

CDK5 在神经病理性疼痛中的作用

王乐阳 程林洁*

福建师范大学

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16534

[摘要] 细胞周期依赖性激酶5是一种在神经系统中高度表达的丝氨酸/苏氨酸激酶,其活性主要依赖于特异性激活蛋白p35或p39。近年来,大量研究证实CDK5在神经病理性疼痛的发生与维持中发挥关键调控作用。CDK5可影响突触可塑性,并通过磷酸化调控TRPV1、CaV3.2及CaV2.2等通道增强神经元兴奋性,并促进小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,参与炎症放大反应。靶向CDK5的基因沉默策略与小分子抑制剂已表现出显著镇痛效果,提示其为神经病理性疼痛治疗的重要潜在靶点。

[关键词] 细胞周期依赖性激酶5; TRPV1; CRMP2; 钙离子通道; 神经病理性疼痛

中图分类号: R741 **文献标识码:** A

Role of CDK5 in Neuropathic Pain

Leyang Wang Linjie Cheng*

Fujian Normal University

[Abstract] Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) is a serine/threonine kinase highly expressed in the nervous system, and its activity mainly depends on specific activating proteins p35 or p39. In recent years, a large number of studies have confirmed that CDK5 plays a key regulatory role in the occurrence and maintenance of neuropathic pain. CDK5 can affect synaptic plasticity, enhance neuron excitability by regulating channels such as TRPV1, CaV3.2, and CaV2.2 through phosphorylation, and promote the activation of microglia and astrocytes, participating in the inflammation amplification response. Gene silencing strategies and small molecule inhibitors targeting CDK5 have shown significant analgesia effects, suggesting that it is an important potential target for neuropathic pain treatment.

[Key words] CDK5; TRPV1; CRMP2; Calcium channel; Neuropathic pain

引言

神经病理性疼痛(NP)是神经系统病变或由疾病引起的神经性疼痛,是一种常见的慢性疼痛,往往涉及中枢与外周神经系统的多层次重构与可塑性改变。常见的神经病理性疼痛包括三叉神经痛、糖尿病神经病理性痛、带状疱疹后遗神经痛和中风后中枢性疼痛^[1]。近年来,蛋白激酶介导的磷酸化调控在神经病理性疼痛中的作用引起关注。研究发现周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)在神经病理性疼痛中表达量发生改变,通过磷酸化其下游因子促进疼痛产生。

1 CDK5的结构及其在神经系统中的功能

周期蛋白依赖性激酶(Cdk)家族由21个成员组成,其中大部分依赖于与特定细胞周期蛋白的结合而激发其活性^[2]。CDK5是一种脯氨酸定向丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,有292个氨基酸组成。但是CDK5的活化并非依赖传统的细胞周期型蛋白,而是依赖于特异性调控亚基p35或p39的结合。p35在生理条件下可瞬时激活CDK5以完成神经发育相关过程,CDK5失调时,钙蛋白酶依赖性蛋

白水解酶将P35裂解为P25^[3],P25介导神经元过度兴奋、突触结构紊乱和神经炎症加剧。动物模型研究显示,周围神经损伤后CDK5及p35的表达显著上升,伴随疼痛敏感行为增强。而抑制CDK5活性可明显缓解机械性触痛和热痛反应,提示CDK5在痛觉信号传导中具有促痛作用。

2 CDK5在神经病理性疼痛中的作用机制

2.1 CDK5调节突触可塑性

在NP中,突触可塑性异常被认为是疼痛持续化与中枢敏化的核心机制之一。沉默信息调节蛋白1(SIRT1)在调控细胞应激、凋亡和代谢中发挥关键作用。在糖尿病性神经病理性疼痛模型中^[4],大鼠脊髓中乙酰化的CDK5(Ac-CDK5)显著升高,说明CDK5乙酰化可能有促痛作用。鞘内注射SIRT1激动剂SRT1720后,糖尿病性神经病理性疼痛模型大鼠脊髓中Ac-CDK5水平明显下降,同时伴随疼痛行为的缓解,表明SIRT1介导的CDK5去乙酰化具有镇痛作用^[5]。鞘内注射SRT1720还导致kalirin-7蛋白表达下调。Kalirin-7是一种神经元特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子,

参与兴奋性突触的形成与重塑。由此推断, SIRT1可能通过调控CDK5的去乙酰化状态, 间接影响kalirin-7介导的突触结构重塑, 减弱神经元兴奋性和中枢敏化, 发挥镇痛效应。

2.2 CDK5磷酸化TRPV1调节神经细胞兴奋性

瞬时受体电位香草醛1 (TRPV1) 是TRP通道家族的重要成员, 它主要存在于三叉神经节和交感神经节的中小型伤害感受神经元中^[6], 介导外界热刺激和化学刺激引发的痛觉反应, CDK5过度活跃会导致三叉神经节中激活的神经元数量在辣椒素刺激后增加。研究表明CDK5在TRPV1的N段结构域(大鼠T406, 小鼠T407)磷酸化TRPV1, 促进Ca²⁺流入, 提高神经元兴奋性。此外, miR-142-5p是一种在人类和大鼠中高度保守的miRNA, 可直接负调控TRPV1的表达, 影响其总体丰度和膜表达, 并且miR-142-5p可以通过CDK5的表达间接调节TRPV1的磷酸化水平^[7]。鞘内注射miR-142-5p agomir抑制坐骨神经慢性压迫损伤模型(CCI)诱导的CDK5和TRPV1上调, 并且可以影响NP的进展。

2.3 CDK5/p35复合物调控CaV3.2通道

T型钙通道 (Cav3.2) 和N型钙离子通道 (Cav2.2) 均能与CDK5结合^[8], 在神经病理性疼痛中发挥作用。其中CDK5对N型通道的调节是间接的, 但能直接磷酸化T型通道, 显著提高神经元的兴奋性, 放大疼痛信号。研究表明, CDK5可在Cav3.2型T型钙通道的Ser561和Ser1987位点进行磷酸化修饰, 从而改变通道的膜定位与功能特性。CDK5可能在外周神经元中介导Cav3.2活化并增强钙信号, 在L5-6脊神经结扎 (SNL) 模型中, DRG中CDK5、Cav3.2及p35的总蛋白水平均明显上调, 但是脊神经中未出现明显差异。在稳定表达Cav3.2的HEK293细胞中共转染CDK5/p35可显著增加通道电流密度, 虽然未改变Cav3.2总蛋白表达量, 但其质膜部分的蛋白水平升高, 说明CDK5介导的磷酸化有助于Cav3.2通道的膜定位与功能激活。

2.4 CDK5-CRMP2-Cav2.2/Nav1.7通路

脑衰反应调节蛋白家族 (CRMPs) 由大脑发育过程中表达的五种胞质磷蛋白组成。它们的表达编排神经突生长, 从而建立神经元极性。CRMP2的翻译后修饰和磷酸化是神经性疼痛的重要组成部分, CDK5在丝氨酸522处磷酸化CRMP2^[9]。CRMP2上有三个磷酸化位点对于背根神经节感觉神经元的钙流入至关重要, 磷酸化的CRMP2使得Cav2.2和Nav1.7表达量上调, 使得DRG神经元膜去极化后钙进入增强, 从而导致神经性疼痛。在SNI模型中观察到CDK5对CRMP2的磷酸化发生在脊髓和DRG中。此外, 有研究表明, 在多发硬化症中, KA受体可以通过CRMP2在T555处的磷酸化下调神经元膜钙通道Cav2.2密度, 降低总体钙活性^[10], 并且损害脊髓兴奋性神经传递。但是在神经病理性疼痛中并未检测到T555上的CRMP2磷酸化。拉考沙胺 ((S)-Lacosamide) 可通过与CRMP2的特异性结合直接抑制CDK5磷酸化CRMP2并调节Cav2.2和Nav1.7的突触前定位。研究表明 (S)-LCM抑制大鼠头颅和脑外腺皮肤异常性疼痛并且逆转SNI大鼠的异常性疼痛。

2.5 CDK5活化小胶质细胞和星形胶质细胞

细胞外信号调节激酶1/2 (ERK1/2) 是连接细胞信号跨膜转

导的MAPK家族的成员, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 是核激素受体超家族的成员, 二者主要由星形胶质细胞表达, 一旦星形胶质细胞被伤害性反应激活, ERK1/2和PPAR γ ^[11]就会迅速磷酸化。CDK5及其激活剂P35也在星形胶质细胞中表达, CCI后脊髓中p35和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达水平呈时间依赖性显著升高, GFAP是星形胶质细胞活化的标志物。并且CDK5/p35与神经元、星形胶质细胞共定位, 说明CDK5可在机械损伤后增加星形胶质细胞的活性。选择性阻断脊髓CDK5/p35、pERK1/2抑制CCI诱导的星形胶质细胞活化, 但是增加pPPAR γ 表达, 表明在CCI条件下, PPAR γ 活性和星形胶质细胞的活化依赖于CDK5/p35和pERK1/2。

E2F1是一种重要的细胞周期调节因子, 参与细胞增殖和周期调节, 并影响炎症反应。E2F1可以通过与CDK5启动子区域结合来促进小胶质细胞中的CDK5转录^[12]。动力相关蛋白1 (DRP1), 是一种GTP酶, 在Ser616位点上被CDK5磷酸化。E2F1促进CDK5介导的DRP1磷酸化, 导致线粒体结构损伤和小胶质细胞中ROS过度积累, 小胶质细胞体显著增大, 伴有炎症介质TNF- α , IL-6, IL-1 β 和CCL2的分泌增加, 进一步引发细胞凋亡和炎症。

3 以CDK5为靶点的药物研发

3.1 基因沉默工具

小干扰RNA (siRNA) 是体外研究中最常用的工具, 直接转染入细胞引导RNA诱导的沉默复合体降解CDK5的mRNA, 从而实现瞬时性敲低。在HPMC细胞中转染CDK5 siRNA (siRNA-266/809), CDK5的mRNA水平和蛋白水平均有明显下降, 同时抑制IL-1 β , IL-6和IL-12的产生和PPAR γ 磷酸化^[13]。腺相关病毒 (AAV) 是常用的shRNA载体。通过AAV病毒载体表达shRNA进行RNAi的相关技术已经非常成熟, 能够有效、快捷和持久地干扰体内基因的表达。AAV9-CDK5-shRNA在整个脑脊液中扩散良好, 有效抑制了CDK5 mRNA的表达, 降低了tau的磷酸化水平以及小鼠大脑和脊髓中行性胶质细胞的数量以及促炎细胞因子和促凋亡蛋白在大脑和脊髓中的表达。

3.2 小分子化合物抑制剂

CDK5小分子抑制剂Roscovitine是一种嘌呤类似物, 其作用机制主要涉及这些激酶的ATP结合袋内的直接竞争性结合, 破坏对癌细胞周期进展和基因表达调节至关重要的磷酸化级联反应。实验表明大鼠椎管内注射Roscovitine下调p-CDK5水平, 有效缓解大鼠急性疼痛模型的疼痛反应。

4 总结与展望

本文综述了CDK5的结构、功能及CDK5在疼痛中的作用机制。CDK5通过磷酸化TRPV1、Cav3、Cav2.2、Nav1.7等离子通道增强神经元兴奋性, 且CDK5可调节突触可塑性、活化星形胶质细胞和小胶质细胞使得疼痛信号进一步放大。目前研究已初步揭示CDK5在神经病理性疼痛中的促进作用, 针对CDK5的基因沉默策略和小分子抑制剂均展现出镇痛效果。CDK5的深入研究有望为神经病理性疼痛的精准治疗提供新的思路。

[基金项目]

福建省中青年教育科研项目资助(项目编号: JAT220053); 项目名称: 卫星细胞参与外周炎症的机制研究。

[参考文献]

[1]程志祥.中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组,中国老年保健协会疼痛病学分会,中国神经病理性疼痛诊疗指南(2024版)[J].中华疼痛学杂志,2024,20(04):484-508.

[2]Pao PC,Tsai LH.Three decades of CDK5[J].J BIOMED SCI. 2021,28(1):79.

[3]周毅,杨亚坤,康平,等.TGF- β 1 调控Cdk5表达在人肾系膜细胞外基质沉积中的作用[J].中国药理学通报,2021,37(12):1688-1693.

[4]吴双双,张颖,寇现娟.跑台运动改善糖尿病大鼠的认知功能障碍[J].Chinese Journal of Tissue Engineering Research /Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu,2023,27(2).

[5]Xie C,Cao Y,Shen Y,et al.SIRT1 Attenuates Neuropathic Pain via CDK5-Kalirin-7 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats[J].Mol Neurobiol.2025,62(8):9670-9685.

[6]黄俊洁,谢银平,葛海龙,等.瞬时受体电位香草酸亚型1通道在抑郁症发病机制和治疗中的基础研究进展[J].中华精神科杂志,2025,58(01):69-74.

[7]Li J,Guo Y,Zhu C,et al.Biosynthesis inhibition of miR-142-5p in a N6-methyladenosine-dependent manner induces neuropathic pain through CDK5/TRPV1 signaling[J].Cell Mol Biol Lett.2025,30(1):16.

[8]Tiwari MN,Hall BE,Ton AT,et al.Activation of cyclin-

dependent kinase 5 broadens action potentials in human sensory neurons[J].Mol Pain.2023Jan-Dec;19:17448069231218353.

[9]Moutal A, Ji Y, Bellampalli SS, et al. Differential expression of CDK5-phosphorylated CRMP2 following a spared nerve injury[J].Mol Brain.2020,13(1):97.

[10]Yu J, Moutal A, Dorame A, et al. Phosphorylated CRMP2 Regulates Spinal Nociceptive Neurotransmission[J].Mol Neurobiol.2019,56(7):5241-5255.

[11]Griggs RB, Donahue RR, Morgenweck J, et al. Pioglitazone rapidly reduces neuropathic pain through astrocyte and nongenomic PPAR γ mechanisms[J].Pain. 2015,156(3):469-482.

[12]Yoshikawa K. Necdin: A purposive integrator of molecular interaction networks for mammalian neuron vitality[J].Genes Cells.2021,26(9):641-683.

[13]Li Z, Feng J, Yang S, et al. Lipopolysaccharide-induced inflammation in human peritoneal mesothelial cells is controlled by ERK1/2-CDK5-PPAR γ axis[J].Ann Transl Med.2021,9(10):850.

作者简介:

王乐阳(1999--),女,汉族,河南周口人,在读硕士,从事神经病理方向研究。

*通讯作者:

程林洁(1987--),女,汉族,福建福州人,硕士研究生,助理研究员,从事生物学方向研究。