

НЕЙРОБИОЛОГИЯ

**Климов Е. А.¹, Рудько О. И.², Кондратьева Н. С.³, Кокаева З. Г.⁴, Азимова Ю. Э.⁵,
Скоробогатых К. В.⁶, Сергеев А. В.⁷, Табеева Г. Р.⁸**

ГИПОТЕТИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПАТОГЕНЕЗА СЕМЕЙНОЙ ГЕМИПЛЕГИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ I ТИПА

¹д.б.н., доцент, в.н.с., Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, Университетская диагностическая лаборатория

²к.б.н., с.н.с., Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

³аспирант, Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

⁴к.б.н., с.н.с., Биологический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

⁵к.м.н., н.с., Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Университетская клиника головной боли

⁶к.м.н., директор, Университетская клиника головной боли

⁷к.м.н., с.н.с., лаборатория неврологии и клинической нейрофизиологии отдела неврологии НИЦ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Университетская клиника головной боли

⁸д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Университетская клиника головной боли

HYPOTHETICAL SIGNALING PATHWAYS OF THE PATHOGENESIS OF FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TYPE I

Eugene Klimov, Doc. of Sci., Group Leader, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University, University diagnostic laboratory

Olga Rudko, PhD, Senior Scientist, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University

Natalia Kondratieva, PhD student, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State University Zarema Kokaeva

PhD, Senior Scientist, Faculty of Biology of Lomonosov Moscow State

Julia Azimova, PhD, MD, Researcher, Moscow State University of Medicine and Dentistry, University headache clinic

Kirill Skorobogatykh, PhD, MD, Director of University headache clinic

Alexey Sergeev, PhD, MD, Senior Scientist, Laboratory of Neurology and Clinical Neurophysiology, Department of Neuroscience, Scientific-Research Centre, First Sechenov Moscow State Medical University, University headache clinic

Gyusal Tabeeva, Doc. of Sci., MD, Professor, First Sechenov Moscow State Medical University, University headache clinic

АННОТАЦИЯ

Мигрень — это многофакторное заболевание, проявляющиеся приступами интенсивной периодически повторяющейся головной боли. Молекулярные механизмы развития приступа мигренозной головной боли не ясны. В данной работе проведён анализ молекулярных процессов при патогенезе редкой наследственной формы мигрени – семейной гемиплегической мигрени I типа. Построенные гипотетические сигнальные пути позволяют понять причины развития приступа и определить ключевые молекулы и сигнальные пути для дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

ABSTRACT

Migraine is a multifactorial disease, manifested intense bouts of recurrent headaches. Molecular mechanisms of migraine attack are not clear. In this study, we carried out the analysis of molecular processes in the pathogenesis of a rare hereditary form of migraine - familial hemiplegic migraine type I. Constructed

hypothetical signaling pathways allow us to understand the causes of the migraine attack and identify key molecules and signaling pathways for further experimental and clinical studies.

Ключевые слова: семейная гемиплегическая мигрень, сигнальные пути

Keywords: familial hemiplegic migraine, signaling pathways

Введение. Мигрень — это многофакторное социально-значимое заболевание, проявляющееся приступами интенсивной периодически повторяющейся головной боли, пульсирующего характера. Распространённость мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10.2% до 14.7%. В России эти цифры превышают мировые показатели почти в 1,5-2 раза – 20.3%, а ежегодные косвенные расходы [1].

Имеется 3 основные гипотезы патогенеза мигрени: сосудистая, нейрогенная и комбинированная тригеминально-васкулярная теория патогенеза мигрени. Наследственная предрасположенность к развитию мигрени хорошо известна и доказана эпидемиологическими и генетическими исследованиями. В настоящее время хорошо описаны три формы мигрени с моногенным типом наследования: семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) I, II и III типов. Однако для «обычной» мигрени не выявлено конкретного гена или комбинации генов. Построение приводящих к развитию приступа сигнальных путей межмолекулярных взаимодействий позволит понять причины развития приступа и выявить ключевые молекулы и пути. Между тем отсутствие данных о генетических детерминантах мигрени и отсутствие моделей «обычной» мигрени не даёт отправной точки для построения сигнальных путей. Поэтому в качестве отправной точки нами была выбрана СГМ I типа.

СГМ – редкая (0.003%) и тяжёлая форма мигрени с аурой с моногенным типом наследования, характеризующаяся развитием мышечной слабости различной выраженности во время ауры [2]. Ген *CACNA1A* кодирует основную субъединицу вольтаж-зависимых нейрональных кальциевых каналов (*Cav2.1*), и его мутации вызывают развитие СГМ I типа (СГМ1). Основной функцией нейрональных вольтаж-зависимых кальциевых каналов является модуляция выхода преимущественно возбуждающих нейротрансмиттеров, как в нервно-мышечном синапсе, так и в центральных синапсах, в основном в мозжечке, стволе и коре мозга [3]. В настоящее

время открыты более 30 мутаций этого гена, которые могут проявляться различными фенотипическими вариантами – чистыми формами СГМ1, сочетанием СГМ1 с мозжечковой атаксией различной степени выраженности или фатальной комой, связанной с тяжёлым отеком мозга [4]. На клеточных моделях было показано, что различные типы мутаций в гене *CACNA1A* при СГМ1 вызывают различные варианты каналопатии: нарушение проводимости ионного канала, изменение его кинетики или структуры [5,6,7,8], что приводит к усилению тока ионов кальция через вольтаж-зависимые каналы. Изменённые кальциевые каналы открываются под воздействием меньшего уровня электрического напряжения по сравнению с диким типом, и ток ионов внутрь клетки происходит после меньшей степени деполяризации [9]. Более того, изменённые каналы дольше остаются открытыми по сравнению с диким типом.

В настоящее время в результате стремительного развития постгеномных технологий появляются программные продукты, позволяющие концентрировать и систематизировать большие объёмы генетической информации, выстраивать гипотезы относительно генных сетевых взаимодействий. Одной из таких программ является программный продукт *Pathway Studio®* (Elsevier).

Целью работы – провести анализ молекулярных процессов при патогенезе семейной гемиплегической мигрени. Построение сигнальных путей, описывающих приводящие к развитию приступа молекулярные взаимодействия, позволит не только понять причины развития приступа, но и выявить ключевые молекулы и пути – мишени новых лекарственных средств.

Материал и методы исследования. В своем биоинформационном исследовании мы использовали программу *Pathway Studio® 9* и реферативную базу данных *ResNet® 10* (Elsevier). Объектами базы данных *ResNet* являются аннотации биологических объектов (в частности, белков, клеточных процессов и болезней), а также аннотации функциональных связей между ними, сформированные в результате обработки текстового массива полнотекстовых статей и абстрактов, индексированных в *Medline*.

Результаты. Нами построены гипотетические молекулярные сигнальные пути, описывающие причины и возможные механизмы для развития ауры, вазодилатации и боли при СГМ1. Результат работы представлен на рисунке, где белым отмечен белок *CACNA1A*.

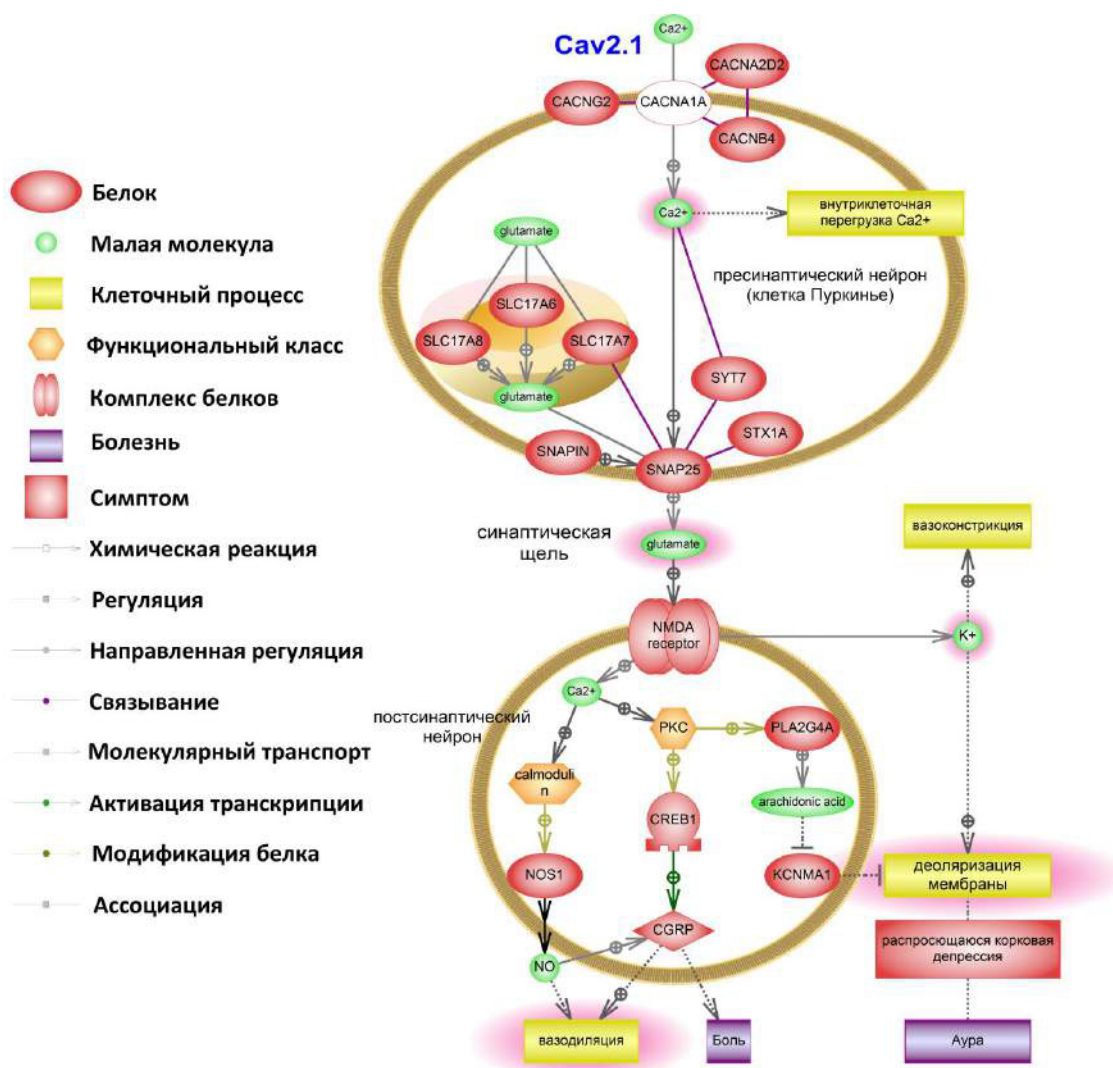


Рисунок. Сигнальные пути, ведущие к развитию корковой распространяющейся депрессии и ауры, вазодилатации и боли. Подсвечены – молекулы и процессы с патологическим увеличением концентрации / проявлением. Легенда на рисунке.

Канал Cav2.1 состоит из 4х белков: CACNG2, CACNA2D2, CACNB4 и CACNA1A. При дисфункции белка CACNA1A кальций неконтролируемо поступает в клетку, что приводит к периодическому выбросу глутамата в синаптическую щель. Это подтверждается клиническими данными: инъекция блокатора выброса глутамата (Ботокс) облегчает симптомы мигрени. Основным белком при слиянии содержащих нейромедиаторы везикул с мембраной является SNAP25 (мишень Ботокса). Таким образом, ключевым моментом в нашей схеме является патологическое увеличение концентрации глутамата в синаптической щели.

Повышенный выброс глутамата активирует NMDA рецепторы на постсинаптических нейронах, что приводит к выбросу калия на поверхность клетки из внутриклеточного пространства и входу кальция в клетку. Внеклеточный калий вызывает деполяризации мембраны. Гипердеполяризация является осно-

вой для возникновения распространяющейся корковой депрессии (SCD) – распространяющейся деполяризации клеток мозга. Аура, предшествующая мигренозному приступу, является следствием распространяющейся корковой депрессии. Также выброс калия приводит к вазоконстрикции ближайших сосудов. Вазоконстрикция предшествует вазодилатации и происходит параллельно с распространяющейся корковой депрессией. Внутриклеточный кальций в постсинаптических нейронах активирует синтез арахидоновой кислоты, которая вызывает блокаду калиевого канала KCNMA1, что продлевает момент деполяризации. Внутриклеточный кальций через кальмодулин активирует нейрональную NO синтазу (NOS1), благодаря чему происходит активация синтеза оксида азота (NO) – сильного вазодилатора. Также активируется синтез и выброс основного вазодилатора и нейромедиатора боли – CGRP. Этот

нейропептид и приводит к основным патологическим процессам при мигренозной атаке – вазодилатация сосудов и боль.

Таким образом, нами впервые построена модель сигнальных путей, ведущих к развитию семейной гемиплегической мигрени I типа. Данная модель может быть использована как отправная точка для идентификации сигнальных путей обычной мигрени.

Литература

1. Auzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Steiner T.J. 2014. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed. *Eur J Neurol.* 21 (5): 758-765.
2. Азимова Ю.Э., Климов Е.А., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Кокаева З.Г., Табеева Г.Р. 2013. Генетические основы гемиплегической мигрени. *Медицинская генетика.* 12 (4): 3-7.
3. Thomsen L., Ostergaard E., Romer S.F., Andersen I., Eriksen M.K., Olesen J., Russell M.B. 2003. Sporadic hemiplegic migraine is an aetiologically heterogeneous disorder. *Cephalalgia.* 23: 921-928.
4. Catterall W.A. 1998. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium.* 24: 307-323.
5. Cao Y.Q., Piedras-Renteria E.S., Smith G.B., Chen G., Harata N.C., Tsien R.W. 2004. Presynaptic Ca_v2 channels compete for channel type-preferring slots in altered neurotransmission arising from Ca_v2 channelopathy. *Neuron.* 43: 387-400.
6. Hans M., Luvisetto S., Williams M.E., Spagnolo M., Urrutia A., Tottene A., Brust P.F., Johnson E.C., Harpold M.M., Stauderman K.A., Pietrobon D. 1999. Functional consequences of mutations in the human alpha(1A) calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci.* 19: 1610-1619.
7. Kraus R.L., Sinnegger M.J., Koschak A., Glossmann H., Stenirri S., Carrera P., Striessnig J. 2000. Three new familial hemiplegic migraine mutants affect P/Q-type Ca(2+) channel kinetics. *J Biol Chem.* 275: 9239-9243.
8. Tottene A., Tottene A., Fellin T., Luvisetto S., Striessnig J., Fletcher C., Pietrobon D. 2002. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca_v2 influx through single human cav2.1 channels and decrease maximal cav2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 13284-13289.
9. Pietrobon D. Biological science of headache channels. 2010. *Handb Clin Neurol.* 97: 79-83.