

ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРА СИГМА-1 В МОТОНЕЙРОНАХ СПИННОГО МОЗГА

© Т. А. Мавлютов

*Отдел нейробиологии Висконсинского университета, Мадисон, США;
электронный адрес: tamavlyutov@wisc.edu*

Рецептор сигма-1 выполняет защитную функцию в различных тканях. Особый интерес к этому рецептору появился недавно в связи с открытием мутации в рецепторе, приводящей к заболеванию, называемому боковой амиотрофической склероз (БАС) или паралич скелетных мышц. Не случайно в центральной нервной системе рецептор сигма-1 экспрессируется в наибольшем количестве в мотонейронах спинного мозга, где рецептор расположен в субповерхностных цистернах холинергических постсинаптических уплотнений. Показано, что рецептор способен выполнять различные функции, включая регуляцию активности ионных каналов, что в свою очередь влияет на возбудимость клетки. В настоящем обзоре рассматриваются возможные варианты способности рецептора сигма-1 снижать возбудимость мотонейронов и играть защитную роль в ходе развития БАС.

Ключевые слова: рецептор сигма-1, мотонейроны, субповерхностная цистерна, ионные каналы.

Принятые сокращения: БАС — боковой амиотрофической склероз, ДМТ — диметилтриптамин, ЦНС — центральная нервная система.

Рецептор сигма-1 сначала относили к классу опиоидных рецепторов (Martin et al., 1976). Однако его дальнейшая фармакологическая характеристика показала, что он представляет собой уникальный тип рецептора (Quigion et al., 1992). Так, было обнаружено, что группа лигандов этого рецептора, входящих в класс бензоморфанов, имеет более высокую специфичность к рецептору, когда они находятся в правосторонней конформации. В свою очередь левовращающие изомеры бензоморфанов имеют более высокую специфичность к опиоидным рецепторам. Кроме бензоморфанов рецептор сигма-1 способен связывать продукт метаболизма сфингомиелина сфингозин (Ramachandran et al., 2009), стероиды (Su et al., 1988), а также многие психотропные соединения, включая кокаин (Sharkey et al., 1988), пентазоцин (Su, 1982), метамфетамины (Nguyen et al., 2005) и диметилтриптамин (ДМТ) (Fontanilla et al., 2009). Тем не менее остается невыясненной роль рецептора сигма-1 в изменениях психологического восприятия в ответ на стимуляцию психотропными препаратами.

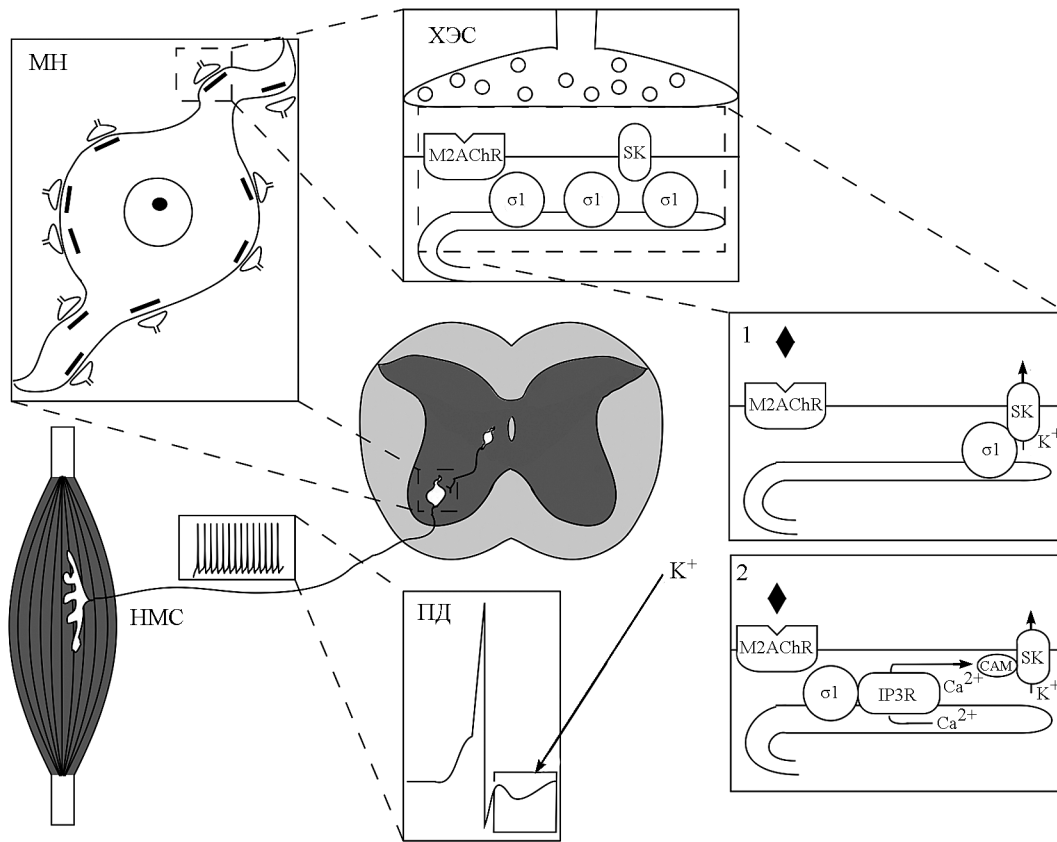
Несмотря на многие предположения относительно функциональной значимости рецептора сигма-1, роль его остается неопределенной. Многие гипотезы сводятся к тому, что этот рецептор выполняет защитную роль при клеточном стрессе, вызванном увеличенной возбудимостью плазматической мембраны, повреждением эндоплазматического ретикулула и повышенной концентрацией свободных радикалов. Постоянно растущая информация относительно роли рецептора сигма-1, с одной стороны, усиливает неясность относительно механизма его действия, а с другой, — создает уверенность, что рецептор выполняет защитную функцию.

Рецептор сигма-1 синтезируется во многих тканях, включая центральную нервную систему (ЦНС). С по-

мощью радиоактивных лигандов рецептора сигма-1 на поперечных срезах крысиного мозга показано, что рецептор широко распространен в ЦНС, однако более всего сконцентрирован в красном ядре и мотонейронах стеммы и спинного мозга (Gundlach et al., 1986). Физиологически рецептор сигма-1 играет важную роль в мотонейронах. Так, инъекция дитолиогуанидина (лиганда рецептора) в область красного ядра крыс приводит к дистонии, которая длится примерно 1 ч (Matsumoto et al., 1990). Более того, эксперименты с поведением мышей, у которых удален ген рецептора сигма-1, показали, что их моторные функции иные, чем у мышей, имеющих нормальное количество рецептора (Mavlyutov et al., 2010).

Интерес к роли рецептора сигма-1 в мотонейронах возник вновь после того, как было показано, что мутация в рецепторе (E102Q) приводит к аутосомно-рецессивной (необходимой мутации гена у двух аллелей) форме юношеского паралича (Al-Saif et al., 2011). Известно, что при развитии этого заболевания мотонейроны спинного мозга погибают. Смерть пациента, как правило, происходит из-за того, что пациент задыхается по причине отсутствия необходимого количества функциональных мотонейронов, иннервирующих диафрагму. Аутосомно-рецессивный фенотип заболевания явно указывает на то, что мутация приводит скорее к потере функции, нежели к ее приобретению. Интересно, что вместе с тем коэффициент IQ у пациентов не изменяется, что, возможно, говорит о жизненно важной функции рецептора сигма-1 в ЦНС, прежде всего в мотонейронах (Al-Saif et al., 2011), а также о том, что мутация рецептора не вызывает разрушения ассоциативных связей в коре головного мозга.

Вместе с тем остается невыясненным, почему мыши с нокаутом гена рецептора сигма-1 не имеют симптомов



Возможные механизмы регуляции возбудимости мотонейрона (МН) рецептором сигма-1.

В *центре* показана модель поперечного среза спинного мозга млекопитающих. МН расположен в вентральной части серого вещества. Каждый МН имеет длинный аксон, заканчивающийся нейромусcularным синапсом (НМС, показан *внизу слева*). Для тетанической стимуляции мышцы должен быть преодолен необходимый порог возбудимости МН (схематическое изображение *вверху слева*) иннервируется различными синапсами, большая часть которых является холинергическими. Постсинаптический холинергический синапс (ХЭС) обладает мускариновыми рецепторами 2-го типа (M2AChR) и K^+ -каналами типа SK. Рецептор сигма-1 ($\sigma 1$) расположен в субповерхностной цистерне в нескольких нанометрах от плазматической мембраны. 2 возможных механизма (1, 2) регуляции активности K^+ -каналов рецептором $\sigma 1$ показаны *справа*: 1 — $\sigma 1$ непосредственно взаимодействует с SK-каналом в плазматической мембране и модулирует активность канала; это взаимодействие способствует большей проницаемости канала для ионов калия; 2 — $\sigma 1$ в субповерхностной цистерне взаимодействует с инозитолтрифосфатным рецептором (IP3R3), что способствует выбросу Ca^{2+} из субповерхностной цистерны. Кальций активирует кальмодулин (CAM), который в свою очередь способствует открытию SK-канала. Выброс K^+ из МН приводит к постгиперполяризации и, таким образом, к меньшей степени возбудимости МН. *Внизу* показан потенциал действия (ПД); *стрелка* указывает на продолжительность ПД в момент выброса K^+ из клетки (чем дольше, тем ниже возбудимость МН).

паралича скелетных мышц, имеют продолжительность жизни, и способность к размножению, как и нормальные мышцы. Вероятно, мышцы в отличие от людей способны компенсировать отсутствие рецепторов сигма-1 повышенным синтезом других белков, играющих защитную функцию. Так, показано, что у мышей с нокаутом гена рецептора сигма-1 увеличен синтез многих белков, препятствующих внутриклеточному стрессу (Pal et al., 2012).

Тем не менее у мутантных мышей (с удаленным геном рецептора сигма-1), проявляющих симптомы паралича (и имеющих мутированный антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу), продолжительность жизни значительно уменьшена (Mavlyutov, 2012), и симптомы паралича наступают ранее, чем у мышей, экспрессирующих рецептор сигма-1. Это свидетельствует о том, что даже у мышей рецептор сигма-1 замедляет развитие дегенеративных процессов.

Иммуногистохимическое исследование с помощью антител к рецептору сигма-1 подтвердило, что рецептор сконцентрирован в мотонейронах. Более того, благодаря высокому разрешению конфокального микроскопа выяснили, что в мотонейронах рецептор локализован в холи-

нергических постсинаптических уплотнениях (Mavlyutov et al., 2010, 2012). Известно, что мотонейроны — это гигантские клетки с далеко простирающимся дендритным деревом. Примерно половина плазматической мембраны мотонейрона покрыта синаптическими бутонами, содержащими все основные известные нейротрансмиттеры: глутамат, гамма-аминомасляная кислота, глицин, ацетилхолин, серотонин, допамин, норадреналин и др. Однако рецептор сигма-1 был найден только под холинергическими бутонами, вероятно потому, что в мотонейронах спинного мозга только холинергические постсинаптические уплотнения имеют мощную субповерхностную цистерну, а локализован рецептор сигма-1, скорее всего, внутриклеточно, а не в плазматической мембране клетки (Maurice, Su, 2009; Su et al., 2010). Именно из-за наличия субповерхностной цистерны структурно-функциональные отношения холинергических уплотнений мотонейронов изучены гораздо хуже, чем структурно-функциональные отношения в других синапсах. Иммуоэлектронная микроскопия показала, что рецептор сигма-1 находится не в плазматической мембране, а именно в субповерхностной цистерне (Mavlyutov et al., 2010). Субповерхност-

ная цистерна в мотонейронах расположена на расстоянии не более 10—15 нм от плазматической мембраны (Conradi, 1969), в то время как пределы оптического разрешения конфокальной микроскопии составляют не более 200 нм. Именно иммуноэлектронная микроскопия позволила различить точную локализацию рецептора сигма-1 в субповерхностной цистерне.

Было сделано предположение о том, что субповерхностная цистерна представляет собой мощный резервуар для кальция (Rosenbluth, 1962). Согласно иной гипотезе, субповерхностная цистерна представляет собой компартмент высокой метаболической активности (Brzin et al., 1966; Nagy et al., 1993). Интересно, что в мотонейронах размер субповерхностной цистерны самый большой в ЦНС и может достигать 7 мкм в диаметре (Conradi, 1969). Кроме того, есть предположение о том, что субповерхностная цистерна может выделять фактор, необходимый для привлечения синаптического бутаона (Sumner, 1975).

Точная функция рецептора сигма-1 в субповерхностной цистерне мотонейронов по-прежнему остается неясной. Тем не менее известно, что во многих других клетках рецептор сигма-1 модулирует различные ионные каналы (Aydar et al., 2002; Renaudo et al., 2007; Johannessen et al., 2009; Johannessen et al., 2011). Ранее было показано, что в постсинаптической мембране холинергических синапсов мотонейронов расположены 2 типа калиевых каналов — Kv2.1 и SK (Muennich, Fyffe, 2004; Miles et al., 2007). Эти 2 канала выводят K⁺ из клетки и таким образом снижают возбудимость мотонейронов, что особенно важно, поскольку мотонейроны при стрессе погибают первыми, несмотря на свой огромный размер. Вероятно, это связано с тем, что мотонейроны имеют низкую плотность митохондрий (Grosskreutz et al., 2007), а также низкую концентрацию кальциевых буферных белков, что ослабляет защиту от запрограммированной смерти.

Митохондрии начинают активно закачивать кальций тогда, когда его концентрация становится критически мала. Но если митохондрии перегружены кальцием в течение длительного времени, они повреждаются, разбухают и изменяют свои функции (Bezprozvanny, 2009). В результате проапоптотические белки Bax и Bak формируют в мембране митохондрии каналы, через которые компонент дыхательной цепи цитохром *c* перекачивается в цитозоль. Накапливающийся в цитозоле цитохром *c* активирует каспазы, расщепляющие белки и ведущие клетку к апоптозу (Mattson et al., 2008). Не случайно отдельные группы мотонейронов (окуломоторные и мотонейроны, иннервирующие мышцы сфинктера), которые в отличие от других групп мотонейронов экспрессируют белки, аккумулирующие кальций, обладают более высокой резистентностью к токсическому стрессу (Alexianu et al., 1994; Palecek et al., 1999).

Ранее было показано, что лиганды рецептора сигма-1 могут влиять на активность калиевых каналов типа Kv и SK (Aydar et al., 2002; Maurice, Su, 2009). Возможно, что подобная регуляция существует и в мотонейронах. Но каким образом рецептор сигма-1, находясь в субповерхностной цистерне, влияет на активность находящегося в плазматической мембране ионных каналов, остается невыясненным.

Мы предполагаем 2 возможных сценария (см. рисунок). Первый основан на непосредственном взаимодействии рецептора сигма-1 с калиевыми каналами. Расстояние между субповерхностной цистерной и плазматической мембраной составляет не более 10—15 нм (Conradi,

1969). Эта дистанция позволяет белкам взаимодействовать физически. Примеры подобного взаимодействия для протеинов, находящихся в сопряженных мембранах, известны. Так, в миоцитах скелетной мышцы кальциевый канал L-типа плазматической мембраны физически взаимодействует с рианодиновым рецептором мембраны саркоплазматического ретикула. Физиологически это необходимо для сопряжения мышечного возбуждения и сокращения. Похожий пример взаимодействия протеинов со схожей функцией может также быть найден в кардиомиоцитах (Clapham, 2009).

Второй возможный механизм влияния рецептора сигма-1 на калиевые каналы — через цепочку взаимодействующих белков. Так, рецептор сигма-1 способен взаимодействовать с инозитолтрифосфатным рецептором, находящимся в мембранах в мембранах эндоплазматического ретикула (Hayashi, Su, 2007), а активаторы рецептора приводят к значительному усилению выброса кальция из эндоплазматического ретикула в цитозоль. Кальций способен активировать кальмодулин, а активный кальмодулин в свою очередь открывает непосредственно K⁺-канал SK в плазматической мембране (Park et al., 2006). Кроме того, кальмодулин способен влиять на K⁺-канал Kv2.1 через активацию кальциейрина, которая вызывает дефосфорилирование канала и приводит к его дальнейшей активации (Misonou et al., 2005). Таким образом, оба калиевых канала могут быть модулированы посредством активации рецептора сигма-1 через каскад белковых взаимодействий.

Недавние исследования показали, что ДМТ — лиганд рецептора сигма-1, возможно, эндогенно синтезируется в мотонейронах для эффективной активации рецептора. Было показано, что в мотонейронах макаки фермент, добавляющий атомы углерода к молекуле триптамина и тем самым катализирующий образование ДМТ, расположен там же, где и рецептор сигма-1 — в холинергических уплотнениях (Mavlyutov et al., 2012). Эта колокализация может иметь важное функциональное значение для эффективной активации рецептора сигма-1. Остается невыясненным, откуда берется триптамин для производства лиганда ДМТ. Возможно, что триптамин тоже производится внутри мотонейрона, поскольку специальный фермент декарбоксилаза, катализирующий производство триптамина из аминокислоты триптофан, присутствует в мотонейронах (Gozal, 2006, 2007).

Рецептор сигма-1 играет важную роль и в других отделах ЦНС. Так, было показано, что ганглиозные клетки сетчатки при нокауте рецептора сигма-1 погибают в большем количестве, чем ганглиозные клетки нормальных животных (Mavlyutov et al., 2011). При активации рецептора сигма-1 у мышей после инъекции амилоидного пептида и приобретении, таким образом, симптомов болезни Альцгеймера значительно улучшаются результаты тестирования памяти (Villard et al., 2011). Было показано, что рецептор сигма-1 в большем количестве сконцентрирован в районе плазматической мембраны не только у мотонейронов, но и у трансформированных клеток яичника хомяка (СНО-К1) в культуре. Рецептор сигма-1 в этих клетках сконцентрирован в адгезионных контактах, на верхушках пучков актиновых филаментов, где рецептор находится в комплексе с калиевым каналом Kv1.4 (Mavlyutov, Ruoho, 2007). При этом показано, что стабилизация актиновых филаментов путем аппликации фаллоидина или же активаторов рецептора сигма-1 значительно увеличивает количество рецептора в адгезионных кон-

тактах. Таким образом, клетки СНО-К1 могут быть моделью для изучения механизма транслокации рецептора сигма-1 к плазматической мембране.

Регуляция возбудимости плазматической мембраны нейрона через рецептор сигма-1, вероятно, играет ключевую роль в предотвращении неврологических заболеваний, в первую очередь БАС. Будущие комбинированные исследования (фармакологические, электрофизиологические и морфофункциональные) позволяют выяснить точный механизм регуляции возбудимости мембран рецептором сигма-1.

Список литературы

- Alexianu M. E., Ho B. K., Mohamed A. H., La Bella V., Smith R. G., Appel S. H. 1994. The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 36 : 846—858.
- Al-Saif A., Al-Mohanna F., Bohlega S. 2011. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 70 : 913—919.
- Aydar E., Palmer C. P., Klyachko V. A., Jackson M. B. 2002. The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron.* 34 : 399—410.
- Bezprozvanny I. 2009. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol. Med.* 15 : 89—100.
- Bzrin M., Tennyson V. M., Duffly P. E. 1966. Acetylcholinesterase in frog sympathetic and dorsal root ganglia: a study by electron microscope cytochemistry and microgasometric analysis with the magnetic diver. *J. Cell Biol.* 31 : 215—242.
- Clapham D. E. 2009. A stimulus package puts orai calcium channels to work. *Cell.* 136 : 814—816.
- Conradi S. 1969. Ultrastructure and distribution of neuronal and glial elements on the motoneuron surface in the lumbosacral spinal cord of the adult cat. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 332 : 5—48.
- Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A. R., Cozzi N. V., Jackson M. B., Ruoho A. E. 2009. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science.* 323 : 934—937.
- Gozal E. A., Sawchuk M. A., Hochman S. 2007. Trace amine immunolabeling and motor patterning in the neonatal rat spinal cord. Program No 289.4/MM20. Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience.
- Gozal E., Williams K. K., Sawchuk M. A., Hochman S. 2006. Trace amines recruit motor activity in the isolated neonatal rat spinal cord. Program No 252.25/V20. Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Grosskreutz J., Haastert K., Dewil M., Van Damme P., Callewaert G., Robberecht W., Dengler R., Van Den Bosch L. 2007. Role of mitochondria in kainite-induced fast Ca²⁺ transients in cultured spinal motor neurons. *Cell Calcium.* 42 : 59—69.
- Gundlach A. L., Largent B. L., Snyder S. H. 1986. Autoradiographic localization of sigma receptor binding sites in guinea pig and rat central nervous system with (+)3H-3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)piperidine. *J. Neurosci.* 6 : 1757—1770.
- Hayashi T., Su T. P. 2007. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell.* 131 : 596—610.
- Johannessen M., Fontanilla D., Mavlyutov T., Ruoho A. E., Jackson M. B. 2011. Antagonist action of progesterone at sigma-receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *Amer. J. Physiol.* 300 : C328—C337.
- Johannessen M., Ramachandran S., Riemer L., Ramos-Serrano A., Ruoho A. E., Jackson M. B. 2009. Voltage-gated sodium channel modulation by sigma-receptors in cardiac myocytes and heterologous systems. *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 296 : C1049—C1057.
- Martin W. R., Eades C. G., Thompson J. A., Huppler R. E., Gilbert P. E. 1976. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197 : 517—532.
- Matsumoto R. R., Hemstreet M. K., Lai N. L., Thurkauf A., De Costa B. R., Rice K. C., Hellewell S. B., Bowen W. D., Walker J. M. 1990. Drug specificity of pharmacological dystonia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 36 : 151—155.
- Mattson M. P., Gleichmann M., Cheng A. 2008. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron.* 60 : 748—766.
- Maurice T., Su T. P. 2009. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol. Ther.* 124 : 195—206.
- Mavlyutov T. A., Epstein M. L., Andersen K. A., Ziskind-Cohn L., Ruoho A. E. 2010. The sigma-1 receptor is enriched in postsynaptic sites of C-terminals in mouse motoneurons. An anatomical and behavioral study. *Neuroscience.* 167 : 247—255.
- Mavlyutov T. A., Epstein M. L., Huerta M. S., Douglass A. C., Ruoho A. E. 2012. The sigma-1 receptor retards the propagation of ALS. Program Mo 346.12/J11. Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience.
- Mavlyutov T. A., Epstein M. L., Liu P., Verbny Y. I., Ziskind-Cohn L., Ruoho A. E. 2012. Development of the sigma-1 receptor in C-terminals of motoneurons and colocalization with the N,N'-dimethyltryptamine forming enzyme, indole-N-methyl transferase. *Neuroscience.* 206 : 60—68.
- Mavlyutov T. A., Nickells R. W., Guo L. W. 2011. Accelerated retinal ganglion cell death in mice deficient in the Sigma-1 receptor. *Mol. Vis.* 17 : 1034—1043.
- Mavlyutov T. A., Ruoho A. E. 2007. Ligand-dependent localization and intracellular stability of sigma-1 receptors in CHO-K1 cells. *J. Mol. Signal.* 2 : 8.
- Miles G. B., Hartley R., Todd A. J., Brownstone R. M. 2007. Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 : 2448—2453.
- Misonou H., Mohapatra D. P., Trimmer J. S. 2005. Kv2.1: a voltage-gated K⁺ channel critical to dynamic control of neuronal excitability. *Neurotoxicology.* 26 : 743—752.
- Muennich E. A., Fyffe R. E. 2004. Focal aggregation of voltage-gated, Kv2.1 subunit-containing, potassium channels at synaptic sites in rat spinal motoneurons. *J. Physiol.* 554 : 673—685.
- Nagy J. I., Yamamoto T., Jordan L. M. 1993. Evidence for the cholinergic nature of C-terminals associated with subsurface cisterns in alpha-motoneurons of rat. *Synapse.* 15 : 17—32.
- Nguyen E. C., McCracken K. A., Liu Y., Pouw B., Matsumoto R. R. 2005. Involvement of sigma (sigma) receptors in the acute actions of methamphetamine: receptor binding and behavioral studies. *Neuropharmacology.* 49 : 638—645.
- Pal A., Fontanilla D., Gopalakrishnan A., Chae Y. K., Markley J. L., Ruoho A. E. 2012. The sigma-1 receptor protects against cellular oxidative stress and activates antioxidant response elements. *Eur. J. Pharmacol.* 682 : 12—20.
- Palecek J., Lips M. B., Keller B. U. 1999. Calcium dynamics and buffering in motoneurons of the mouse spinal cord. *J. Physiol.* 520 (Pt 2) : 485—502.
- Park K. S., Mohapatra D. P., Misonou H., Trimmer J. S. 2006. Graded regulation of the Kv2.1 potassium channel by variable phosphorylation. *Science.* 313 : 976—979.
- Quirion R., Bowen W. D., Itzhak Y., Junien J. L., Musacchio J. M., Rothman R. B., Su T. P., Tam S. W., Taylor D. P. 1992. A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol. Sci.* 13 : 85—86.
- Ramachandran S., Chu U. B., Mavlyutov T. A., Pal A., Payne S., Ruoho A. E. 2009. The sigma1 receptor interacts with N-alkyl amines and endogenous sphingolipids. *Eur. J. Pharmacol.* 609 : 19—26.
- Renaudo A., L'Hoste S., Guizouarn H., Borgese F., Soriani O. 2007. Cancer cell cycle modulated by a functional coupling between sigma-1 receptors and Cl-channels. *J. Biol. Chem.* 282 : 2259—2267.
- Rosenbluth J. 1962. Subsurface cisterns and their relationship to the neuronal plasma membrane. *J. Cell Biol.* 13 : 405—421.

Sharkey J., Glen K. A., Wolfe S., Kuhar M. J. 1988. Cocaine binding at sigma receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 149 : 171—174.

Su T. P. 1982. Evidence for sigma opioid receptor: binding of [3H]SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223 : 284—290.

Su T. P., Hayashi T., Maurice T., Buch S., Ruoho A. E. 2010. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol. Sci.* 31 : 557—566.

Su T. P., London E. D., Jaffe J. H. 1988. Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science.* 240 : 219—221.

Summer B. E. 1975. A quantitative study of subsurface cisterns and their relationships in normal and axotomized hypoglossal neurons. *Exp. Brain Res.* 22 : 175—183.

Villard V., Espallergues J., Keller E., Vamvakides A., Maurice T. 2011. Anti-amnesic and neuroprotective potentials of the mixed muscarinic receptor/sigma-1 (sigma1) ligand ANAVEX2-73, a novel aminotetrahydrofuran derivative. *J. Psychopharmacol.* 25 : 1101—1117.

Поступила 12 X 2012

PROTECTIVE FUNCTION OF SIGMA-1 RECEPTOR IN SPINAL CORD MOTOR NEURONS

T. A. Mavlyutov

Department of Neuroscience, University of Wisconsin, Madison, USA;
e-mail: tamavlyutov@wisc.edu

Sigma-1 receptor plays a protective function in various tissues. It was shown recently that a mutation in the sigma-1 receptor results in appearance of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In the central nervous system (CNS) the highest amounts of sigma-1 receptor are found in motoneurons of the spinal cord, where receptor is localized in subsurface cisternae of cholinergic postsynaptic densities. The sigma-1 receptor is thought to regulate the ion channels activity and thus may influence neuron excitability. In this review we consider the possible pathways by which the sigma-1 receptor may reduce the excitability of motoneurons and thereby play a protective function during the progression of ALS.

Key words: sigma-1 receptor, motoneurons, subsurface cisternae, ion channels.
