

Молекулярные механизмы функционирования и регулирования глутаматных AMPA-рецепторов при хронической боли

Н.В. Войтенко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

Постоянная или хроническая боль, которая может быть результатом воспаления, инфекции, повреждения ткани или нерва, – одна из главных проблем здравоохранения во всем мире. Успех лечения хронической боли ограничен нашим неполным пониманием молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе ее развития и поддержания. Общеизвестно, что усиленная активация глутаматных рецепторов в нейронах спинного мозга во время болевых синдромов способствует центральной сенситизации, которая является механизмом развития и поддержания хронической боли [1]. Однако молекулярные механизмы функционирования и регулирования глутаматных рецепторов при хронической боли до сих пор неясны. Углубление понимания этих механизмов может послужить основой для разработки новых терапевтических подходов лечения хронической боли.

Глутаматные рецепторы, наиболее изменяющие свои функции при развитии периферических болевых синдромов, так называемые AMPA-рецепторы, являются тетрамерами, состоящими из комбинации четырех субъединиц GluR1-4. Ключевая субъединица GluR2 определяет свойства AMPA-рецептора, в частности, его проницаемость для ионов кальция и проводимость одиночного канала. Если субъединица GluR2 присутствует в тетрамере, то канал не проницаем для ионов кальция, если ее нет, то канал становится кальцийпроводящим. Спинальные нейроны дорсального

рога (ДР) экспрессируют как кальций-проницаемые (без GluR2), так и кальций-непроницаемые (при наличии GluR2) AMPA-рецепторы. Генетический нокаут гена субъединицы GluR2 не только приводит к росту числа спинальных кальций-проницаемых AMPA-рецепторов, но и способствует спинальной ноцицептивной пластичности [2]. Этот факт указывает на то, что изменения в свойствах AMPA-рецепторов, в частности увеличение их кальциевой проницаемости при потере субъединицы GluR2 на синаптической мембране нейронами ДР, играют критическую роль в центральной сенситизации, лежащей в основе хронической боли. Увеличение кальциевой проводимости AMPA-рецепторов приводит к гипервозбудимости нейрона, процессу эксайтотоксичности и клеточной смерти. Данный процесс сопровождается такими патологическими процессами в головном мозгу, как инсульт, инфаркт, повреждение нерва, хроническое воспаление [3].

Известно, что С-терминаль субъединицы GluR2 AMPA-рецепторов, связываясь с двумя синаптическими опорными белками, GRIP и PICK1, может участвовать в синаптическом перемещении этих рецепторов. В наших предыдущих работах было показано, что белок GRIP удерживает AMPA-рецепторы, содержащие субъединицу GluR2, в синапсах ДР-нейронов. В то же время белок PICK1 отвечает за взаимодействие важного для возникновения хронической боли энзима, протеинкиназы

Са (PKCa), с синаптическими субъединицами GluR2. Нами было продемонстрировано, что спинальная PKCa, активируется во время периферического воспаления [4]. Активация PKCa приводит к фосфорилированию субъединицы GluR2, что нарушает взаимодействие GluR2 с синаптическим анкорным белком GRIP с последующей интернализацией (переходом из плазматической мембраны во внутриклеточную среду) АМРА-рецепторов, содержащих GluR2 субъединицу [4]. Мы показали, что фосфорилирование субъединицы GluR2 и её последующая интернализация зависят от активации сигнального каскада NMDA-рецептор – PKCa.

Поскольку GluR2 определяет свойства АМРА-рецепторов, то интернализация субъединицы GluR2 при периферическом воспалении приводит к увеличению числа кальцийпроницаемых АМРА-рецепторов, что в свою очередь потенцирует различные кальцийзависимые внутриклеточные каскады, принимающие участие в развитии и поддержании хронической боли.

Нами было показано, что описанные выше изменения в составе синаптических АМРА-рецепторов являются необходимыми для поддержания хронической боли

и что блокада PKCa приводит к достоверному уменьшению хронической инфламаторной боли у подопытных крыс [4]. Нами также было продемонстрировано, что увеличение количества кальцийпроницаемых внесинаптических АМРА-рецепторов также может вносить существенный вклад в развитие хронической боли [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Voitenko N., Gerber G., Youn D., Randiž M. Peripheral inflammation-induced increase of AMPA-mediated currents and Ca²⁺ transients in the presence of cyclothiazide in the rat substantia gelatinosa neurons // *Cell Calcium*. – 2004. – **35**, № 5. – P. 461-469.
2. Youn D., Royle G., Kolaj M., Vissel B., Randiž M. Enhanced LTP of primary afferent neurotransmission in AMPA receptor GluR2-deficient mice // *Pain*. – 2008. – **136**, №1. – P. 158-167.
3. Shepherd J.D., Huganir R.L. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking // *Annu.Rev.Cell Dev.Biol*. – 2007. – **23**. – P. 613-643.
4. Park J.S., Voitenko N., Petralia R.S., Guan X., Xu J.T., Steinberg J.P., Takamiya K., Sotnik A., Kopach O., Huganir R.L., Tao Y.X. Persistent inflammation induces GluR2 internalization via NMDA receptor-triggered PKC activation in dorsal horn neurons // *J.Neurosci*. – 2009. – **29**, № 10. – P. 3206-3219.
5. Kopach O., Kao S.-C., Petralia R.S., Belan P., Tao Y.-X., Voitenko N. Inflammation alters trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II neurons of the rat spinal dorsal horn // *Pain*. – 2011. – **152**, № 4. – P. 912-923.