен дефицит декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD67), фермента, синтезирующего ГАМК [84–86]. Хотя у пациентов большинство ГАМК-интернейронов префронтальной коры экспрессируют нормальный уровень мРНК GAD67, приблизительно 25–35% ГАМК-интернейронов (преимущественно PV-нейроны [87]) не имеют обнаруживаемого уровня этого транскрипта. Однако нарушения только в PV-нейронах не могут полностью объяснить дефицит экспрессии мРНК GAD67 поскольку такие изменения также наблюдались в I, II и V слоях коры, где количество PV-нейронов невелико [88, 89]. Таким образом, эта дисфункция, по крайней мере частично, связана с нарушениями процессов фазового (синаптического) и тонического (внесинаптического) торможения входных сигналов пирамидальных клеток SST-содержащими и CCK-содержащими типами ГАМК-интернейронов [83].

ГАМК-рецепторы. До настоящего времени было описано три типа ГАМК-рецепторов, два из которых, ГАМК_A и ГАМК_C, являются лиганд-зависимыми ионными каналами, а ГАМК_B – метаботропным рецептором, связанным с G-белком [90].

Ионотропные рецепторы состоят из 5 субъединиц. В структуру ГАМК_C-рецепторов входят $\rho 1-3$ субъединицы [91]. Данный тип рецепторов первоначально относили к подтипу ГАМК_A. Их функции связаны со зрительной обработкой информации, регуляцией ритмов сна–бодрствования, восприятием боли, памятью, обучением, гормональной регуляцией и желудочно-кишечной секрецией. Эти рецепторы локализованы в сетчатке, таламусе, гиппокампе, гипофизе и желудочно-кишечном тракте [92]. ГАМК_A-рецепторы представляют большой интерес в контексте развития психических и неврологических заболеваний. Они образуют множество изоформ из различной комбинации 16-ти типов субъединиц ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , и θ) [93, 94]. От субъединичного состава зависят различные свойства ГАМК_A-рецепторов: кинетика активации (влияет на их десенситизацию [95]), локализация (рецепторы ГАМК, содержащие субъединицы $\alpha 1$ и $\gamma 2$, сосредоточены в постсинаптических участках, где они опосредуют фазное торможение [96, 97]), в то время как ГАМК-рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 4$ и δ , в переднем мозге избирательно локализованы в внесинаптических участках [96–98]. Внесинаптические рецепторы обладают высокой чувствительностью к ГАМК и опосредуют тоническое торможение [83]). Активация пресинаптических ГАМК_A-рецепторов подавляет высвобождение нейромедиатора путем ингибирования потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. В свою очередь, постсинаптические ГАМК_A-рецепторы отвечают за генерацию тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) и развитие быстрой гиперполяризации постсинаптической мембраны [99]. Однако, было показано, что длительная активация постсинаптических ГАМК_A-рецепторов способна приводить к развитию длительного деполяризационного постсинаптического потенциала [100]. Субъединичный состав ГАМК_A-рецепторов может иметь значение в патогенезе заболеваний, например, композиция субъединиц ГАМК_A-рецепторов в нейронах может меняться во время эпилептогенеза; эти изменения отражаются в фармакодинамике лекарственных препаратов [101, 102].

Метаботропные ГАМК_B-рецепторы состоят из двух субъединиц (GBR1 и GBR2) [103] и могут располагаться как на пре-, так и на постсинаптической мембране [104, 105]. При взаимодействии ГАМК_B-рецептора с лигандом (ГАМК) запускается каскад реакций, приводящий к открытию

связанных с G-белком калиевых каналов и, как следствие, развитию медленного ТПСР, длящегося сотни миллисекунд [106–108]. В результате развивается длительная гиперполяризация, наступающая после быстрой гиперполяризации, вызванной активацией ионотропных рецепторов [99]. Внесинаптические ГАМК_B-рецепторы способны активироваться постоянно присутствующими в межклеточном пространстве малыми концентрациями ГАМК, а также ГАМК, вышедшей за пределы синаптической щели в результате перелива ГАМК [106]. В результате активации пресинаптических ГАМК_B-рецепторов снижается ГАМК-нейротрансмиссия тормозных интернейронов [105].

Разнообразие форм ГАМКергического торможения. Выделяют разные формы ГАМКергического торможения. В зависимости от того, какой тип нейрона подвергается торможению, различают торможение ГАМКергических интернейронов (приводит к увеличению возбуждения) и торможение возбуждающих нейронов (приводит к снижению возбуждения) [109]. По локализации тормозных синаптических окончаний: торможение, развивающееся в аксо-дендритных синапсах (контроль входных токов, распространяющихся от дендритов к соме), торможение в аксо-соматических контактах и торможение начального сегмента аксона (контроль выходных токов - генерации потенциалов действия) [110]. В контексте патологий, связанных с нарушением обратного захвата ГАМК, подробнее остановимся на классификации торможения по типу синаптической передачи. Фазное торможение опосредуется воздействием высокой концентрации ГАМК на постсинаптические ГАМК-рецепторы в результате дискретного выброса нейромедиатора из пресинаптического окончания. Однако в межклеточном пространстве постоянно присутствует небольшое количество ГАМК, которое поступает туда в результате выхода нейротрансмиттера за пределы синаптической щели, а также в результате обратного функционирования ГАМК-транспортеров [111–113]. Малые концентрации ГАМК воздействуют на внесинаптические ГАМК-рецепторы, активация которых вызывает тоническое торможение [114, 115]. Данный вид торможения поддерживает определенное значение потенциала мембраны и модулирует возбудимость клетки путем снижения порога генерации потенциалов действия [114]. В ряде работ было показано, что длительная стимуляция внесинаптических ГАМК-рецепторов способна приводить к изменению их работы и развитию деполяризации в результате их активации (а не гиперполяризации) [116–118], что теоретически может происходить при нарушении обратного захвата ГАМК.

У мышцей с дефицитом GAT1 усиливается тоническое торможение и удлиняется время затухания фазного торможения, опосредованного постсинаптическими ГАМК-рецепторами, тогда как частота, амплитуда и кинетика ГАМК-индуцированных постсинаптических токов не изменяются [55, 119]. Однако в других работах на GAT1-дефицитных мышцах показано снижение частоты ТПСР, что может быть связано с увеличением экспрессии ферментов (GAD65/67), участвующих в синтезе ГАМК в пресинаптических терминалях тормозных нейронов [120, 121].

В совокупности эти результаты свидетельствуют о многочисленных молекулярных и клеточных функциях GAT1. Нарушение работы ГАМК-транспортера обуславливает сложный патогенез заболеваний у пациентов с мутациями в гене *SLC6A1*.

ГАМК и нейрогенез. Дифференцировка, миграция и интеграция нейронов регулируются рядом молекулярных процессов.

ГАМК является нейротрофическим фактором [122]. В эмбриональном периоде ГАМК является возбуждающим нейромедиатором [123, 124]. Тоническое возбуждение, опосредованное активацией ГАМК-рецепторов, стимулирует и направляет миграцию проекционных нейронов [122]. Стимуляция ГАМК_B и ГАМК_C-рецепторов способствует миграции нейронов через кортикальную пластинку [125], тогда как активация ГАМК_A-рецепторов данный процесс прекращает [126].

Нарушение ГАМК-сигнализации на ранних стадиях развития изменяет клеточную миграцию и архитектуру коры [127–132].

Кроме того, ГАМК участвует в нейрогенезе и во взрослом возрасте. Хотя остальные нейромедиаторы также регулируют различные процессы созревания нейронов из нейрональных стволовых клеток, среди них ГАМК является наиболее важным. Так, развитие и функции клеток-зерен во взрослом мозге контролируются ГАМКергической системой [133].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и другие нейротрофины способствуют миграции клеток, синаптогенезу, росту дендритов и поддержанию функционирования синапсов на протяжении всей жизни [125, 134–136]. Изменение уровня BDNF в развивающемся мозге может нарушить миграцию ГАМКергических интернейронов [137–139]. Кроме того функции BDNF остаются критическими и на более поздних этапах развития мозга (в подростковом возрасте), когда синаптические контакты укрепляются или подвергаются прунингу [140, 141]. В данный период предрасположенность к развитию психических заболеваний является наиболее высокой [142].

Фактор роста BDNF, рецепторы к которому присутствуют в различных типах ГАМК-интер-

нейронов, синтезируется и секретируется пирамидальными нейронами [143]. ГАМК регулирует активность BDNF путем переключения активации на ингибирование гена BDNF во время изменения ГАМК-сигнализации с возбуждающей на тормозную [144]. В процессе развития ГАМК-индуцированная мембранная деполяризация приводит к открытию кальциевых каналов L-типа и высвобождению BDNF, что, в свою очередь, способствует дифференцировке нейронов [145]. Увеличение экспрессии хлорид-калиевого котранспортера 2-го типа (KCC2) примерно во время рождения изменяет градиент ионов хлора, и результат активации ГАМК рецепторов с деполяризующего на гиперполяризующий [146, 147]. По мере развития гиперполяризации [148] кальциевые каналы L-типа перестают активироваться и индуцировать синтез и высвобождение BDNF [144].

Таким образом, BDNF и ГАМК тесно взаимодействуют, и нарушения обратного захвата ГАМК могут привести к снижению нейротрофических процессов как на начальных этапах развития, так и в зрелом мозге и, следовательно, к развитию ряда неврологических заболеваний.

ГЕНЕТИКА *SLC6A1* И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мутации в белок-кодирующих генах являются существенным генетическим фактором риска развития психических и психоневрологических заболеваний. Рассмотрим некоторые фенотипические проявления мутаций в гене *SLC6A1*.

Эпилепсия. Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся наличием судорожных приступов [149]. Мутации в гене *SLC6A1* изначально были найдены у пациентов с миоклоническими-атоническими судорогами [10]. Однако спектр фенотипических проявлений мутаций в этом гене оказался шире. В работе Johannesen et al. были проанализированы 34 случая (24 пробанда, 6 членов их семей и клинические данные от 4 ранее описанных испытуемых) с мутациями в гене *SLC6A1* [8]. В 31 из 34 случаев у испытуемых диагностирована эпилепсия, представленная в следующих формах: абсансы, атипичные абсансы, атонические судороги и миоклонические или миоклонические-атонические судороги, реже (5/31) – генерализованные тонико-клонические судороги. Важно отметить, что общим для всех пациентов стало наличие в разной степени выраженной умственной отсталости (от легкой до средней) с нарушением речевой функции. Притом, у 3 из 34 испытуемых, даже в отсутствие эпилепсии, наблюдалась умственная отсталость в легкой форме. Также, у половины пациентов имелись поведенческие расстройства (гиперак-

тивность, агрессивное поведение, синдром дефицита внимания и аутизм в различных комбинациях). Подобные проявления наблюдались ранее на животных моделях: у мышей с мутациями в *slc6a1* [150].

Как обсуждалось ранее, дисфункция GAT1 может влиять на динамику процессов возбуждения и торможения через множество механизмов. Нарушения процессов обратного захвата, приводят к повышению концентрации ГАМК как в синаптической щели, так и вне синапса [119]. Это может привести к гиперстимуляции внесинаптических ГАМК_A и ГАМК_B-рецепторов, которые отвечают за развитие тонического торможения [151]. В работе Соре и др. было показано усиление ГАМК_A-опосредованного тонического торможения в таламо-кортикальных нейронах у мышей с нокаутом GAT1, приводящее к гиперполяризации таламо-кортикальных нейронов и нарушению генерации потенциалов действия [151]. Кроме того, длительная активация ГАМК_B-рецепторов, индуцирующая открытие потенциал-зависимых Ca²⁺ каналов T-типа, способна вызвать циркулирующее возбуждение в таламо-кортикальной системе через генерацию последовательных потенциалов действия [152, 153]. Предыдущие исследования показали, что активация ГАМК_B-рецепторов вызывает судороги у мышей и крыс и что предварительное введение антагониста ГАМК_B-рецепторов может уменьшить их продолжительность или привести к их отсутствию [154, 155]. Снижение функции GAT1 может также привести к снижению концентрации ГАМК в синаптических терминалях, и, следовательно, к нарушению высвобождения ГАМК и нарушению фазного торможения. Кроме того, фазное торможение, опосредованное ГАМК_A-рецепторами, может быть нарушено вследствие изменения их субъединичного состава [156]. Результаты *in vivo* исследований на нокаутированных по GAT1 мышцах показали значительное увеличение тонического торможения в гиппокампе, при неизменной или сниженной амплитуде ТПСР на постсинаптических мембранах [119, 157]. Таким образом, снижение функции GAT1 может привести к развитию эпилепсии как через чрезмерную активацию внесинаптических ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов, так и через снижение синаптической ГАМК_A-опосредованной сигнализации [158].

GAT1 является одной из основных мишеней для лечения эпилепсии [26]. Например, препарат тиагабин (селективный ингибитор GAT1) широко используется при фокальной эпилепсии [26]. Встает закономерный вопрос: если мутации в гене *SLC6A1* и нарушение функционирования белка GAT1 могут являться одной из причин эпилепсии, почему для лечения эпилепсии используют ингибиторы GAT1? Объяснение этому может быть в том, что мутации в GAT1, которые приво-

дят к эпилепсии, не обязательно проявляются в снижении его концентрации, а также тем, что на GAT1 нокаутных моделях нет части проявлений эпилепсии (например, нет судорог).

Таким образом, крайне важно выяснить, как мутации в гене *SLC6A1* влияют на ГАМКергическую сигнализацию и развитие мозга, а также последствия терапии ингибиторами GAT1.

Расстройства аутистического спектра. Аутизм или, шире, расстройства аутистического спектра (РАС) – генетически обусловленные заболевания, характеризующиеся нарушением нервно-психического развития, манифестирующие, как правило, в детском возрасте. Генетическая архитектура РАС включает редкие вариации в сотнях генов (возникшие *de novo* или унаследованные от родителей) и полиморфизмы в тысячах локусов. Генетические исследования как редкой, так и распространенной изменчивости, связанной с РАС, показывают, что в основном мутации, вовлеченные в развитие аутизма, влияют на начальные этапы развития мозга, в том числе на процессы дифференцировки клеток коры больших полушарий [159–161]. Нарушения в работе ГАМКергической системы связаны с РАС, что хорошо видно в физиологических исследованиях и в исследованиях на животных моделях аутизма [162]. Часто гены, мутации в которых связаны с развитием РАС и эпилепсии, играют роль в функционировании ГАМКергической системы [163, 164]. Важно отметить, что РАС и эпилепсия нередко сопутствуют друг другу, что свидетельствует об общности патогенеза данных заболеваний [165]. Имеется ряд исследований, в которых изучались мутации в гене *SLC6A1* в контексте развития аутизма [8, 9, 166–168]. Дисбаланс процессов возбуждения и торможения, одной из причин которого является нарушение функции переносчика GAT1, также является одной из гипотез развития РАС [169]; [15, 82]. Кроме того, ГАМК является нейротрофическим фактором и играет важную роль в пролиферации нейронных стволовых клеток на ранних этапах развития мозга [6, 7]. Нарушение этого процесса может являться одной из причин развития РАС.

Умственная отсталость. Умственная отсталость (УО) – заболевание, характеризующееся задержкой умственного развития, при котором наблюдается нарушение познавательных способностей, речи и моторики, что приводит к потере социальной дееспособности [170]. У большинства пациентов с мутациями в гене *SLC6A1* наблюдается развитие умственной отсталости, которая может развиваться как сама по себе, так и на фоне другого психического или физического нарушения [8]. В более ранних работах упоминалось о том, что одним из самых характерных проявлений мутации в *SLC6A1* является предшествующая эпилеп-

сии умственная отсталость в легкой или умеренной форме, как правило с нарушениями речи [10]. В исследовании Gong и др. проводились поведенческие тесты на нокаутированных по гену *SLC6A1* мышках [5]. В результате была обнаружена взаимосвязь между изменением ГАМКергической регуляции в гиппокампе и нарушениями процессов обучения, запоминания и синаптической пластичности. Кроме того, поскольку ГАМК играет ключевую роль в процессах эмбрионального развития нервной ткани [7], нарушение этого процесса из-за дисфункции белка GAT1 также может являться одной из причин умственной отсталости.

Шизофрения. Шизофрения – это полигенное полиморфное психическое расстройство, характеризующееся утратой целостности психических процессов [171]. Под диагнозом “шизофрения” объединен ряд отдельных синдромов, отличающихся генетическим бэкграундом и выраженностью позитивных, негативных и когнитивных симптомов [169, 171]. На данный момент наиболее успешным подходом к лечению шизофрении является медикаментозная терапия антипсихотиками, которая не всегда дает желаемый эффект в связи с клинической гетерогенностью заболевания. Когнитивные симптомы (снижение концентрации, ухудшение кратковременной памяти, нарушение ассоциативных связей, отсутствие цельного и последовательного мышления) плохо поддаются лечению антипсихотическими препаратами [172–174]. Они возникают при всех формах шизофрении и обнаруживаются до появления позитивных (галлюцинации, бред, неорганизованная речь и поведение) и негативных (эмоциональное обеднение, социальная аутизация, угасание желаний, ангедония, скудность речи) симптомов [175].

Вероятно, клиническая гетерогенность данного заболевания обусловлена генетической гетерогенностью. Генетическая архитектура шизофрении чрезвычайно сложна [176, 177]. Большую роль в развитии данного заболевания играет наследственная предрасположенность. Она может быть обусловлена определенным набором однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP), обнаруживаемых методом полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) и отражающим уровень полигенного риска (polygenic risk score, PRS) развития заболевания [98, 178–185]. Наследственная предрасположенность может также быть обусловлена наличием редких мутаций, унаследованных от родителей и выявляемых различными методами секвенирования [16, 186–188]. Особый интерес представляют мутации *de novo*, поскольку их наличие в генах, ассоциированных с развитием шизофрении, может быть обнаружено у пациентов с низкой наследственной предрасположенностью, вычисляемой по показателям полигенного риска [16, 189]. В недавнем исследовании

Rees и др. были проанализированы данные экзомного секвенирования для поиска мутаций *de novo* в 613 тройках (больные шизофренией пациенты и их родители) и объединены с уже опубликованными данными (в общей сложности 3444 тройки). Это исследование дает дополнительные доказательства того, что определенные классы мутаций *de novo* (в том числе в гене *SLC6A1*) могут быть причиной повышенного риска развития шизофрении. В результате объединения данных экзомного секвенирования и GWAS было показано, что носители мутаций *de novo*, ассоциированных с развитием шизофрении, имеют меньший полигенный риск развития заболевания, чем пациенты, не являющиеся носителями. Эти статистически независимые результаты доказывают возможность развития заболевания при отсутствии наследственной предрасположенности [16]. Кроме того, связь *de novo* мутаций в гене *SLC6A1* с развитием шизофрении была независимо обнаружена в исследовании Schizophrenia exome meta-analysis consortium (SCHEMA) [190].

Как обсуждалось ранее, мутации в гене *SLC6A1* способны приводить к дисфункции белка GAT1 и, следовательно, к нарушению регуляции количества ГАМК в синаптической щели [8]. Избыток медиатора, воздействующего на ГАМК_A-рецепторы, может привести к гиперполяризации мембраны постсинаптического нейрона и его рефрактерности [157]. В свою очередь активация избытком ГАМК ГАМК_B-рецепторов опосредуется открытием медленных вольтаж-зависимых кальциевых каналов Т-типа, и, соответственно, циклическими возбуждениями в таламо-кортикальной системе [191]. Таламо-кортикальная система участвует в регуляции когнитивных процессов и кратковременной памяти [192]. Кроме того, поскольку префронтальная кора посылает прямые и косвенные возбуждающие проекции на дофаминергические нейроны среднего мозга, нарушение ГАМКергической регуляции в префронтальной коре может привести к гипердофаминергии и, в свою очередь, к развитию психоза [174].

В работе [175] был проведен систематический анализ экспрессии связанных с ГАМК транскриптомов префронтальной коры больных шизофренией и контрольной группы. У субъектов с шизофренией наблюдался дефицит экспрессии GAT1 в PV нейронах, иннервирующих начальные сегменты аксонов пирамидальных нейронов. Наряду с этим, на постсинаптических мембранах начальных сегментов аксонов пирамидальных клеток в ГАМК_A-рецепторах было зафиксировано увеличение количества субъединицы $\alpha 2$, в то время как увеличения количества самих рецепторов выявлено не было. Данные результаты свидетельствуют об изменении субъединичного состава

ГАМК_A-рецепторов при увеличении количества нейромедиатора в синаптической щели. В норме субъединица $\alpha 2$ входит только в состав ГАМК_A-рецепторов, располагающихся в сомато-дендритных синаптических контактах [193]. ГАМК-опосредованная регуляция дендритной области пирамидальных нейронов важна для фильтрации входных возбуждающих токов из различных областей коры и подкорки, в то время как ГАМК-регуляция в перисоматической области (начальный сегмент аксона и тело клетки) критически важна для контроля генерации потенциалов действия во времени и синхронизации пирамидальных нейронов [68, 194]. Изменение субъединичного состава может быть причиной нарушений фильтрации выходных сигналов [156]. Также в данном исследовании были обнаружены изменения в ГАМК-нейротрансмиссии, опосредованной нарушениями в работе SST-содержащих и ССК-содержащих корзинчатых ГАМК-интернейронов, которые образуют синаптические окончания преимущественно с дистальными дендритами и телами пирамидальных нейронов соответственно. В данных областях также было выявлено изменение субъединичного состава ГАМК_A-рецепторов (снижение количества субъединиц $\alpha 1$ и $\gamma 2$, присутствующих в постсинаптических рецепторах, опосредующих фазное торможение, и субъединиц $\alpha 4$ и δ , присутствующие во внесинаптических рецепторах, опосредующих тоническое торможение), и как следствие, изменение фазного и тонического торможения в дендритах пирамидальных нейронов.

Таким образом, в данной работе у пациентов с шизофренией были обнаружены изменения ГАМК-регуляции как входных, так и выходных участков пирамидальных нейронов префронтальной коры, что подтверждает результаты *in vivo* исследований, показавших, что в развитие когнитивной симптоматики при шизофрении вовлечены нарушения ГАМКергической сигнализации в ПФК [195] и дисбаланс процессов возбуждения и торможения [196]. Данные изменения влияют на обработку информации в префронтальной коре и, таким образом, вносят вклад в нарушение когнитивных функций у больных шизофренией [169].

В работе [157] у мышей с нокаутом GAT1 наблюдались многочисленные аномалии поведения, связанные с позитивными, негативными и когнитивными симптомами. Дефицит GAT1 не изменял уровень дофамина в стриатуме, но значительно усиливал тоническое торможение в префронтальной коре.

У пациентов с шизофренией наблюдаются значительные изменения в гамма-колебаниях, связанных с когнитивными функциями и обработкой информации, что коррелирует с уровнем

функциональных нарушений в рабочей памяти [197].

Поскольку на ранних этапах развития мозга ГАМК является возбуждающим нейромедиатором и наряду с BDNF участвует в процессах нейрогенеза [122], дисфункция GAT1 и нарушение регуляции внесинаптической концентрации ГАМК также могут быть причинами когнитивных нарушений при шизофрении.

Таким образом, нарушение обратного захвата ГАМК способно приводить к различным нарушениям (изменения субъединичного состава ГАМК_A-рецепторов, нарушения процессов фазового и тонического торможения, нейрогенеза), которые в совокупности способны приводить к развитию таких заболеваний, как эпилепсия, PAC, УО и шизофрения.

Перспективы лечения психоневрологических заболеваний, связанных с мутациями *SLC6A1*, при помощи систем редактирования генома. Поскольку мы предполагаем что мутации *de novo* в гене *SLC6A1* напрямую связаны с целым спектром психоневрологических нарушений, встает вопрос — может ли человечество на данной стадии своего развития предложить методы коррекции данных патологий, причем желательно устраняя источник проблемы, а не применяя симптоматическое лечение?

Одним из подходов является генная терапия при помощи доставки в нейроны головного мозга целой “правильной” копии гена *SLC6A1*, что позволило бы вернуть утраченные функции белка-транспортера GAT1. В настоящий момент широкое распространение получил ряд технологий по доставке генов в целевые клетки при помощи в т.ч. AAV-векторов на основе адено-ассоциированных вирусов [198]. С применением данного метода был разработан ряд лекарственных средств для лечения спинально-мышечной атрофии [199], мукополисахаридоза [200], болезни Паркинсона [201] и т.д. AAV-векторы зарекомендовали себя как эффективное средство доставки, при этом достаточно безопасное в плане иммуногенности и онкогенности [202]. Значимым преимуществом AAV-векторов является то, что ДНК вектора не встраивается в геном клетки и персистирует в виде эписом, что позволяет обойти риск инсерционного мутагенеза, как, например, при использовании векторов на основе ленти- и ретро-вирусов. Однако есть вероятность, что данный подход будет неэффективен в терапии заболеваний связанных с мутациями в *SLC6A1*. Во-первых, большинство описанных мутаций в *SLC6A1* существуют в гетерозиготном варианте [9]. То есть, в генотипе носителей изначально имеется немутантная аллель гена, что может обуславливать отсутствие недостатка в его экспрессии. Но несмотря на это, у больных все равно наблюдается развитие характерной симптоматики.

Во-вторых, большинство описанных высокопентрантных мутаций в *SLC6A1* не являются нокаутующими, поэтому не ясно, по какому механизму мутантный белок GAT1 нарушает работу нервной системы, и соответственно нет понимания, чем может помочь доставка здоровой копии гена в данных случаях.

Второй подход основан на использовании современных методов редактирования генома, в т.ч. методов на основе системы CRISPR/Cas9. За последние 8 лет с момента первых публикаций применения на клетках млекопитающих данная система активно развивалась получила широкое распространение [203] и международное признание в виде Нобелевской премии по химии в 2020 году. В настоящий момент несколько десятков генотерапевтических препаратов на основе CRISPR/Cas9 системы проходят клинические испытания [204]. Теоретически, с помощью данного метода можно вернуть последовательность дефектного гена *SLC6A1* к природному дикому типу, что с большой вероятностью должно нормализовать работу нервной системы. Само доказательство принципа работы системы CRISPR/Cas9 в нейронах головного мозга было подтверждено несколькими исследованиями [205, 206]. Однако существует несколько проблем, которые ставят под сомнение использование CRISPR/Cas9, равно как и более ранних систем, таких как ZFN или TALEN. Во-первых, низкая эффективность точечного направленного редактирования последовательности ДНК в клетках. Основное действие белка Cas9 — это двухцепочечный разрыв ДНК в необходимом месте гена. Данная система может быть эффективно использована для нокаута генов в клетках, поскольку после подобного разрыва системы репарации ДНК типа NHEJ (non-homology-end-repair) в клетках часто ошибаются и вносят короткие делеции или инсерции, приводящие к сдвигу рамки считывания кодирующей последовательности белка (если геновая РНК системы CRISPR/Cas9 написана на белок-кодирующую часть гена) [207]. Но для направленного изменения последовательности мутантного гена *SLC6A1* необходима система репарации по типу HDR (homology-direct-repair) и одновременно доставка в клетки ДНК-донора — одноцепочечной или двухцепочечной последовательности ДНК, которая послужит матрицей для синтеза “правильной” последовательности гена. Однако в клетках млекопитающих данные системы репарации конкурируют, и эффективность HDR значительно проигрывает по эффективности NHEJ, составляя порядка нескольких единиц процентов [208]. На данный момент актуальной является разработка новых подходов по исправлению точечных мутаций без HDR-рекомбинаций, таких как Prime Editing [209]. Данная система предполагает использование химерной геновой РНК (pegRNA), содержащей на

3' конце последовательность для “правильной” записи редактируемого участка, и химерного мутантного белка (PE) - nCas9 (никаза, удален один каталитический центр расщепления ДНК) с вирусной обратной транскриптазой, которая синтезирует новую “правильную” цепь ДНК прямо на месте, используя предлагаемую РНК-матрицу. Эффективность данного комплекса может достигать 30–70% в зависимости от редактируемого участка генома. Однако для использования данной системы возникают сложности с ее доставкой, поскольку в клетки необходимо одновременно доставлять как минимум два компонента (pegRNA и PE). Доставка большого количества копий либо плазмидной ДНК либо вирусных векторов в головной мозг по-прежнему является нетривиальной задачей, требующей тонких стереотаксических инъекций, для равномерного распределения частиц по достаточно большому объему. После физической доставки векторов кодирующих элементы системы в мозг, необходимо также обеспечить эффективное прохождение векторов через клеточную мембрану, что также является значимым барьером. Так, например, эффективность трансфекции в идеальных условиях чашки Петри, плазмидными векторами с элементами системы CRISPR/Cas9, составляет обычно 10–15% (неопубликованные данные авторов обзора), то есть подавляющее большинство клеток не принимает плазмиды. Проблемой служит размер генетических кассет, поскольку один только ген Cas9 занимает порядка 4,2 т.п.н., а вместе с сопутствующими элементами (ревертаза, промотор, WPRE-сигнал), размеры кассеты Prime Editor – целых 7,2 т.п.н. К сожалению этот факт также служит барьером для доставки Prime Editor в клетки при помощи AAV-векторов, максимальный размер кассет для которых составляет порядка 4.2–4.5 т.п.н [210]. Ну и конечно, традиционной проблемой всех методов с использованием систем редактирования генома является их нецелевая активность (т.н. “off-target” эффекты). Разные исследователи по-разному оценивают опасность применения CRISPR/Cas9 систем в плане внесения нежелательных мутаций [211], однако случаи нахождения подобных off-target мутаций являются научным фактом, и с этим неизбежно придется столкнуться при доказательстве безопасности разрабатываемого метода лечения при помощи геномного редактирования.

Таким образом, можно констатировать то, что на пути разработки методов лечения мутаций *SLC6A1* при помощи методов редактирования генома в настоящий момент находится множество препятствий, что не позволяет нам надеяться на легкое решение данной проблемы в обозримом будущем. Однако стоит заметить, что вышеуказанные проблемы носят в основном технологический характер, и вполне возможно, что открытие

новых эффективных способов доставки и новых эффективных и малоразмерных геномных редакторов помогут сдвинуть процесс с мертвой точки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психические и неврологические полигенные заболевания отличаются сложностью генетической архитектуры. На данный момент ни для одного полигенного психического заболевания нет полноценного генетического портрета. Однако появляется все больше работ, посвященных анализу данных GWAS [98, 212], результатов секвенирования [213, 214] и подходам к их обработке биоинформатическими методами [89, 215]. Расширяются выборки, выявляются новые локусы и гены-кандидаты. Все это приближает к созданию “генетических портфолио” для полигенных заболеваний.

De novo мутации в гене *SLC6A1* вызывают дисфункцию ГАМК-транспортера (GAT1), что приводит к нарушению ГАМК-регуляции и значительно повышает риск развития эпилепсии и ряда психических заболеваний, в том числе шизофрении. Изучение мутаций в гене *SLC6A1* также важно для составления генетических карт данных заболеваний. Своевременное обнаружение таких мутаций с помощью секвенирования нового поколения и разработка подходов для их исправления могут стать первым шагом к персонализированной терапии полигенных заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа Е.С. Букиной, Н.В. Кондратьева и В.Е. Голмбет выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00124.

Работа А.С. Артюхова выполнена при поддержке гранта Сколтеха по системной биологии.

Работа Е.С. Букиной и Э.Б. Дашинимаева выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования для Центра высокоточного геномного редактирования и генетических технологий для биомедицины № 075-15-2019-1789.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sodium- and chloride-dependent GABA transporter 1 [Electronic resource]. URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/P30531> (accessed: 11.05.2021).
2. Dalby N.O. // *Neuropharmacology*. 2000. V. 39. № 12. P. 2399–2407.
3. Semyanov A., Walker M.C., Kullmann D.M. // *Nat. Neurosci*. 2003. V. 6. № 5. P. 484–490.

4. Keros S., Hablitz J.J. // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. № 3. P. 2073–2085.
5. Gong N. et al. // J. Neurosci. 2009. V. 29. № 50. P. 15836–15845.
6. Andäng M. et al. // Nature. 2008. V. 451. № 7177. P. 460–464.
7. Ben-Ari Y. // Nat. Rev. Neurosci. 2002. V. 3. № 9. P. 728–739.
8. Johannesen K.M. et al. // Epilepsia. 2018. V. 59. № 2. P. 389–402.
9. Goodspeed K. et al. // Brain Commun. 2020. V. 2. № 2. P. fcaa170.
10. Carvill G.L. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2015. V. 96. № 5. P. 808–815.
11. Feng Y.-C.A. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2019. V. 105. № 2. P. 267–282.
12. Sanders S.J. et al. // Neuron. 2015. V. 87. № 6. P. 1215–1233.
13. Satterstrom F.K. et al. // Cell. 2020. V. 180. № 3. P. 568–584. e23.
14. Bolton P.F. et al. // Br. J. Psychiatry. 2011. V. 198. № 4. P. 289–294.
15. Nelson S.B., Valakh V. // Neuron. 2015. V. 87. № 4. P. 684–698.
16. Rees E. et al. // Nat. Neurosci. 2020. V. 23. № 2. P. 179–184.
17. Volk D.W. et al. // Am. J. Psychiatry. 2001. V. 158. № 2. P. 256–265.
18. Hashimoto T. et al. // Am. J. Psychiatry. 2008. V. 165. № 4. P. 479–489.
19. Bullock W.M. et al. // Am. J. Psychiatry. 2008. V. 165. № 12. P. 1594–1603.
20. Hysi P.G. et al. // Nat. Genet. 2020. V. 52. № 4. P. 401–407.
21. Lawrenson K. et al. // Gynecol. Oncol. 2019. V. 153. № 2. P. 343–355.
22. Adkins D.E. et al. // Twin Res. Hum. Genet. 2015. V. 18. № 4. P. 335–347.
23. Thoeringer C.K. et al. // J. Neural Transm. 2009. V. 116. № 6. P. 649–657.
24. Lasky-Su J. et al. // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. Wiley, 2008. V. 147B. № 8. P. 1345–1354.
25. Demontis D. et al. // Nat. Genet. 2019. V. 51. № 1. P. 63–75.
26. Mattison K.A. et al. // Epilepsia. 2018. V. 59. № 9. P. e135–e141.
27. Yuan F.-F. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017. V. 77. P. 202–208.
28. Minelli A. et al. // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 19. P. 6255–6264.
29. Melone M., Ciappelloni S., Conti F. // Brain Struct. Funct. 2015. V. 220. № 2. P. 885–897.
30. Fattorini G., Melone M., Sánchez-Gómez M.V. // Glia. Wiley Online Library, 2017.
31. Fattorini G. et al. // Glia. 2020. V. 68. № 3. P. 646–655.
32. Uhlén M. et al. // Science. 2015. V. 347. № 6220. P. 1260419.
33. Zhang J. et al. // Syst. Biol. Reprod. Med. 2009. V. 55. № 5–6. P. 175–180.
34. Kanner B.I. // Biochemistry. 1978. V. 17. № 7. P. 1207–1211.
35. Radian R., Kanner B.I. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 21. P. 11859–11865.
36. Guastella J. et al. // Science. 1990. V. 249. № 4974. P. 1303–1306.
37. Zafar S., Jabeen I. // Front Chem. 2018. V. 6. P. 397.
38. Risso S., DeFelice L.J., Blakely R.D. // J. Physiol. 1996. V. 490 (Pt 3). P. 691–702.
39. Cammack J.N., Schwartz E.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1996. V. 93, № 2. P. 723–727.
40. Stark E. et al. // Neuron. 2013. V. 80. № 5. P. 1263–1276.
41. Pouille F., Scanziani M. // Science. 2001. V. 293. № 5532. P. 1159–1163.
42. Hájos N. et al. // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 41. P. 9127–9137.
43. Akam T., Kullmann D.M. // Neuron. 2010. V. 67. № 2. P. 308–320.
44. Brown D.A. // Neuropharmacology. 2018. V. 136. Pt A. P. 3–9.
45. Borden L.A. // Neurochem. Int. 1996. V. 29. № 4. P. 335–356.
46. Iversen L.L., Kelly J.S. // Biochem. Pharmacol. 1975. V. 24. № 9. P. 933–938.
47. Dingleline R., Korn S.J. // J. Physiol. 1985. V. 366. P. 387–409.
48. Isaacson J.S., Solís J.M., Nicoll R.A. // Neuron. 1993. V. 10. № 2. P. 165–175.
49. Overstreet L.S., Westbrook G.L. // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 7. P. 2618–2626.
50. Liu G.-X. et al. // J. Neurosci. Res. 2007. V. 85. № 3. P. 649–655.
51. Liu G.-X. et al. // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. № 7. P. 1531–1539.
52. Xu Y.F. et al. // J. Neurosci. Res. 2008. V. 86. № 2. P. 465–470.
53. Cai Y.-Q. et al. // J. Neurosci. Res. 2006. V. 84. № 2. P. 255–267.
54. Chiu C.-S. et al. // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 23. P. 10251–10266.
55. Chiu C.-S. et al. // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 12. P. 3234–3245.
56. Quandt G., Höfner G., Wanner K.T. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. № 11. P. 3363–3378.
57. Kristensen A.S. et al. // Pharmacol. Rev. 2011. V. 63. № 3. P. 585–640.
58. Zhou Y., Danbolt N.C. // Front. Endocrinol. 2013. V. 4. P. 165.
59. Scimemi A. // Front. Cell. Neurosci. 2014. V. 8. P. 161.
60. Kavanaugh M.P. et al. // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. № 31. P. 22007–22009.
61. Ikegaki N. et al. // Brain Res. Mol. Brain Res. 1994. V. 26. № 1–2. P. 47–54.
62. Conti F., Minelli A., Melone M. // Brain Res. Brain Res. Rev. 2004. V. 45. № 3. P. 196–212.

63. Zhou Y. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. V. 302. № 3. P. F316–F328.
64. GeneCards Human Gene Database. SLC6A1 Gene - GeneCards [Electronic resource]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?id=P30531> (accessed: 12.05.2021).
65. Braestrup C. et al. // *J. Neurochem.* 1990. V. 54. № 2. P. 639–647.
66. P30531 [Electronic resource]. URL: <https://swiss-model.expasy.org/repository/uniprot/P30531?csm=094DB39C1D3B75D2> (accessed: 15.11.2020).
67. Dichter M.A., Ayala G.F. // *Science.* 1987. V. 237. № 4811. P. 157–164.
68. Markram H. et al. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. № 10. P. 793–807.
69. Markram H. et al. // *Cell.* 2015. V. 163. № 2. P. 456–492.
70. Rudy B. et al. // *Dev. Neurobiol.* 2011. V. 71. № 1. P. 45–61.
71. Petilla Interneuron Nomenclature Group et al. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. № 7. P. 557–568.
72. Kawaguchi Y., Kubota Y. // *Cereb. Cortex.* 1997. V. 7. № 6. P. 476–486.
73. Buzsáki G., Draguhn A. // *Science.* 2004. V. 304. № 5679. P. 1926–1929.
74. Gaetz W. et al. // *Neuroimage.* 2011. V. 55. № 2. P. 616–621.
75. Lundqvist M. et al. // *Neuron.* 2016. V. 90. № 1. P. 152–164.
76. Rojas D.C., Wilson L.B. // *Biomark. Med.* 2014. V. 8. № 3. P. 353–368.
77. McNally J.M., McCarley R.W. // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2016. V. 29. № 3. P. 202–210.
78. Le Roux N. et al. // *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 27. № 12. P. 3244–3256.
79. den Boon F.S. et al. // *Pflugers Arch.* 2015. V. 467. № 7. P. 1551–1564.
80. Gao R., Penzes P. // *Curr. Mol. Med.* 2015. V. 15. № 2. P. 146–167.
81. Turrigiano G.G., Nelson S.B. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. № 2. P. 97–107.
82. Kang E. et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 28. № 6. P. 1419–1428.e3.
83. Arslan A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 1.
84. Akbarian S. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. V. 52. № 4. P. 258–266.
85. Volk D.W. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000. V. 57. № 3. P. 237–245.
86. Guidotti A. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000. V. 57. № 11. P. 1061–1069.
87. Hashimoto T. et al. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 15. P. 6315–6326.
88. Williams H.J. et al. // *Am. J. Psychiatry.* 2005. V. 162. № 9. P. 1736–1738.
89. Arslan A. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* Elsevier Inc., 2018. V. 80. P. 155–165.
90. Bormann J. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2000. V. 21. № 1. P. 16–19.
91. Zhang D. et al. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2001. V. 22. № 3. P. 121–132.
92. Chebib M. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004. V. 31. № 11. P. 800–804.
93. Mehta A.K., Ticku M.K. // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999. V. 29. № 2–3. P. 196–217.
94. Costa E. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. V. 38. P. 321–350.
95. Bianchi M.T., Haas K.F., Macdonald R.L. // *J. Neurosci.* 2001. V. 21 № 4. P. 1127–1136.
96. Lee Y.H., Kim J.-H., Song G.G. // *Gene.* 2013. V. 525. № 1. P. 107–115.
97. Lencz T. et al. // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 2739.
98. Ripke S. et al. // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. № 10. P. 1150–1159.
99. Bettler B., Tiao J.Y.-H. // *Pharmacol. Ther.* 2006. V. 110, № 3. P. 533–543.
100. Jackson M.F., Esplin B., Capek R. // *Epilepsy Res.* 1999. V. 37. № 1. P. 25–36.
101. Brooks-Kayal A.R. et al. // *Nat. Med.* 1998. V. 4. № 10. P. 1166–1172.
102. Bethmann K. et al. // *Neurobiol. Dis.* 2008. V. 31. № 2. P. 169–187.
103. Jones K.A. et al. // *Nature.* 1998. V. 396. № 6712. P. 674–679.
104. Couve A., Moss S.J., Pangalos M.N. // *Mol. Cell. Neurosci.* 2000. V. 16. № 4. P. 296–312.
105. Mott D.D., Lewis D.V. // *Int. Rev. Neurobiol.* 1994. V. 36. P. 97–223.
106. Scanziani M. // *Neuron.* 2000. V. 25. № 3. P. 673–681.
107. Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. // *Prog. Neurobiol.* 1995. V. 46. № 4. P. 423–462.
108. Andrade R., Malenka R.C., Nicoll R.A. // *Science.* 1986. V. 234. № 4781. P. 1261–1265.
109. Freund T.F., Buzsáki G. // *Hippocampus.* 1996. V. 6. № 4. P. 347–470.
110. Miles R. et al. // *Neuron.* 1996. V. 16. № 4. P. 815–823.
111. Gaspary H.L., Wang W., Richerson G.B. // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 80, № 1. P. 270–281.
112. Liu Q.Y. et al. // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. № 3. P. 1392–1403.
113. Overstreet L.S., Westbrook G.L. // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. № 2. P. 596–603.
114. Brickley S.G., Cull-Candy S.G., Farrant M. // *J. Physiol.* 1996. V. 497 (Pt 3). P. 753–759.
115. Rossi D.J., Hamann M. // *Neuron.* 1998. V. 20, № 4. P. 783–795.
116. Rivera C. et al. // *Nature.* 1999. V. 397, № 6716. P. 251–255.
117. Ganguly K. et al. // *Cell.* 2001. V. 105, № 4. P. 521–532.
118. Ben-Ari Y. et al. // *Prog. Brain Res.* 1994. V. 102. P. 261–273.
119. Jensen K. et al. // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 90. № 4. P. 2690–2701.
120. Bragina L. et al. // *J. Neurochem.* 2008. V. 105. № 5. P. 1781–1793.

121. *Conti F. et al.* // *Front. Cell. Neurosci.* 2011. V. 5. P. 2.
122. *Owens D.F., Kriegstein A.R.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. № 9. P. 715–727.
123. *Cellot G., Cherubini E.* // *Front. Neural Circuits.* 2013. V. 7. P. 136.
124. *Manent J.-B. et al.* // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 19. P. 4755–4765.
125. *Behar T.N. et al.* // *Cereb. Cortex.* 2001. V. 11. № 8. P. 744–753.
126. *Behar T.N. et al.* // *Cereb. Cortex.* 2000. V. 10. № 9. P. 899–909.
127. *Aronne M.P. et al.* // *Exp. Neurol.* 2011. V. 229, № 2. P. 364–371.
128. *Cuzon V.C. et al.* // *J. Neurosci.* 2008. V. 28, № 8. P. 1854–1864.
129. *Haas M. et al.* // *Eur. J. Neurosci.* 2013. V. 37. № 10. P. 1584–1593.
130. *Manent J.-B. et al.* // *Epilepsia.* 2007. V. 48. № 4. P. 684–693.
131. *Thompson B.L., Levitt P., Stanwood G.D.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 4. P. 303–312.
132. *Wu X. et al.* // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 1. P. 331–343.
133. *Trincherio M.F., Giacomini D., Schinder A.F.* // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2021. V. 69. P. 124–130.
134. *Huang E.J., Reichardt L.F.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 677–736.
135. *Marín O., Rubenstein J.L.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. № 11. P. 780–790.
136. *Park H., Poo M.-M.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14, № 1. P. 7–23.
137. Knüsel B. et al. // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. № 3. Pt 2. P. 1542–1554.
138. *Polleux F. et al.* // *Development.* 2002. V. 129. № 13. P. 3147–3160.
139. *Woo N.H., Lu B.* // *Neuroscientist.* 2006. V. 12. № 1. P. 43–56.
140. *Gorski J.A. et al.* // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 17. P. 6856–6865.
141. *Vicario-Abejón C. et al.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. № 12. P. 965–974.
142. *Paus T., Keshavan M., Giedd J.N.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. № 12. P. 947–957.
143. *Farhan H., Freissmuth M., Sitte H.H.* // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006. № 175. P. 233–249.
144. *Berninger B. et al.* // *Development.* 1995. V. 121. № 8. P. 2327–2335.
145. *Marty S. et al.* // *J. Neurosci.* 1996. V. 16. № 2. P. 675–687.
146. *Arion D., Lewis D.A.* // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. V. 68. № 1. P. 21–31.
147. *Hyde T.M. et al.* // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 30. P. 11088–11095.
148. *Ben-Ari Y. et al.* // *J. Physiol.* 1989. V. 416. P. 303–325.
149. *Blume W.T. et al.* // *Epilepsia.* 2001. V. 42. № 9. P. 1212–1218.
150. *Chen L. et al.* // *Acta Neuropsychiatr.* 2015. V. 27. № 6. P. 368–374.
151. *Cope D.W. et al.* // *Nat. Med.* 2009. V. 15. № 12. P. 1392–1398.
152. Han H.A., Cortez M.A., Snead O.C. III. GABAB Receptor and Absence Epilepsy // *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* / Ed. Noebels J.L. et al. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
153. *Khosravani H., Zamponi G.W.* // *Physiol. Rev.* 2006. V. 86. № 3. P. 941–966.
154. *Snead O.C. 3rd.* // *Eur. J. Pharmacol.* 1992. V. 213. № 3. P. 343–349.
155. *Zhang L. et al.* // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 6. P. 1467–1476.
156. *Macdonald R.L., Kang J.-Q., Gallagher M.J.* // *J. Physiol.* 2010. V. 588. Pt 11. P. 1861–1869.
157. *Yu Z. et al.* // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 7.
158. *Cai K. et al.* // *Exp. Neurol.* Elsevier, 2019. V. 320. January. P. 112973.
159. *Parikshak N.N. et al.* // *Cell.* 2013. V. 155. № 5. P. 1008–1021.
160. *Iakoucheva L.M., Muotri A.R., Sebat J.* // *Cell.* 2019. V. 178. № 6. P. 1287–1298.
161. *Grove J. et al.* // *Nat. Genet.* Nature America, Inc., 2019. V. 51. № 3. P. 431–444.
162. *Di J. et al.* // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2020. V. 80. № 2. P. 73–85.
163. *Delahanty R.J. et al.* // *Mol. Psychiatry.* 2011. V. 16. № 1. P. 86–96.
164. *Han S. et al.* // *Nature.* 2012. V. 489. № 7416. P. 385–390.
165. *Kang J.-Q., Barnes G.* // *J. Autism Dev. Disord.* 2013. V. 43. № 1. P. 68–79.
166. *Wang J. et al.* // *Mol. Brain.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 76.
167. *Devries S. et al.* // *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020.
168. *Posar A., Visconti P.* // *J. Pediatr. Neurosci.* 2019. V. 14. № 2. P. 100–102.
169. *Ferguson B.R., Gao W.-J.* // *Front. Neural Circuits.* 2018. V. 12. P. 37.
170. *Singh T. et al.* // *Nat. Genet.* Nature Publishing Group, 2017. V. 49. № 8. P. 1167–1173.
171. *Fromer M. et al.* // *Nature.* Nature Publishing Group, 2014. V. 506. № 7487. P. 179–184.
172. *Lee J., Park S.* // *J. Abnorm. Psychol.* 2005. V. 114. № 4. P. 599–611.
173. *Insel T.R.* // *Nature.* 2010. V. 468. № 7321. P. 187–193.
174. *Tse M.T., Piantadosi P.T., Floresco S.B.* // *Biol. Psychiatry.* Elsevier, 2015. V. 77. № 11. P. 929–939.
175. *Hashimoto T. et al.* // *Mol. Psychiatry.* 2008. V. 13. № 2. P. 147–161.
176. *Wray N.R., Visscher P.M.* // *Schizophr. Bull.* 2010. V. 36. № 1. P. 14–23.
177. *Gejman P.V., Sanders A.R., Duan J.* // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2010. V. 33. № 1. P. 35–66.
178. *Martin A.R. et al.* // *Biol. Psychiatry.* 2019. V. 86. № 2. P. 97–109.
179. *Ma C. et al.* // *Transl. Psychiatry.* 2018. V. 8. № 1.

180. Pardiñas A.F. et al. // Nat. Genet. 2018. V. 50. № 3. P. 381–389.
181. Tansey K.E. et al. // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 8. P. 1085–1089.
182. Pocklington A.J. et al. // Neuron. 2015. V. 86. № 5. P. 1203–1214.
183. Ripke S. et al. // Nature. 2014. V. 511. № 7510. P. 421–427.
184. Wray N.R. et al. // J. Child Psychol. Psychiatry. 2014. V. 55. № 10. P. 1068–1087.
185. Bush W.S., Moore J.H. // PLoS Comput. Biol. 2012. V. 8. № 12. P. e1002822.
186. Sullivan P.F., Daly M.J., O'Donovan M. // Nat. Rev. Genet. Nature Publishing Group. 2012. V. 13. № 8. P. 537–551.
187. St Clair D. // Schizophr. Bull. 2009. V. 35, № 1. P. 9–12.
188. Cook E.H., Jr., Scherer S.W. // Nature. 2008. V. 455. № 7215. P. 919–923.
189. Gulsuner S. et al. // Cell. 2013. V. 154. № 3. P. 518–529.
190. Singh T. et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2019. V. 29. P. S813–S814.
191. Lewis D.A., Hashimoto T., Volk D.W. // Nat. Rev. Neurosci. 2005. V. 6. № 4. P. 312–324.
192. Opris I., Bruce C.J. // Brain Res. Brain Res. Rev. 2005. V. 48. № 3. P. 509–526.
193. Семьянов А.В. // Нейрофизиология. research-gate.net, 2002.
194. Somogyi P., Klausberger T. // J. Physiol. 2005. V. 562. Pt 1. P. 9–26.
195. Lewis D.A. et al. // Trends Neurosci. 2012. V. 35. № 1. P. 57–67.
196. Lisman J. // Curr. Opin. Neurobiol. 2012. V. 22. № 3. P. 537–544.
197. Basar-Eroglu C. et al. // Int. J. Psychophysiol. 2007. V. 64, № 1. P. 39–45.
198. Wang D., Tai P.W.L., Gao G. // Nat. Rev. Drug Discov. 2019. V. 18. № 5. P. 358–378.
199. Foust K.D. et al. // Nat. Biotechnol. 2010. V. 28. № 3. P. 271–274.
200. Fu H. et al. // Mol. Ther. 2011. V. 19. № 6. P. 1025–1033.
201. Kaplitt M.G. et al. // Lancet. 2007. V. 369. № 9579. P. 2097–2105.
202. Bolt M.W. et al. // J. Toxicol. Sci. 2021. V. 46. № 2. P. 57–68.
203. Shivram H. et al. // Nat. Chem. Biol. 2021. V. 17. № 1. P. 10–19.
204. Weiss W.F. // Ther Innov Regul Sci. 2021.
205. Nishiyama J., Mikuni T., Yasuda R. // Neuron. 2017. V. 96. № 4. P. 755–768.e5.
206. Matsuda T., Oinuma I. // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 11309.
207. Xue C., Greene E.C. // Trends Genet. 2021.
208. Fu Y.-W. et al. // Nucleic Acids Res. 2021. V. 49. № 2. P. 969–985.
209. Anzalone A.V. et al. // Nature. 2019. V. 576. № 7785. P. 149–157.
210. Ridley R.B., Walsh E.M., Ildefonso C.J. // Methods Mol. Biol. 2021. V. 2225. P. 77–92.
211. Sledzinski P. et al. // Biotechnol. Adv. 2021. V. 49. P. 107737.
212. Visscher P.M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2012. V. 90. № 1. P. 7–24.
213. Malhotra D., Sebat J. // Cell. 2012. V. 148. № 6. P. 1223–1241.
214. Yuan H. et al. // BMC Med. Genet. 2020. V. 21. № 1. P. 93.
215. Golov A.K. et al. // Cells. 2020. V. 9. № 1. P. 246.

***SLC6A1* and Neuropsychiatric Diseases: The Role of Mutations, Prospects for Treatment with Genome Editing Systems**

**E. S. Bukina^{a, b}, N. V. Kondratiev^c, S. V. Kozin^a,
V. E. Golimbet^c, A. S. Artyuhov^b, and E. B. Dashinimaev^{b, d}**

^a*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia*

^b*Center for High Precision Genomic Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

^c*Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

^d*Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

SLC6A1 (solute carrier family 6 member 1) is a gene encoding the gamma-aminobutyric acid (GABA) transporter protein GAT1. GAT1 is responsible for GABA reuptake from the synaptic cleft and intercellular space. Mutations in the *SLC6A1* gene can lead to impaired GABA regulation and are associated with epilepsy and a number of psychiatric disorders. In this review, we discuss the role of the GAT1 protein in GABAergic regulation and the association of mutations in the *SLC6A1* gene with epilepsy, autism spectrum disorders, intellectual disability and schizophrenia, as well as prospects for their treatment with genome editing systems.

Keywords: *SLC6A1*, GAT1, GABAergic system, *de novo* mutations, autism spectrum disorders, intellectual disability, epilepsy, schizophrenia