

کانال های یونی نفوذپذیر به کلسیم در سیگنال دهی درد

چکیده

تشخیص و پردازش محرکهای درد در نورون های حسی آوران ، بطور زیادی به طیف وسیعی از انواع مختلف کانال های یونی ولتاژی و لیگاندی دریچه دار از جمله کانالهای سدیم، کلسیم و TRP وابسته است. عملکرد این کانال ها شامل تشخیص محرک های شیمیایی و مکانیکی، تولید پتانسیل عمل و تنظیم الگوهای شلیک عصبی، آغاز رهاسازی نوروترنسمیترها در سیناپس شاخ پشتی، و متعاقب آن فعال شدن نورون های طناب نخاعی که این پروژه را به مرکز درد در مغز منتقل می کنند. تصور می شود تغییرات طولانی مدت در بیان و عملکرد کانالهای یونی، در مناطق درد مزمن شرکت می کنند. بسیاری از کانالهای درگیر در مسیرهای آوران درد به یون های کلسیم نفوذپذیر هستند، که این نشان دهنده ی نقش آن در سیگنالینگ سلولی در تولید فعالیت الکتریکی است. در این مقاله، مرور گسترده ای بر کانال های یونی مختلف نفوذپذیر به کلسیم، در مسیرهای مختلف درد و نقش آنها در پاتوفیزیولوژی درد را ارائه داده ایم.

1. مقدمه

درد حاد یا تیز، یک ورودی حسی ضروری است که افراد را از محرک های مضر محیطی مانند گرما یا سرمای شدید، محرک های شیمیایی و آسیب بافتی مکانیکی محافظت می کند (803, 956). هشدارهای آستانه ی درد، ما را از تهدیدات داخلی مانند عفونت ها، شکسته شدن استخوان و پاره شدن تاندون ها آگاه می کند. بدون توانایی احساس کردن درد تیز، یک توقف کوتاه افراد در ادامه دادن فعالیت، منجر به درگیر شدن رفتارهای مضر می شود. این مورد در افرادی که بطور مادرزادی به درد غیرحساس هستند (CIP)، نشان داده شده است، شرایط یا بیماری است که به چندین ژن مختلف وابسته است (214) و در متون ادبیات وجود دارد که شاید بویژه در

قالب آدم شرور Ronald Niedermann در رمان Fire The Girl Who Played Stieg Larsson's

مشخص شده است. درست مثل شخصیت Niedermann، بیماران CIP در زندگی واقعی قادر به احساس درد تیز نیستند، درحالیکه یک احساس طبیعی لمس را حفظ می کنند (214). کودکان مبتلا به CIP، در معرض خطر خودزنی، بدون اینکه متوجه آسیب بافتی شوند، می باشند (124). یک گزارش جالب بر روی گروهی از شش کودک پاکستانی (6 تا 14 سال سن)، خطرات مرتبط با CIP را بیشتر مشخص کرد. این کودکان بطور کامل به دردهای مربوط به آسیب های فیزیکی، غیرحساس بودند و در نتیجه میزبانی بودند که آسیب های فیزیکی مانند سوختگی ها و شکستگی ها را تحمل می کردند. تمام شش کودک پاکستانی، جهش های بی معنایی را در Nav1.7 کانال سدیم داشتند، بنابراین تمام توانایی ها، برای احساس کردن دردهای مکانیکی و حرارتی را از دست داده بودند (204). بیماران CIP کودکانی هستند که می توانند برای زندگی مولد و بارور خودشان، زنده بمانند اما مراقبت مداوم برای محافظت در مقابل آسیب ها، برای آنها ضروری است. در مقابل درد حاد، دردی وجود دارند که مربوط به شرایط درد مزمنی هستند که بنظر نمی رسد برای انجام یک عمل فیزیولوژیکی مفید مانند درد التهابی یا نوروپاتیکی وجود داشته باشند (912). اغلب مدیریت این شرایط درد، دشوار است و نه تنها اثر منفی بر کیفیت زندگی بیمار دارد بلکه توانایی های مربوط به کار کردن را نیز کاهش می دهد در نتیجه یک بار اقتصادی است که بطور محافظه کارانه تنها در ایالات متحده 600 بلیون دلار تخمین زده شده است (419). به این ترتیب، اولویت بالایی برای شناسایی مسکن های جدید حفظ شده است که درد مزمن را (ناخواسته) هدف قرار می دهد، و مقدار کمی از توانایی فرد را برای تشخیص محرک های مضر در نظر می گیرد. درد مزمن شامل تغییراتی در بیان و یا عملکرد برخی از انواع مختلف کانالهای یونی در نورون های حسی درد محیطی و سیستم عصبی مرکزی (CNS) از جمله گیرنده های ان-متیل-دی -آسپاراتات (NMDARs)، و کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار در میان بسیاری دیگر می باشد (954). کانالهای یونی متعددی برای شناسایی و پردازش سیگنالهای درد، شرکت می کنند. زیرمجموعه ای از این کانالها به یون های کلسیم نفوذپذیر هستند که به نوبه خود واسطه میزبان عملکرد سیگنال دهی سلولی مانند رهاسازی نوروترنسمیترها (644)، فعال شدن آنزیم های وابسته به کلسیم، و تغییرات وابسته به کلسیم در بیان ژن هستند (249, 640, 946). بنابراین سیگنالینگ کلسیم نابجا، یک گام اصلی و مهمی است که فعالیت شبکه عصبی را

در مدولاسیون یا تنظیم درد درگیر هستند را تغییر می دهد؛ تغییرات در این شبکه، زیربنا و پایه های سلولی درد مزمن را تشکیل می دهند. در اینجا ما نقش کانالهای یونی نفوذپذیر به کلسیم را در تشخیص، انتقال و پردازش سیگنال درد در مسیرهای آوران درد اولیه، بررسی می کنیم.

2. آناتومی مسیر آوران درد

سیگنال دهی درد با تشخیص محرک های دردناک یا مضر از طریق گیرنده های درد تخصصی اولیه ای که در انتهای محیطی درون پوست یا اندام های داخلی واقع هستند، آغاز می شود. اجسام سلولی این نورون ها در گانگلیون های ریشه پشتی (DRG) یا در گانگلیون های سه قلو (برای عصب دهی حسی سفالیک) هستند، درحالیکه ترمینال ها یا پایانه های عصبی آنها در لایه های سطحی (لامینای 1 و 2) شاخ خلفی طناب نخاعی (برای DRG) یا در ساقه مغز (برای گانگلیون سه قلو) قرار دارند (67). در انسان 29 جفت DRG (در هر سطح مهره) و یک جفت گانگلیون سه قلو شامل نورون های حسی وجود دارد. این نورون ها دارای مورفولوژی خاصی با طرح آکسون تک قطبی کاذب که ناشی از جسم سلولی و تقسیم شدن آن به دو شاخه است: یک طرح بسیار طولانی، زمینه پذیرنده محیطی را هدف قرار داده است، و طرح دوم به CNS در طناب نخاعی یا ساقه مغز مربوط است (شکل 1) (835). بنابراین اکثریت زیادی از نورون های آوران از ساختارهای آکسونی تشکیل شده اند (بیش از 99 درصد غشای سلولی؛ منبع 236). قسمت های دیستال، محرک های خارجی را شناسایی می کنند که منجر به انتشار پتانسیل های عمل در طول فیبرهای آکسون تا سیناپس مرکزی در CNS می شوند. نقش جسم سلولی نورون حسی در کدنویسی اطلاعات حسی، کمتر تعریف شده است (236). نورون های حسی محیطی حس های متنوعی از جمله درد، خارش، لمس متمایز و درک تنش عضلانی بدن (حس عمقی) را انتقال می دهند. طبقه بندی زیرگروه فیبرهای حسی به عملکرد آنها (یعنی سرعت هدایت (CV)) و به ویژگی های آناتومیک (مانند اندازه فیبر آکسون و میلین؛ منبع 274، 275، 697، 1024) آنها بستگی دارد. فیبرهای میلین دار A δ به آرامی با یک CV آهسته تر (12/30 متر بر ثانیه) و قطر کوچکتر (2-5 میکرومتر) و اندازه جسم سلولی (30-40 میکرومتر)، اطلاعات گیرنده درد و لمس را انتقال می دهند. در نهایت فیبرهای C با هدایت آهسته (CV 0.5-2 متر بر ثانیه) با آکسون های نازک فاقد میلین (1.2-0.4 میکرومتر) و اندازه جسم سلولی

یا سوما کوچک (میکرومتر < 25)، بطور عمده در تشخیص سیگنالهای درد و خارش درگیر هستند، و همچنین در حس لمس سبک مربوط به غلغلک نیز شرکت می کنند (447, 1024). مطالعات با استفاده از آماده سازی پوست (727, 1023) یا در شرایط تک واحدی در شرایط طبیعی و زنده، آکسون های عصبی محیطی را با میکرونوروگرافی، ضبط کردند (727, 771, 894, 1023) و تنوع آنها را بیشتر نمایان کردند. بازتاب این اطلاعات عملکردی را برای بیش از یکسال جمع آوری کردند، شرح مفصلی از آناتومی انتهای عصب مرکزی و دیستال که برای روش های فنی جدید مورد نیاز هستند را نیز جمع آوری کردند. با استفاده از موش های اصلاح شده ژنتیکی برای طبقه بندی خاص زیرگروه های فیبر به محققان این اجازه را داد که این موضوع را بررسی کنند، واضح است که سازمان ساختاری فیبرهای دیستال در پوست و فیبرهای مرکزی در شاخ پشتی طناب نخاعی، بسیار پیچیده است. بنابراین براساس این معیارها، نورو ن های درد، یک جمعیت بسیار ناهمگن از نورو ن ها با توجه به مورفولوژی، آناتومی آنها و خواص الکتروفیزیولوژیک آنها را در برمی گیرد (507, 580, 726).

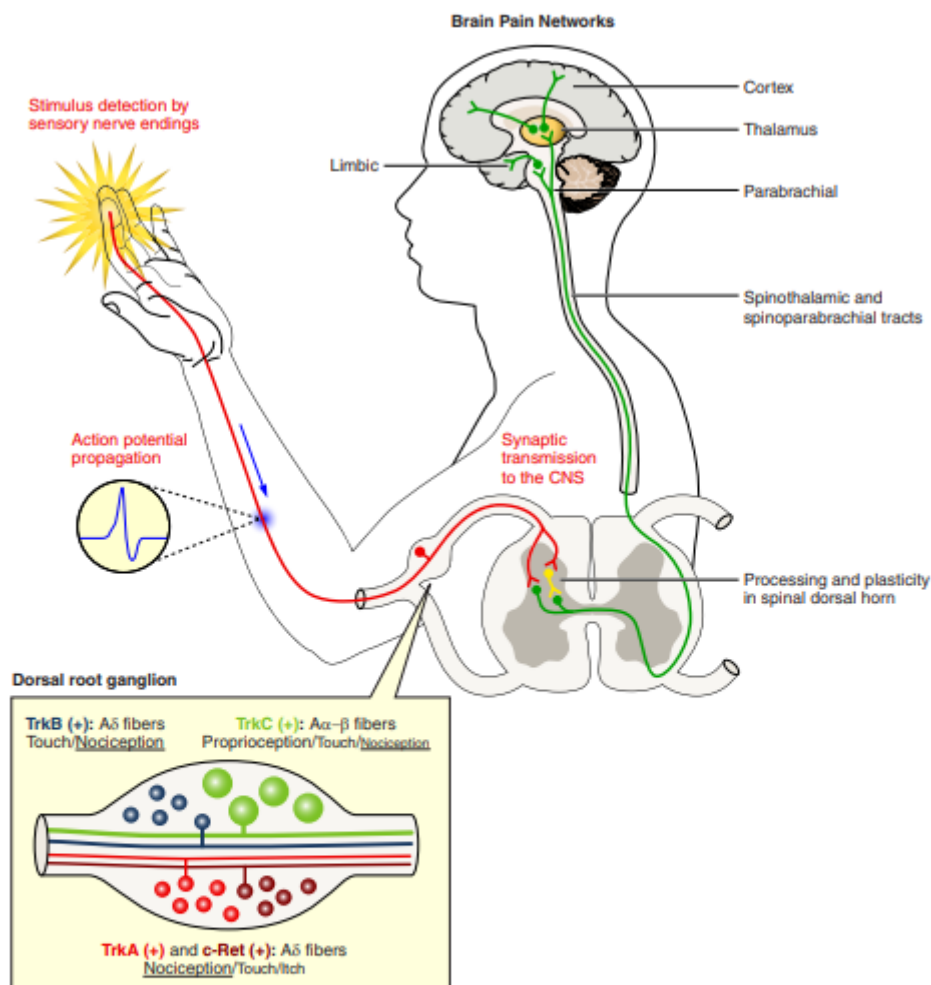


FIGURE 1. Ascending pain neuraxis. Pain sensing neurons in the peripheral nervous system have their soma located in the dorsal root ganglia (DRG). These neurons have a peripheral axon innervating the distal territories (skin, viscera, etc.) where they detect painful stimuli leading to an action potential that travels along the fibers up to the DRG and then to the first relay in the dorsal spinal cord. Sensory neurons within the DRGs are diverse and can be separated based on the expression of neurotrophin receptors. The majority are TrkA- and c-Ret-positive small-diameter sensory afferents that correspond to unmyelinated C-fibers mainly involved in nociception. TrkB- and TrkC-positive myelinated larger diameter afferents correspond to A- δ and A- α/β fibers, respectively. They convey touch and proprioception signals, although both of these subclasses contain nociceptive neurons. The sensory information is processed locally in neuronal circuitry within the dorsal horn of the spinal cord before being sent to the thalamus to convey nociceptive information. Following thalamic filtering, the information is sent to the cortical structures of the pain matrix.

محور مغزی نخاعی یا neuraxis درد صعودی. نورون های حسی درد در سیستم عصبی محیطی، جسم های سلولی دارند که در گانگلیون ریشه پشتی (DRG) واقع هستند. این نورون ها آکسون محیطی دارند که مناطق دیستال را عصب دهی می کنند (پوست، احشاء و غیره) که آنها محرک های دردی را که منجر به پتانسیل عملی می شوند که در طول فیبرها تا DRG سیر می کنند و سپس به رله کردن یا تقویت کردن اولیه در طناب نخاعی پشتی می رسند را شناسایی می کنند. نورون های حسی درون DRGs، متنوع هستند و می توانند براساس بیان گیرنده های نوروتروفین، جدا شوند. اکثریت TrkA و c-Ret مثبت با قطر کوچک، آوران های حسی هستند که بطور عمده با فیبرهای C فاقد میلین که در گیرنده های درد هستند، مطابقت دارند. آوران

های TrkB و TrkC مثبت با قطر بزرگتر میلین دار به ترتیب با فیبرهای $A-\delta$ و $A-\alpha/\beta$ مطابقت دارند. اگر چه هر دوی آنها حاوی نورون های درد هستند، آنها سیگنالهای لمس و حس عمقی را انتقال می دهند. اطلاعات حسی که بطور موضعی پردازش شده اند، در مدار عصبی درون شاخ خلفی طناب نخاعی قبل از اینکه به تالاموس ارسال شوند، به اطلاعات گیرنده درد منتقل می شوند. اطلاعات به دنبال فیلتر شدن تالاموسی، به ساختارهای قشری ماتریس درد فرستاده می شوند. در طول چند سال گذشته، مشخصات مولکولی نورون های درد به طور وسیعی مورد بررسی قرار گرفته اند، واضح است که برخی از فاکتورها/ نشانگرها، زیرمجموعه های خاصی از نورون ها را تعریف می کنند. برای مثال، نورون های گیرنده درد در حیوانات بالغ، به دو طبقه اصلی براساس بیان گیرنده های نوروتروفین آنها، طبقه بندی شده اند: 1) نورون هایی که به فاکتور رشد عصبی نوروتروفین (NGF) وابسته هستند که گیرنده های TrkA را بیان می کنند و 2) نورون هایی که به اعضای خانواده فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال (GDNF) پاسخ می دهند، که رسپتور یا گیرنده Ret را بیان می کنند (613، 614). از آنجا که آنها از دو دودمان یا نژاد مجزا در طول تکامل با نورون های TrkA یا Ret اوایل یا اواخر منشا می گیرند، این جمعیت حتی متنوع تر از دو گروه می باشد. بنابراین زیرشاخه ها را می توان توسط تشخیص نشانگرهای مولکولی، از هم مجزا کرد. در میان این نشانگرها، نورون های TrkA مثبت، پپتید کلستونین وابسته به ژن (CGRP) و ماده P (SP) را بیان می کنند و بنابراین به گیرنده های peptidergic اشاره شده اند. در مقابل، گیرنده های درد غیر peptidergic بطور عمده از نورون های مثبت Ret تشکیل شده اند. این دو گروه از نورون ها، بطور آناتومیکی لامینای مشخصی را در شاخ خلفی با فیبرهای TrkA بیرونی ترین منطقه عصب دهی می کند (لامینای 1) و فیبرهای Ret، لایه مشخصی از لامینای 2 را عصب دهی می کند (507، 532، 613). علاوه بر این، این دو جمعیت ناهمگن نیستند و شامل نشانگرهای سیتولوژی مشخصی هستند که نقش های خاص آنها را در شناسایی اطلاعات حسی منعکس می کنند. برای مثال، سلولهای Ret مثبت، شامل جمعیتی از نورون ها هستند که ترکیبات گلیکول سطح سلول را بیان می کنند و بطور خاصی توسط ایزولکتین B4 (IB4) از *Griffonia simplicifolia* تشخیص داده می شوند (613). یک زیرگروه خاص از سلولهای Ret مثبت و IB4 منفی، مربوط به فیبرهای C آستانه پایین mechanoreceptive یا پذیرنده مکانیکی هستند که بطور ویژه تیروزین هیدروکسیلاز را بیان می کنند و انتقال دهنده گلوتمات وریکولی

VGlut3 هستند (532, 767). برخی از مطالعات نشان دادند که گیرنده های درد IB4 مثبت کوچک و نورون های منفی، نقش های مشخص و متمایزی را در درد بازی می کنند (245, 809, 964). به جلوتر که برویم، به چالش کشیدن برای شناسایی نشانگرهای مولکولی از نورون های حسی زیرگروههای جمعیت مختلفی که هم پوشانی ندارند، مهم خواهد بود و آنها را به پاسخ های ویژه درد و حس لامسه مرتبط می کند. برخی از نشانگرها، با گروهی از فیبرهای آوران از جمله کانالهای یونی نفوذپذیر به کلسیمی که در اینجا مرور می شوند، مربوط هستند. اگر چه بیان TRPV1 و TRPM8 در نورون های کشت داده شده، مشاهده شده است (237)، TRPM8 رسپتور سرما/ منتول (689) و TRPV1 رسپتور گرما/وانیل اوید (vanilloid) (138) را به گروههای غیر مشترک گیرنده های درد، جدا کرده اند. TRPA1 رسپتور یا گیرنده روغن خردل و P2X3 رسپتور purinergic، عمدتاً در نورون های IB4 مثبت بیان می شوند (55, 109). نورون هایی که کانالهای کلسیمی دریچه دار با ولتاژ کم را بیان می کنند بنظر می رسد برای بیان رسپتور μ -opioid، منفی هستند (بیان نمی کنند). در مجموع این نشان می دهد که کانالهای نفوذپذیر به کلسیم می توانند نشانگرهای مفیدی از انواع فیبرهای آوران اولیه خاص باشند. پروتئین های پیام رسان متعدد دیگری مانند رسپتورهای جفت شده با G پروتئین از طبقه Mrgpr/SNSR (GPCRs) هستند که بطور گسترده در حالت منحصربفردی بیان می شوند (533). یکی دیگر از منابع مولکولی تنوع، انواع اسپیلیس های مجزا از ژن های منفردی هستند که می توانند بطور ویژه درون زیرمجموعه ای از نورون های حسی بیان شوند. که این با مثالی نشان داده شده است که برای کانالهای کلسیمی از نوع N با زیرواحد Cav2.2 کدگذاری شده است، بیان اگزون 37، به نورون های گیرنده درد محدود شده است و به عنوان یک سوئیچ مولکولی عمل می کند که کانال را به سمت نقش خاصی در درد و تعدیل بوسیله GPCRs (25, 36, 82) می برد. چگونگی تشخیص این زیرگروههای نورون های گیرنده درد بطور مولکولی مشخص شده اند و از لحاظ عملکردی متنوع هستند که تا حد زیادی درک بیولوژی درد گسترش یافته است، اما این همچنین چالشی را در بسیاری از کارهای آزمایشگاهی بر روی فیزیولوژی مولکولی درد، نشان می دهد.

شاخ پستی طناب نخاعی، مرکز پردازش حسی ضروری CNS است که حس محیطی را به مغز متصل می کند. در این مسیر درد، نورون های شاخ پستی، ورودی ها را از گیرنده های درد محیطی، نورون های واسطه ای

موضعی، و برآمدگی های نزولی ادغام می کنند و سیگنالهای پردازش شده را به شبکه درد مغزی منتقل می کنند (شکل 1) (851). نورون ها در لایه سطحی شاخ پشتی (لامینای 1 و 2) بطور اولیه ورودی های خاص درد را از طریق فیبرهای آوران اولیه A δ و C با آستانه بالا، دریافت می کنند. نورون های لامینای 1 و 2، ناهمگنی قابل توجهی را خصوصیات مولکولی، عملکردی و مورفولوژیکی را نشان می دهند و می توانند به دو زیرگروه براساس مشخصات مورفولوژیکی، بیولوژیکی و الکتروفیزیولوژیکی تقسیم شوند. نورون های واسطه ای تحریکی و مهاری، در لامینای 1 و 2 بطور غالب وجود دارند، در حالیکه زیرمجموعه ای از نورون های لامینای 1 مستقیماً به مراکز درد در مغز که شامل مناطق پارابرنشیال جانبی، ماده خاکستری دور قناتی، و تالاموس می باشد، برجسته می شوند. در لامینای عمقی تر شاخ خلفی (لامینای 5)، طیف وسیعی از نورون های دینامیکی به هر دو ورودی های بی ضرر و دردناک پاسخ می دهند و به شبکه درد در مغز از طریق مسیر نخاعی-تالاموسی برجسته می شوند. اخیراً روش های اپتوژنیک پیشرفته، با تکنیک های تصویربرداری و ضبط طناب نخاعی ترکیب شده است که، پتانسیلی را برای باز کردن اسرار باقی مانده در مورد چگونگی اطلاعات حسی بی ضرر و دردناک در درون مدار سیناپسی پیچیده شاخ خلفی طناب نخاعی در طول پردازش شرایط طبیعی و درد پاتولوژیک، بوجود آورده است.

3. انواع عمده و مدل‌های حیوانی اصلی درد

همانطور که در بالا بحث شد، گیرنده درد در درجه اول، یک مکانیسم حفاظتی است. بنابراین درد حاد یک پدیده فیزیولوژیکی است که بیان غیرطبیعی گیرنده ها و کانالهای یونی را شامل نمی شود. که این در مطالعات بالینی که شامل بیماران انسانی و مدل‌های حیوانی بودند، و با استفاده از استراتژی های فارماکولوژیکی و سرکوب ژن یا آزمایشات بیان بیش از حد در جوندگان یا موجودات ساده تر مانند دروزوفیلا یا zebrafish (گورخرماهی)، بررسی شده است (518, 519, 555, 864). آزمایش درد حاد می تواند از طریق کاربرد طیفی از محرک ها (الکتریکی، حرارتی، مکانیکی یا شیمیایی) که می توانند کم و بیش بموقع یا بشدت کنترل شوند، بدست بیاید. سوماتیک جلدی یا درد مجمله (تحریک انتهای اعصاب پوست)، تابحال پرکاربردترین روش برای بررسی درد حاد در حیوانات بوده است، اما درد احشایی نیز از طریق تحریک انتهای عصبی در ارگان های توخالی (دستگاه

گوارش و مثانه) بررسی شده است. عوارض حاد به علت درد بیش از حد گیرنده درد می تواند توسط محرک های حرارتی و مکانیکی یا از طریق محرک های شیمیایی مانند تزریق زیرجلدی فرمالین و با استفاده از آگونیست های شیمیایی کانالهای یونی که در تشخیص سیگنالهای درد دخالت دارند (برای مثال کاپسایسین یا capsaicin، روغن خردل، اسید) القا شوند. در مورد آزمایش فرمالین، متعاقب رفتار تحریکی تونیک قوی گیرنده درد، یک پاسخ دوفازی، تحریک اولیه نورو ن های حسی گیرنده درد محیطی را منعکس می کند و یک فاز دوم تاخیری مرتبط با تسهیل پاسخ های شاخ خلفی (حساس سازی مرکزی) توسط واکنش التهابی نشان دار شده تولید می کند (405).

حساس سازی سیستم درد، نشانگر پاسخ التهابی است. بدنبال آسیب بافت به علت یک جراحت، سوختگی ، عفونت یا تومور ، پاسخ التهابی بوجود می آید که پاسخ های درد را تغییر می دهد. در کوتاه مدت، حساس سازی ممکن است به عنوان یک فرایند محافظتی در قسمت های آسیب دیده بدن عمل کند، و افزایش در شدت درد از آسیب بیشتر مناطق ملتهب از طریق تحریک بیش از حد، جلوگیری می کند. توجه داشته باشید خود تحریک بیش از حد درد، از پدیده به اصطلاح التهاب neurogenic بوجود می آید. در واقع، فعال شدن پایانه های حسی محیطی توسط دیپلاریزاسیون موضعی، واکنش های آکسونی یا واکنش های ریشه خلفی، رهاسازی ماده فعال زیستی، از جمله نوروپپتیدهای پیش التهابی، SP و CGRP است. این مولکولها، بر اهداف سلولی محیطی از جمله سلولهای ایمنی (مثل ماست سل ها) و سلولهای واسکولار یا عروقی (برای مرور رفرنس 568 را ببینید) عمل می کنند، که منجر به دگرانولاسیون ماست سل ها، تغییر در تراوایی عروقی و تصفیه نوتروفیل ها می شوند. این نوروترنسمیترها در فیبرهای Aδ میلین دار و فیبرهای C فاقد میلین قرار دارند که به capsaicin حساس هستند و برای کانال TRPV1 ، immunoreactive هستند (198, 701, 822). بنابراین، قطع فیبرهای درد TRPV1 مثبت، با اجرای سیستماتیک آنالوگ کاپسایسین سبب تخلیه SP و CGRP در بافت محیطی می شود، و منجر به سرکوب سیستم ایمنی می شود. SP به عنوان یک میانجی مهم التهاب نوروزنیک شناخته شده است، فعال سازی و تجدید سلولهای ایمنی را بهبود می بخشد، رهاسازی سیتوکین های پیش التهابی را بیشتر می کند، و تولید سلولهای ایمنی جدید را القاء می کند. SP همچنین رهاسازی هیستامین را از ماست سل ها را تحریک می کند و پاسخ های التهابی را بیشتر تشدید می کند. حساس سازی یا حساسیت درد

منجر به "allodynia" (یعنی درک یک محرک بی ضرر بصورت دردناک) یا "hyperalgesia" یا پردردی (درد تشدید شده در پاسخ به یک محرک دردناک) می شود. عوامل متعددی هستند که می توانند بر واکنش های التهابی (مانند پروستاگلاندین ها، برادی کینین، پروتون ها، CGRP، هیستامین، NGF، اینترلوکینها، فاکتور آلفا نکروز کننده تومور (TNF- α)) در حساسیت زایی شرکت کنند، و برخی از این میانجی ها باعث تعدیل کوتاه مدت افکتورها از جمله کانالهای نفوذپذیر به کلیسمی که در اینجا مرور شدند، می شوند. که این می تواند در قالبی از تنظیم فعالیت کانالهای عملکردی، افزایش جاگذاری کانال های غشاء پلاسمایی، تنظیم رونویسی کانال، و احتمالاً بسیاری از مکانیسم های دیگر پس از ترجمه که در ارتقاء تجدید یا جلوگیری از تخریب این کانال ها دخالت دارند، رخ دهد. مدل های متمایزی از التهاب، در حیوانات آزمایشگاهی در سطحی از پوست (برای تزریق زیرجلدی کارائینان یا ادجوانت Freund's کامل (CFA) به درون پنجه)، مفصل زانو (مدل تک آرتریت CFA)، یا روده (مانند کولیت یا التهاب روده القا شده با سولفات دکستران سدیم (DSS)) بکار برده شده اند. اگر چه بسیاری از مدل های حیوانی توسعه یافته اند، همه ی آنها یک مشخصه از حساسیت سازی نوروپاتی های آوران اولیه را به علت تغییر عملکرد کانال یونی، مشترک دارند (در میان فاکتورهای دیگر).

هنگامی که سیستم عصبی آسیب دیده باشد، مدارهای درد بطور پاتولوژیکی بوجود بیایند، به این معنا که بطور غیرطبیعی و مزمن در غیاب محرک مضر محیطی درد تولید می کنند. این شرایط را به عنوان "درد نوروپاتیک" طبقه بندی می کنند. درد محیطی نوروپاتیک (PNP) یکی از رایج ترین نوع درد نوروپاتیک است که 8 درصد از جمعیت اروپا و آمریکای شمالی به آن مبتلا هستند. PNP ممکن است از ترومای عصبی، دیابت، نوروآلرژی پس از هرپس، اسکروز متعدد، شیمی درمانی ضد سرطان، یا درمان های ضد ویروسی بوجود بیاید. درد مزمن یک معضل PNP است، و چالش برانگیزترین شکلی از درد برای پزشکان در مورد مدیریت کردن آن است. علی رغم افزایش دانش در مورد پاتوفیزیولوژی، یک کمبود درباره گزینه های درمانی موثر وجود دارد. حتی درمان هایی که بطور ویژه به PNP اختصاص داده شده اند، مانند داروهای ضد افسردگی یا گاباپنتونوئیدها، اغلب در درمان ناموفق بوده اند. اگرچه پرگابالین یک داروی پر فروش است، اما هنگامی که به بیماران مبتلا به PNP داده می شود، اثرات ضد درد ضعیفی دارد (تقریباً 1.5 تا 2 در مقیاس 10 نقطه). بنابراین آشکار است که به مولکولهای موثرتری نیاز است. طیف وسیعی از مدل های پیش بالینی نوروپاتیک در جوندگان توسعه یافته اند. که شامل

تغییرات تروما اعصاب محیطی مانند ligatures ، قطع، فشرده سازی که اغلب مربوط به اعصاب سیاتیک (83, 227, 476, 478, 769)، عصب infraorbital، و ریشه های عصب سه قلو (913, 984) هستند. بعلاوه تغییرات متابولیکی (مدل های دیابت 1 یا 2؛ رفرنس 203, 513) و تجویز ترکیبات سمی مانند درمانهای شیمی درمانی، و درمان های ضد HIV، به عنوان مدل های حیوانی درد نوروپاتیک بکاربرده می شوند (22, 230, 443, 444, 541, 825). در مورد فعالیت دارهای سمی مانند شیمی درمانی، اتیولوژی یا علت های مشاهده شده درون مدل های جونده بطور قابل ملاحظه ای مشابه آنچه که در کلینیک مشاهده شده اند، می باشد. همانطور که در درد التهابی، شرایط درد نوروپاتیک منجر به پدیده هایی مانند allodynia و هیپرآلرژی می شود و این در زیر بحث شده است، کانالهای یونی نفوذپذیر به کلسیم نقش مهمی را در این روند بازی می کنند.

4. کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار

A. زیرگروه کانال کلسیم و ترکیبات مولکولی

کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار، مسیر غالب و عمده برای ورودی کلسیم میانجی کننده دپلاریزاسیون به درون نوروها می باشند. خانواده کانالهای کلسیمی متشکل از برخی از زیرگروه های کانال های مختلف می باشد که می توانند به دو گروه براساس وابستگی ولتاژی فعالیتشان تقسیم شوند: کانالهای فعال شده با ولتاژ کم (LVA) و کانالهای فعال شده با ولتاژ بالا (HVA). خانواده کانالهای HVA، متنوع تر هستند و می توانند تقسیمات بیشتری را براساس مشخصات عملکردی و فارماکولوژیکی (دارویی) داشته باشند، که به انواع L-, N-, Q-, P-، و R تقسیم می شوند. در واقع این انواع مختلف زیرگروه های کانال های HVA، می توانند از طریق حساسیت خودشان به آنتاگونیست های مشخص، تشخیص داده شوند: کانالهای نوع N، به شدت توسط ω -conotoxins GVIA و MVIIA بلوک می شوند، کانالهای نوع P و Q با وابستگی های مختلفی توسط سم عنکبوتی ω -agatoxin IVA بلوک می شوند، کانالهای نوع L، به هر دو آگونیست ها و آنتاگونیست های دی هیدروپیریدین حساس هستند، و کانالهای نوع R، توسط سم عنکبوتی SNX-482، مهار می شوند، اگر چه کانالهای R غیرحساس به SNX-482 نیز در انواع خاصی از نوروها شناخته شده اند. ایزوفرم های کانالهای کلسیم مختلف، توزیع سلولی و جایگاه درون سلولی متمایز و نقش های عملکردی خاصی را نشان می دهند. در

ابتدا تصور می شد که انواع کانالهای P, N-، و Q، عمدتاً در پایانه های عصبی پیش سیناپسی بیان می شوند، که در آنها رهاسازی و انتشار نوروترنسمیترها را باعث می شوند. کانالهای نوع L، جفت شدن تحریک-انقباض را در ماهیچه ها و قلب را باعث می شوند و در نورون هایی که آنها اغلب در جسم سلولی بیان می شوند، ممکن است در فعال سازی آنزیم های وابسته به کلسیم و رونویسی ژن سهیم باشند. با این حال، نقش دقیق و توزیع هر یک از زیرگروه های کانال، به زیرگروه نورون وابسته هستند، بطوری که بسیاری از کانالهای کلسیم در جایگاههای مختلف درون سلولی بیان می شوند. برای مثال هر دو نوع N و L کانال ها می توانند در دندریت ها بیان شوند، و در واقع طیف وسیع تری از عملکرد ها را حمایت می کنند. هنگامی که درمان های جدید کانالهای کلسیم با خطر کمتر عوارض جانبی طراحی می شوند، در نهایت این نقش های عملکردی متنوع یک چالشی را ایجاد می کنند. کانالهای کلسیم نوع T در سطح مولکولی و بیوشیمیایی، با یک زیرواحد منفرد $\text{Cav}\alpha 1$ تشکیل می شوند، که این زیرواحد یک پروتئین ~250 کیلودالتونی است که از چهار دمین غشایی تشکیل شده است که توسط نواحی سیتوپلاسمی متصل شده اند، و شاخه های NH_2 و COOH نیز سیتوپلاسمی هستند. هر دمین غشایی متشکل از شش مارپیچ غشایی است ($\text{S}1$ تا $\text{S}6$) که ناحیه حسگر ولتاژ را تشکیل می دهند، بعلاوه یک موتیف P لوپ یا حلقه که مجدداً وارد می شود وجود دارد که خطوط منافذ کانال و انتخاب یونی را کنترل می کنند. ژنوم پستانداران، سه زیرواحد $\alpha 1$ کانال کلسیم نوع T مشخص را کدنویسی می کنند، که $\text{Cav}3.1$ ، $\text{Cav}3.2$ و $\text{Cav}3.3$ نامیده می شوند (205، 520، 695، 696)، هر یک از این ها اسپلیسینگ متناوب دارند و توزیع بافت مغزی مجزایی را نشان می دهند. در مقابل کانالهای HVA، مجتمع های پروتئینی هترومولتی مریک هستند که از طریق سرهم بندی زیرواحدهای $\text{Cav}\beta$ ، $\text{Cav}\alpha 1$ و $\text{Cav}\alpha 2\delta$ در یک استوکیومتری 1:1:1 شکل می گیرند (شکل 2). بعلاوه بنظر می رسد کالمودولین، بخشی از تمام مجتمع کانال کلسیم HVA است. انواع مشخص کانالهای HVA، مانند کانالهای نوع L ماهیچه های اسکلتی نیز شامل زیرواحد $\text{Cav}\gamma$ هستند (41، 826). زیرواحد $\text{Cav}\alpha 1$ ، HVA در دو خانواده اصلی قرار می گیرند. خانواده $\text{Cav}1$ که چهار عضو دارد ($\text{Cav}1.1$ تا $\text{Cav}1.4$)، که تمام کانالهای کلسیم نوع L را کدنویسی می کنند، درحالیکه خانواده $\text{Cav}2$ ، شامل $\text{Cav}2.1$ (انواع P و Q را کدنویسی می کنند)، $\text{Cav}2.2$ (نوع N را کدنویسی می کند) و $\text{Cav}2.3$ (نوع R را کدنویسی می کند) می باشد. در تمام زیرواحدهای $\text{Cav}\alpha 1$ شناخته شده،

اسپلاسینگ متناوب رخ می دهد، در برخی از موارد کانالها با رفتارهای عملکردی مختلف بطور چشمگیری افزایش می یابند (23, 543, 775, 830, 837). نشان داده شده که در کانال های Cav2.1، اسپلاسینگ متناوب در دو ناحیه کانالها برای تعیین اینکه آیا یک کانال مانند کانال نوع P یا Q رفتار می کند، انجام می شود.

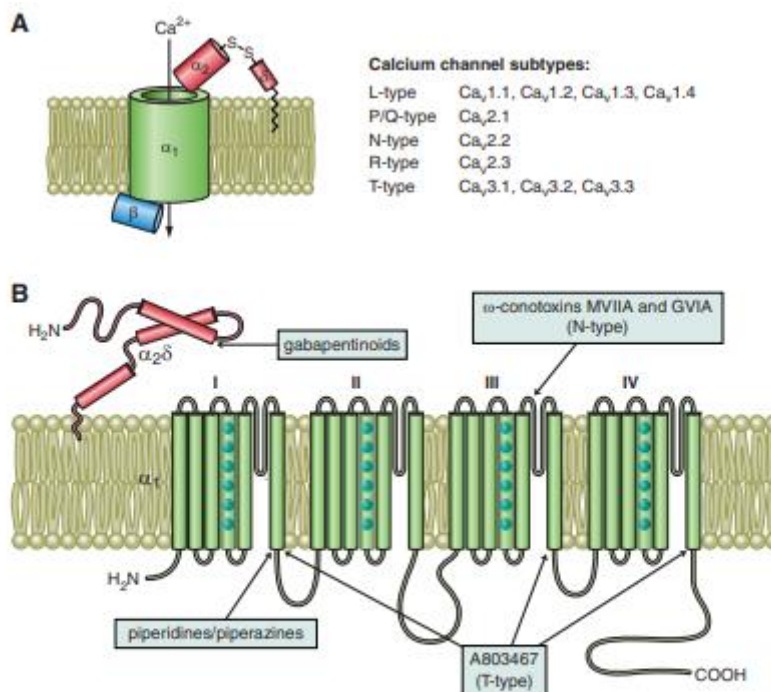


FIGURE 2. Structure and molecular assembly of voltage-gated calcium channels. **A:** high voltage activated (HVA) calcium channels are formed through the assembly of Cavα1, Cavβ, and Cavα2δ subunits. The nature of the Cavα1 subunits determines the calcium channel subtype. **B:** membrane topology of calcium channel subunits that are known targets for analgesics, and localization of key calcium channel antagonist binding sites. Gabapentinoids such as gabapentin and pregabalin bind to the Cavα2δ subunit, whereas classical calcium channel antagonists such as conotoxins (269, 289) and piperidines (1006) interact with the Cavα1 subunit.

سرهم بندی یا مونتاژ ساختاری و مولکولی کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار. **A:** کانالهای کلسیم فعال شده با ولتاژ بالا (HVA) از طریق مونتاژ زیرواحدهای Cavα1, Cavβ و Cavα2δ تشکیل می شوند. ماهیت زیرواحد Cavα1، زیرگروه کانال کلسیم را تعیین می کند. **B:** توپولوژی غشاء زیرواحدهای کانال کلسیم، اهداف آنالژیک (مسکن ها) را مشخص می کند و همچنین مکان باند شدن آنتاگونیست های مهم را به کانال کلسیم مشخص می کند. گاباپنتونوئیدها مانند گاباپنتین و پرگابالین به زیرواحد Cavα2δ متصل می شوند، درحالیکه آنتاگونیست های کلاسیک کانال کلسیم مانند conotoxins و piperidines با زیرواحد Cavα1 برهمکنش می کنند. در مهره داران، چهار ژن وجود دارد که زیرواحد Cavβ را کد می کنند. این ها پروتئین های سیتوپلاسمی (به استثنای یکی از واریانت های اسپلیس Cavβ2 palmitoylate) هستند که با زیرواحد Cavα1 در دمین I-II ناحیه اتصال دهنده، مرتبط هستند. آنها بیان غشایی کانالها را از طریق تداخل با حفظ

ER و یوبی کوبینه کردن، افزایش می دهند؛ بعلاوه احتمالا رونویسی ژن مستقل از فعالیت کانال کلسیمی را تنظیم می کنند. همچنین چهار نوع مختلف از زیرواحد $\text{Cav}\alpha 2\delta$ وجود دارد. هر یک از آنها محصولات ژن های منفردی هستند که بطور پس از ترجمه ای شکافته می شوند و سپس از طریق پیوند دی سولفید دوباره متصل می شوند. پروتئین $\alpha 2$ یک پروتئین خارج سلولی است، درحالیکه بنظر می رسد پروتئین δ ، بصورت GPI glycoprophatidylinositol به قسمت خارج سلولی غشا پلاسمی لنگر می شود.

مانند زیرواحد $\text{Cav}\beta$ ، زیرواحد $\text{Cav}\alpha 2\delta$ بیان غشایی زیرواحد $\text{Cav}\alpha 1$ را افزایش می دهد، و احتمالا از طریق مکانیسم مشخصی اینکارا را انجام می دهد (865, 982). بعلاوه برای تنظیم انتقالات غشایی، بیان همزمان زیرواحدهای کانال های کلسیمی فرعی، می توانند خصوصیات عملکردی و فارماکولوژیکی مجتمع کانال کلسیمی را تغییر دهند و ممکن است حساسیت را به تنظیم پیامبرهای ثانویه را نیز تغییر دهند. زیرواحد $\text{Cav}\gamma$ توسط یکی از هشت ژن مختلف کدنویسی می شود و متشکل از چهار مارپیچ گذرنده از غشاء است. برخلاف کانالهای کلسیمی نوع L ماهیچه های اسکلتی، هنوز مشخص نیست که کانالهای کلسیمی نوروونی با زیرواحد $\text{Cav}\gamma$ مرتبط باشند. نوروون های آوران اولیه، انواع متعددی از کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار را از جمله P- ، N- ، R- و L- زیرواحد $\text{Cav}\alpha 1$ و چندین ایزوفرم کانال کلسیمی فرعی را بیان می کنند. در زیر ما نقش انواع این کانالها را در انتقال درد و مفید بودن آنها به عنوان اهدافی برای آنالجزیک (مسکن ها)، مشخص کرده ایم.

B. نقش کانالهای نوع N در مسیر آوران درد

کانالهای کلسیمی نوع N، تقریبا بطور انحصاری در بافت عصبی بیان می شوند و در پایانه های عصبی پیش سیناپسی غنی تر هستند جایی که آنها منجر به رهاسازی نوروترنسمیترها از طریق ارتباط فیزیکی با ماشین انتشار سیناپسی می شوند. که این نوع کانال همچنین برای پایانه فیبرهای آوران اولیه بکار برده می شود که سیناپس ها در شاخ خلفی طناب نخاعی قرار دارند. ورود کلسیم به پایانه عصبی سیناپسی، نوروترنسمیترهایی مانند گلوتامات، CGRP و SP را آزاد می کند. در نتیجه مهار فعالیت کانال کلسیم نوع N، منجر به کاهش نوروترنسمیترها و بنابراین آنالژی یا بی دردی می شود. موش ناک اوت شده کانال نوع N (کانال های نوع N در موش حذف شده اند)، به درد حساسیت کمی دارد (hyposensitive) (365, 474, 745, 747) و تنها یک

فنتوتیپ نسبتاً خفیف CNS، در این حیوانات وجود دارد که سطح اضطراب را کاهش می دهد و علائم ترک الکل را نیز کاهش می دهد. در مجموع این یافته ها نشان می دهد که کانال های نوع N ، بطور بالقوه اهداف دارویی مناسب و بادوامی برای توسعه آنالجزیک های جدید هستند. مانند بسیاری از دیگر ایزوفرم های کانالهای کلسیم، تشکیل منافذ زیرواحد Cav2.2 $\alpha 1$ تحت اسپلیسینگ متناوب در جایگاههای مختلف هستند، از جمله اگزون 37، که به صورت اگزون a37 یا b37 وجود دارد. جالب توجه است که کانالهای متشکل از اگزون a37 تقریباً بطور انحصاری برای نورون های کوچک درد که برای کانالهای Nav1.7 مثبت هستند، محدود شده اند. در سیستم های بیان زودگذر، ورود اگزون 37 منجر به افزایش تمام چگالی فعلی سلول می شود، ولتاژ فعال سازی را تغییر می دهد و تنظیم فعالیت کانال را توسط G پروتئین ها و تیروزین کیناز تغییر می دهد (134, 577, 723). در شرایط زنده آزمایشات فلج siRNA نشان می دهد که درد پایه و درد التهابی توسط کانالهای متشکل از اگزون a 37 میانجی می شوند. بنظر می رسد allodynia لمسی در پاسخ به بست عصب سیاتیک بر هر دو واریانت اسپلیس متکی است، در حالیکه در مدل های حیوانی مشابه، هیپرآلرژی حرارتی عمدتاً به اگزون نوع a37 وابسته است. آزمایشات با موش های ترنس ژنیک که منحصراً اگزون a37 را بیان می کنند، در مقایسه با موشی که اگزون b37 را بیان می کند، حساسیت بیشتری نسبت به بی دردی ناشی مورفین نشان می دهد. در مجموع این اطلاعات نشان می دهند که کانالهای متشکل از اگزون a37 ممکن است یک هدف مناسب تر برای آنالجزیک در مقایسه با کانالهای متشکل از اگزون b 37 باشند. با این حال، در شرایط عملی، هدف انتخابی کانال اگزون a37 از طریق داروها یک چالش قابل توجهی را ایجاد می کند، اگزون a37 از اگزون b37 تنها در 14 آمینواسید باقی مانده درون دم انتهای COOH سیتوپلاسمی کانال تفاوت دارد. با این حال ، همانطور که در زیر ذکر کرده ایم، ممکن است برای بهره برداری از تفاوت در خصوصیات دریچه ای دو کانال از مهارکننده های وابسته به مکان استفاده کنند.

C. اثرات ضد درد مهارکننده های مستقیم کانال های نوع N

یکی از ویژگی های متمایز کانال های کلسیم نوع N، حساسیت آنها به ω -conotoxin GVIA است که یک سم پپتید جدا شده از ماهی که صدف *Conus geographus* را شکار می کند است. این پپتید 27

آمینواسیدی، یک ساختار ستونی سخت دارد که به علت تشکیل سه پیوند دی سولفید می باشد، و جریان را از طریق بستن وستیبول خارجی منفذ Cav2.2 بلوک می کنند. که این عمل مسدود شدن، بطور ضعیفی قابل برگشت است، اما بنظر می رسد هیپرپلاریزاسیون قوی غشایی به نفع غیربلوکه شدن است. هنگامی که بطور داخل نخاعی به جوندگان انتقال داده می شود، این پپتید موجب سرکوب قوی درد می شود (240, 673, 766). سم مرتبط با مسدود کردن ساختاری 25 آمینو اسید کانال نوع N، از حلزون *Conus magus* جداسازی شده است و ω -conotoxin MVIIA نامیده می شود. این پپتید با GVIA، زمانی که بصورت انتقال داخل نخاعی داده شود سبب آنالژی یا بی دردی قوی می شود (107, 148, 766, 928). MVIIA می تواند در شرایط آزمایشگاهی سنتز شود، و باندهای دی سولفید بطور صحیح تشکیل شوند و تا بخورند، بنابراین فعالیت مسدود شدن حفظ می شود. این به سم اجازه می دهد تا به عنوان یک درمان برای درمان درد در انسان تحت نام تجاری Prialit بکار برده شود، و برای استفاده در انسان ها برای درمان بیماران مبتلا به درد سرطان مقاوم به درمان، تایید شده است (45, 605, 796, 920). با این حال، به دلیل اینکه این پپتید به آسانی از سد خونی مغزی عبور نمی کند، باید بصورت داخل نخاعی از طریق کاشت مینی پمپ ها انتقال داده شوند. بعلاوه برخی از عوارض جانبی Prialit گزارش شده اند از جمله سرگیجه، تاری دید، کاهش فشار خون و مشکلات حافظه ای (694, 725)، پس در نتیجه این دارو یک پنجره درمانی ضعیف است. که سپس سوالاتی را مطرح می کند که چرا انتقال دقیق و حاد مهارکننده انتخابی کانال نوع N، می تواند عوارض جانبی را تولید کند، و هنگامی که تمام پروتئین Cav2.2 در موش حذف می شود، فقط یک فنوتیپ خفیف حاصل می شود. درحالیکه ممکن است MVIIA بتواند فعالیت های ناشناخته خارج از هدف موردنظر را داشته باشد، که توجیه احتمالی این است که سرکوب ژن ممکن است در جبران زیرگروه های دیگر کانالهای کلسیمی باشد، (مانند کانالهای نوع P/Q که در پاسخ به انسداد مزمن کانال نوع N گزارش شده اند؛ منبع 341)، درحالیکه انسداد حاد، ورود کلسیم را بدون زمانی برای ایجاد مکانیسم های جبرانی، حذف می کند. مجموعه پپتیدهای مرتبط از *Conus fulman* و *Conus catus*، شامل CVIF، ω -conotoxins FVIA، CVID، CVIE و نیز به شدت کانالهای کلسیم نوع N را مهار می کنند و اثرات ضد درد را نشان می دهند (8, 87, 524, 527, 625, 788). CVID بر روی انسانی، آزمایش شده است و بنظر می رسد پنجره درمانی بزرگتری نسبت به Prialit باشد. علاوه بر مسیر محدود

شده ی تحویل آنها، سموم پپتید مسدود کننده منفذ، تعاملی نیز با مناطق دریچه دار متعدد کانالهای نوع N دارند که مفید نیستند، که شاید یک ویژگی ایده آل برای طراحی دارو با هدف فعالیت بیش از حد عصبی نباشد. در واقع، برخی از فصل ها ممکن است از داروهای ضد تشنج بلوک کننده کانال سدیمی، داروهای بیحس کننده موضعی و داروهای ضد آریتمی که ترجیحا با کانالهای غیرفعال در تعامل هستند را معرفی کنند، بنابراین بطور انتخابی سلولهای بیش از حد تحریکی را هدف قرار می دهند، درحالیکه بطور طبیعی در بافت های عملکردی، کانال مقدار کمی فعالیت دارد (377, 722, 950). بنابراین به این دلیل خواص مشابه ممکن است در جهت نرمال سازی عملکرد فیبرهای دردی که بطور نابجا فعال شده اند، مفید واقع شوند. بخش کشف دارو ممکن است بطور فعال در شناسایی مهارکننده های وابسته به استفاده از مواد آلی کوچک کانالهای کلسیمی نوع N، دخالت داشته باشد. برخی از ترکیبات مانند آمینوپریپیدین-سولفونامید، پیرازولپی پیریدین، TROX-1 و cilnidipine مثالهایی از کلاس های مختلف مهارکننده های وابسته به مکان مواد آلی کوچک کانالهای نوع N با اثربخشی در مدل های مختلف درد هستند. یک سری از مشتقات پیرازین طراحی شده بطور معقول با خاصیت مهارکنندگی قوی کانالهای کلسیم غیرفعال، نیز برای القاء بی دردی قوی گزارش شده اند (678, 679, 1003). Z160 یکی از این ترکیبات است که در حال حاضر در مرحله دوم آزمایشات کلینیکی در ایالات متحده بررسی می شود و همچنین دسترسی خوراکی مهارکننده وابسته به فرکانس کانالهای نوع N را نیز نشان داده اند.

D. تنظیم کانالهای کلسیم نوع N توسط گیرنده های جفت شده با G پروتئین

فعالیت کانالهای کلسیم نوع N، به شدت توسط برخی از GPCRs های مختلف از جمله اپوئید، دوپامین وگیرنده های گلوتامات متابوتروپیک و بسیاری دیگر، تنظیم می شود (77, 207, 251, 261, 262, 842). پس از فعال سازی گیرنده، نوکلئوتیدها در زیرواحد $G\alpha$ مبادله می شوند در نتیجه یک تغییر کانفورماسیونی در تریمر $G\alpha\beta\gamma$ رخ می دهد که دو قسمت سیگنالینگ مستقل تولید می شود: $G\alpha$ -GTP و $G\beta\gamma$ (شکل 3). در مورد کانالهای کلسیمی نوع N (و نوع P/Q)، زیرواحد $G\beta\gamma$ بطور فیزیکی با بسیه اتصالی تشکیل شده توسط دمین های I-II اتصال دهنده و ناحیه انتهایی NH₂ زیرواحد $\alpha 1$ کانال، مرتبط است (11, 225, 1001)، و این تعامل اتصالی منجر به ثبات حالت بسته کانال می شود. در نتیجه دپلاریزاسیون بزرگتر به کانال باز نیاز دارد و

بنابراین فعالیت کانال درون محدوده ولتاژی فیزیولوژیکی، مهار می شود. بنا به دیلاریاسیون قوی غشایی یا در پاسخ به رشته سریع پتانسیل عمل، زیرواحد $G\beta\gamma$ بطور موقت از کانال جدا می شود، در نتیجه یک عدم مهارکنندگی ایجاد می شود (119, 1005). در سطح تمام سلول، اثرات $G\beta\gamma$ بر فعالیت کانال نوع N، به عنوان یک کاهش در اوج یا نوک دامنه فعلی دیده می شود، و همچنین آهستگی مدت زمان فعال سازی، و آهستگی مدت زمان غیرفعال سازی نیز مشاهده می شود. این اثرات در سطح کانال منفرد می توانند بطور اولیه به افزایش زمان تاخیر برای باز شدن کانال نسبت داده شوند. اثرات مهاری زیرواحد $G\beta\gamma$ ، به طیف وسیعی از فاکتورها بستگی دارند از جمله زیرگروه کانال کلسیم (کانالهای نوع N، قویتر از کانالهای P/Q مهارکننده هستند) (42, 105, 208)، ایزوفرز زیرواحد $Cav\beta$ ، و زیرگروه زیرواحد $G\beta$. بعلاوه، مسیرهای پیامبرهای ثانویه دیگر، مانند فعالیت پروتئین کیناز C اثرات عملکردی $G\beta\gamma$ را تعدیل می کند. این ناهمگونی در تعدیل کانال نوع N توسط زیرواحد $G\beta\gamma$ ، نیاز است که در زمان تفسیر فعالیت های مهاری GPCRs های مختلف بر فعالیت کانالها در بافت یا سلولهای مختلف، در نظر گرفته شوند. علاوه بر این مهار مستقیم فعالیت کانالهای نوع N وابسته به ولتاژ، فعال سازی GPCRs می تواند باعث تعدیل مستقل از ولتاژ شود، که این به سیگنال دهی میانجی $G\alpha$ مرتبط است و ممکن است شامل فسفوریلاسیون کانال توسط کینازهایی مانند تیروزین کیناز و پروتئین کیناز A باشد (شکل 3) (451, 486, 758). برای جزئیات بیشتر در مورد تعدیل GPCR کانالهای کلسیمی ولتاژی در پیچه دار، باید خواننده را به برخی از مقالات مروری جامع راهنمایی کنیم (251, 842, 1002).

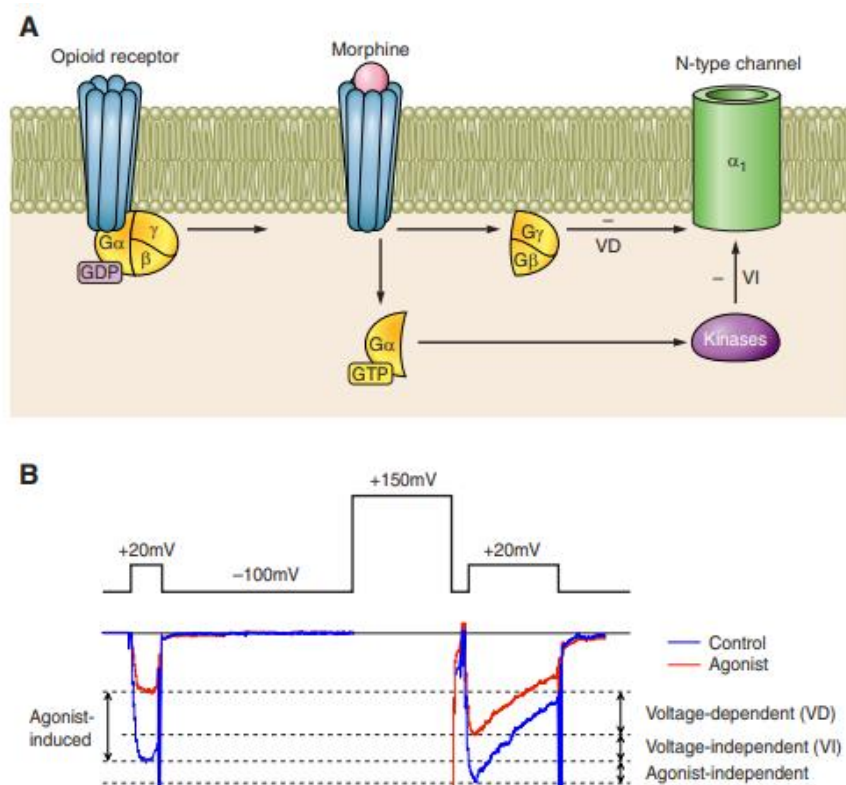


FIGURE 3. G protein inhibition of N-type calcium channels. **A:** activation of opioid receptors by its agonist morphine results in the binding of G protein $\beta\gamma$ subunits to the N-type calcium channel $\text{Cav}\alpha 2.2$ $\alpha 1$ subunit to mediate voltage-dependent (VD) inhibition, whereas second messenger pathways activated by $\text{G}\alpha$ mediate voltage-independent (VI) modulation. **B:** dissection of VD and VI modulation by electrophysiology. Application of a strong depolarizing voltage pulse prior to a test depolarization [see voltage protocol at the top] results in partial relief of agonist-induced inhibition of N-type channel currents. The prepulse-sensitive inhibition corresponds to VD modulation, whereas the one that is remaining after the prepulse is VI. In the absence of agonist, the small enhancement of current activity in response to the prepulse is a reflection of agonist-independent (tonic) G protein inhibition that is observed with certain types of receptors.

مهار G پروتئین کانال کلسیم نوع N. **A:** فعال سازی رسپتورهای اپوئیدی توسط آگونیست مورفین خودش که در نتیجه ی اتصال زیرواحد $\text{G}\beta\gamma$ پروتئین به زیرواحد $\text{Cav}\alpha 2.2$ $\alpha 1$ کانال کلسیم نوع N، با مهار میانجی وابسته به ولتاژ (VD) است، درحالیکه مسیرهای پیامبر ثانویه توسط تعدیل میانجی $\text{G}\alpha$ مستقل از ولتاژ (VI) فعال شده اند. **B:** موشکافی تعدیل VD و VI توسط الکتروفیزیولوژی. کاربرد پالس ولتاژی دپلاریزه کننده ی قوی قبل از تست کردن دپلاریزاسیون (پروتوکل ولتاژ را در بالا ببینید)، منجر به بخشی از مهار القا شده با آگونیست جریان های کانال نوع N می شود. مهار حساس به پیش پالس، به تعدیل VD مربوط است، درحالیکه چیزی که پس از پیش پالس باقی می ماند، VI است. در غیاب آگونیست، افزایش کم در فعالیت فعلی در پاسخ به پیش پالس، بازتابی از مهار G پروتئین مستقل از آگونیست (tonic) است که با انواع معینی از گیرنده ها مشاهده شده است. در زمینه تعدیل درد، رسپتور μ - اپوئید (MOR)، شاید گسترده ترین زیرگروه رسپتور مورد مطالعه باشد. که این هدف فارماکولوژیکی مورفین است که یکی از قویترین مسکن ها می باشد. MORs توسط

G پروتئین های همراه کانالهای پتاسیم اصلاح شده (GIRK) در نورون های نخاعی عمل می کنند و همچنین با مهار کانالهای کلسیمی نوع N پیش سیناپسی در فیبرهای آوران اولیه نیز فعالیت می کنند. در نتیجه کاهش در جریان ورودی کلسیم پیش سیناپسی، به منظور کاهش رهاسازی نوروترنسمیترها فرض شده است. بعلاوه، اپوئیدها ممکن است مستقیماً بر ماشین رهاسازی نوروترنسمیترها عمل کنند. همراه با کاهش تحریک پذیری نورون های پس سیناپسی شاخ خلفی به علت فعال شدن GIRK، بی دردی تولید می شود. بعلاوه نقش عمده MORs فوق نخاعی، در خواص ضددرد مورفین وجود دارد.

در حالیکه مورفین بسیار موثر است، تعدادی عوارض جانبی شامل یبوست، افسردگی تنفسی، و خارش را دارد و می تواند منجر به تحمل، وابستگی و سوء مصرف شود. بعلاوه استفاده از مورفین منجر به پیشرفت تحمل می شود که این مشکل اصلی است که در زمینه کلینیکی وجود دارد. اعضای دیگر خانواده رسپتور اپوئید (یعنی رسپتورهای δ (DOR و κ -opioid)، نیز کانالهای کلسیم نوع N را مهار می کنند (279, 343, 611, 626, 861) و خواص ضددرد را در مورد درد در مدل های جوندگان مختلف دارند، و آگونیست های KOR این مزیت را دارند که سبب افسردگی تنفسی نمی شوند. موش های ناک اوت فاقد DOR، افزایش مکانیکی آلودینا را نشان دادند، در حالیکه فعال سازی انتخابی این رسپتورها با SNC80 آگونیست DOR، در پاسخ به دردهای مکانیکی و حرارتی موجب بی دردی می شود. پنتازوسین آگونیست KOR از لحاظ بالینی برای درمان درد استفاده می شود، در حالیکه برای دانش ما هیچ آگونیست DOR وجود ندارد که برای استفاده ی مسکن ها برای بیماران انسانی تایید شده باشند. مطالعه جالبی با استفاده از موش های ترانس ژنیک در DORS که با اپی توپ ترکیب شده بودند، نشان داد که DORS و MORs در زیرگروه های مشخصی از فیبرهای آوران اولیه بیان شدند و جنبه های مشخصی از سیگنال دهی درد با تنظیم DORS درد مکانیکی، تنظیم می شوند، در حالیکه بنظر می رسد MORs ترجیحاً درد حرارت را تنظیم می کنند. بنظر می رسد فقدان DORS در فیبرهای حسی حرارتی، در مغایرت با اثرات ضددرد SNC80 در درد حرارتی می باشد، که این نشان دهنده ی این است که شاید پیچیده ترین سهم نسبی زیرگروه های رسپتور های مختلف اپوئیدی برای سیگنال دهی درد باشد. پیچیده ترین مسئله این حقیقت است که MORs, KORs و DORS می توانند با تغییر دادن پاسخ آگونیستی، تشکیل هترودایمر دهند و شاید سیگنال دهی کانال های نوع N تغییر یابد. قابل ذکر است که بنظر می رسد تشکیل

چنین هترودیمری از لحاظ دینامیکی در پاسخ به فعالیت رسپتور MOR بوسیله مورفین، تغییر کند. در نهایت، مطالعه اخیر که شامل ایزوفرم های اسپلایس پیچیده MOR خاص در آنالژی و خارش ناشی از مورفین بود، با ایزوفرم MOR1D سبب یک خارش در پاسخ به واکنش ها با گسترین آزاد شده از رسپتور پپتیدی شد. آیا پاسخ خارش مربوط به تعدیل کانالهای نوع N، نامشخص است. ویژگی زیرگروه گیرنده و ایزوفرم اسپلایس، در توسعه مصرف مواد مخدر جدید، خیلی مهم است که در نظر گرفته شوند. استفاده طولانی مدت از اپوئیدها می تواند هیپرآلرژی یا پردردی ناشی از اپوئید را ایجاد کند، یعنی شرایطی که درمان اپوئید مزمن می تواند منجر به افزایش درد شود. مکانیسم های پایه ای بنظر می رسد پیچیده و چندعاملی باشند. گزارش شده است که هیپر آلرژی ناشی از اپوئید ممکن است حساسیت مرکزی توسط دخالت NMDARs، از طریق تغییرات هموستاز کلرید در نورون های لامینای 1 نخاعی یا از طریق تعدیل مسیرهای نزولی، را شامل شود. همچنین نشان داده شده که اپوئیدهایی مانند دینورفین ممکن است اثرات خارج از هدف بر گیرنده های برادی کینین داشته باشد که به نوبه خود کانالهای کلسیمی ولتاژ درجه دار را فعال می کند، در نتیجه اثرات proalgesic را میانجی می کند. چهارمین عضو خانواده رسپتورهای اپوئیدی گسترده، گیرنده یا رسپتور نوسیسپتین (NOP) است. که این رسپتور در هر دو پایانه های عصبی آوران و CNS بیان شده است. این رسپتور به لیگاندهای رسپتور اپوئید کلاسیکی، غیرحساس است، اما از طریق orphanin-FQ آگونیست اندوژن خودش، (همچنین به عنوان nociception شناخته شده است) فعال می شود. مانند سایر اعضای خانواده گیرنده اپوئید، فعال سازی گیرنده NOP توسط orphanin-FQ، مهار وابسته به ولتاژ فعالیت کانال نوع N میانجی می شود (4, 5, 511, 621, 742, 985). درحالیکه اثرات pronociceptive بر روی فعالیت گیرنده NOP در مغز شرح داده شده است، هنگامی که orphanin-FQ بطور انتقال داخل نخاعی داده می شود، سبب آنالژی یا بی پردردی می شود (202, 215, 483). nocistatin از لحاظ بیولوژیکی اندوژنی است که آنتاگونیست گیرنده NOP را فعال می کند، و فعالیت های آنالژی orphanin-FQ را مهار می کند، اگرچه بنابه مکانیسم مستقل از گیرنده NOP گزارش شده است. حتی اگر گیرنده های NOP، به مورفین حساس نباشند، یک تداخل جالب بین سیستم های NOP و MOR وجود دارد. مصرف مزمن مورفین منجر به افزایش بیان گیرنده NOP می شود و برعکس، موش های فاقد گیرنده های NOP، کاهشی را در تحمل مورفین نشان می دهند. اساس مولکولی این تداخل

بطور کامل شناخته نشده است. نشان داده شده که گیرنده NOP، برای تشکیل مجموعه سیگنال فیزیکی با کانالهای کلسیمی نوع N در هر دو نورون های DRG و در سیستم های بیان زودگذر می باشند. که این دو نتیجه مهم دارد. اول اینکه گیرنده های NOP بنظر می رسد سطح پایینی از فعالیت ساختاری را نشان می دهند، تشکیل مجتمع های گیرنده NOP/کانالهای نوع N، باعث تعدیل $G\beta\gamma$ مستقل از آگونیست فعالیت کانال می شوند که با افزایش تراکم گیرنده، افزایش می یابند. دوم، تعامل گیرنده NOP با کانالهای نوع N، انتقال رسپتورها به سمت غشای پلاسمایی را بهبود می بخشد، و اجازه ی درونی شدن آگونیست واسطه ای مجتمع رسپتور/کانال را می دهد (هر چند باید توجه داشت که از دست دادن nociception با واسطه گیرنده سطح کانال نوع N، در نورون های DRG در مطالعه اخیر مشاهده نشده است؛ منبع 630). تعدیل مستقل از آگونیست همراه با واسطه گیرنده NOP، در جهت انتقالات کانال نوع N می تواند بطور بالقوه منجر به بهبود تعداد کانالهای نوع N در غشای پلاسمایی شود، که تحت شرایط مهار G پروتئین تونیک است، بنابراین به تعدیل بیشتر توسط GPCRs های دیگر مانند MOR غیر حساس می شود. به این ترتیب امکان دارد که این تعدیل بتواند به شکلی از مقاومت مورفین در شرایطی که تراکم گیرنده NOP تنظیم مثبت دارد، کمک کند (که در پاسخ به مصرف مزمن مورفین شناخته شده است). با این حال بصورت تجربی نشان داده نشده است و چنین مکانیسمی ممکن است با توجه به کانالهای MORs, NOPS و نوع N مبهم باشد که بتواند کمپلکس بزرگتری را با خصوصیات انتقالی کانال و تعدیل آن تغییر دهد. گیرنده های $GABA_B$ یکی از کلاس های GPCRs است که در فیبرهای آوران اولیه بیان شده اند و برای مهار کانالهای کلسیم نوع N از طریق هر دو مسیر مستقل از ولتاژ و وابسته به ولتاژ، شناخته شده است. انتقال داخل نخاعی باکلوفن، آگونیست گیرنده $GABA_B$ ، آنالژی را القا می کند؛ اگرچه استفاده از آگونیست های گیرنده $GABA_B$ سیستماتیک. برای درمان کردن درد به علت اثرات جانبی بر CNS مانند افزایش مصرف تغذیه کوتاه مدت، و افزایش تشنج امکان پذیر نیست. از سوی دیگر ممکن است بطور انتخابی رسپتورهای $GABA_B$ در نورون های محیطی مورد هدف قرار گیرند. در واقع Vc1.1 یک α -conotoxin است که در ابتدا تصور می شد که بطور انتخابی گیرنده های نیکوتینی را مهار می کند. با این حال سم Rg1A و پپتید مربوطه، بطور قابل توجه ای فعالیت کانالهای کلسیم نوع N را از طریق فعال سازی گیرنده $GABA_B$ ، مهار می کند (125, 126, 206). که این بنوبه خود مسئول عمل ضددرد این

پپتید است. جالب توجه است که یک نسخه از پپتید Vc1.1 حلقوی تولید شده است و نشان داده شده است که بصورت خوراکی برای درمان درد موثر است. آیا مسیر مصرف خوراکی ممکن است منجر به اثرات جانبی مشابه با آنچه که برای باکلوفن دیده شد، شود.

در مجموع تنظیم کانالهای کلسیم نوع N توسط GPCRs، یک اصلاح کننده قوی برای انتقال درد است و ممکن است از لحاظ دارویی به سمت توسعه مسکن (داروهای مسکن) باشد. نقش فیزیولوژیک طبیعی این گیرنده ها، ممکن است یک مکانیسم ذاتی برای کاهش درد از طریق بالابردن لیگاندهای اندوژن رسپتور مانند اندورفین ها باشد.

E. درد و انتقال کانالهای کلسیم نوع N

در شرایط درد مزمن، تنظیم مثبت بیان کانالهای نوع N در فیبرهای آوران اولیه و شاخ خلفی طناب نخاعی وجود دارد (182, 987)، و همچنین تغییری در بیان ایزوفرم های اسپلایس کانال های نوع N خاص که فاقد اگزون 18a هستند که اگزون مربوط به یک ناحیه در لینکر یا اتصال دهنده دمین II-III کانال است، وجود دارد. علاوه بر این در معرض قرار دادن نورون های DRG کشت شده، با یک کوکتل التهابی منجر به افزایش نسبت کانال های نوع N در سطح سلولی می شود (Altier و Zamponi مشاهدات منتشر نشده اند). آنالیز Real-time PCR نورون های DRG موش، نشان داده است که mRNA کانال نوع N در شرایط درد دیابتی نوروپاتیک تغییر نمی کند، که این نشان می دهد تغییرات مزمن ناشی از درد در بیان غشای کانال نوع N ممکن است در سطح پروتئین بجای mRNA رخ دهد. که این نیز با مشاهدات کانال نوع N در نورن های گانگلیون سرویکال فوقانی که برای تنظیم بوسیله یوبی کوئینه شدن و تخریب پروتئازومال هستند، متناسب است، و واریانت اسپلایس اگزون Cav2.2 b37، بیشتر مستعد درونی شدن در پاسخ به یونی کوئینه شدن است. یک مطالعه اخیر پیوستگی کانالهای کلسیم نوع N با میانجی 2 collapsin response mediator protein (CRMP2) گزارش شده است. این پروتئین در رشد سلولی دخالت دارد، اما همچنین به عملکرد سیناپسی نیز مرتبط است. در نورون های با بیان بیش از حد CRMP2، بنظر می رسد تراکم سطح سلولی کانال های کلسیم نوع N افزایش یافته است، که این نشان دهنده ی نقش بالقوه در ثبات کانال نوع N است. بعلاوه در نورن های

DRG، بیان بیش از حد CRMP2 منجر به افزایش در ترشح CGRP میانجی کانال نوع N می شود که این نشان دهنده نقش بالقوه در سیگنال دهی درد است. در واقع CRMP2 جفت نشده از کانالهای کلسیم نوع N با استفاده از اساس روش پپتید TAT، منجر به سرکوب هر دو درد التهابی و نوروپاتی (116, 445, 951) و درد میگرد می شود. احتمالا این اثر توسط تداخل با ثبات کانالهای کلسیم نوع N در غشای پلاسمایی می شود که توسط پیوستگی CRMP2 با کانال میانجی می شود و ممکن است توسط SUMOylation تنظیم شود. با این حال در این نقطه واضح است که اگر شرایط درد مزمن منجر به افزایش پیوستگی کانال نوع N با CRMP2 شود، مشخص می شود که چه مکانیسم های سیگنال دهی سلولی وجود دارد. با این حال، تداخل با انتقال کانال کلسیم نوع N ممکن است بطور متناوب موثرتر از تنظیم انتقال درد باشد، شاید بطور انتخابی در نورو ن های که یک تنظیم مثبت نابجا در فعالیت کانال دارند که قبلا در آنها رخ داده است. همانطور که قبلا اشاره شد، زیرواحد $Cav\alpha2\delta$ ، یک زیرواحد فرعی مهم برای تمام کانالهای کلسیم HVA است و بطور معمول انتقال زیرواحد $HVA\ \alpha1$ به غشای پلاسمایی افزایش می یابد. شواهدی وجود دارد که بیان $Cav\alpha2\delta1$ در طول موقعیت های درد نوروپاتیکی مانند افرادی که آسیب عصبی مکانیکی یا دیابت دارند، بهبود می یابد و این تنظیم مثبت به پیشرفت آلودینیای لمسی مرتبط است. در همین راستا بیان بیش از حد $Cav\alpha2\delta1$ نورو ن های حسی سه قلو در حیوانات ترنس ژنیک، تحریک پذیری بالایی را به علت بهبود تمام فعالیت کانال کلسیم سلولی نشان می دهد. در مجموع با افزایش تراکم سطح سلولی کانال های کلسیمی نوع N که در نتیجه ی انتقال افزایش یافته ی سطح سلولی است، متناسب است. زیرواحد $Cav\alpha2\delta1$ هدف فارماکولوژیکی اصلی برای گاباپنتونوئیدهایی مانند گاباپنتین و پره گابالین است، که یک کلاس از داروهای هستند که بیشترین اثر را در درمان درد نوروپاتیک دارند. گاباپنتین مستقیما به زیرواحد $Cav\alpha2\delta1$ متصل می شود. موش ترنس ژنیک حامل جهش نقطه ای (R217A) در زیرواحد $Cav\alpha2\delta1$ ، اتصال پره گابالین را حذف می کند و به فعالیت های ضددرد پره گابالین غیر حساس است. در این موش اتصال پره گابالین تریتیومی به بافت مغز، عملا حذف شده است، که این نشان می دهد زیرواحد $Cav\alpha2\delta1$ بطور اولیه در شرایط زنده هدف ترکیب این دارو است. اخیرا نشان داده شده است که زیرواحد $Cav\alpha2\delta$ به عنوان یک گیرنده thrombospondin عمل می کند و همچنین نشان داده شده که در تنظیم مورفولوژی سیناپسی دخالت دارد. بعلاوه thrombospondin 4 در حساس سازی نخاعی در طول

درد نوروپاتیک نقش دارد، در نتیجه این سوال پیش می آید که آیا گاباپنتونوئیدها بطور انحصاری از طریق تنظیم کانالهای کلسیمی عمل می کنند، یا شاید از طریق مسیرهای سلولی متعددی که به زیرواحد $Cav\alpha2\delta$ متکی هستند. اثرات حاد گاباپنتین بر کانالهای کلسیمی ولتاژی دریچه دار تحت برخی شرایط مشاهده شده است (220, 581, 816, 883)، چنین فعالیت هایی ارتباط کمی با اثرات بالینی آنها دارد که روزها یا هفته ها ممکن است پیشرفت کند. با این حال پس از در معرض قرار دادن با پره گابالین، بطور گذرا بیان $Cav2.1$ جریان های کلسیمی کاهش می یابد، که به صورت تمام جریان های کلسیم سلولی در نورون های DRG وجود دارد، که نشان دهنده ی مکانیسمی است که در انتقالات کانال دخالت دارد. این اثر در جهش مکان اتصال گاباپنتونوئیدها در زیرواحد $Cav\alpha2\delta1$ ، حذف شده است. پره گابالین در امتداد این خطوط، هدف سیناپسی $Cav\alpha2\delta$ را مهار می کند و بیان افزایش یافته غشایی $Cav\alpha2\delta$ در نورون های DRG در جوندگان تحت شرایط درد نوروپاتیک حذف می کند. در مجموع این یافته ها نشان می دهد که هنوز یک مکانیسم ناشناخته است، که تنظیم مثبت زیرواحد $Cav\alpha2\delta$ در فیبرهای درد آوران وجود دارد که بنوبه خود افزایش بیان سیناپسی کانالهای کلسیمی نوع N را بالا می برد، در نتیجه انتقال سیگنالهای درد تسهیل می یابد. بنظر می رسد گاباپنتونوئیدها با انتقال زیرواحد $Cav\alpha2\delta$ دخالت دارند، بنابراین فعالیت انتقال کانال نوع N طبیعی افزایش می یابد و انتقال سیناپسی به منظور اثرات ضد درد تولید می شوند.

F. نقش کانالهای کلسیمی نوع T در سیگنال دهی درد

همانطور که از نقش آنها در توسعه تخلیه های نیزه ای و موجی در مغز مبتلا به صرع آشکار است، به موجب فعال سازی ولتاژی هیپرپلاریزه شدن آنها و جریان پنجره ای، کانالهای کلسیمی نوع T ($Cav3$) بطور ایده آل برای تنظیم کردن تحریک پذیری عصبی مناسب هستند (برای مرور منابع 473، 1004 را ببینید). بعلاوه کانالهای نوع T، نیز از ترشح سلولهای نوروآندوکرینی حمایت می کنند و قادر به ارتباط با ماشین آزاد سازی سیناپسی هستند. در امتداد این خطوط، کانالهای کلسیم نوع T در رهاسازی سیناپسی در شاخ خلفی طناب نخاعی نقش دارد. کانالهای کلسیم $Cav3.2$ ، در زیرگروههای مختلفی از نورون های آوران اولیه بیان شده اند، که در مجموع نشان دهنده ی نقش این کانالها در پردازش درد است. مطابق با این نظر، انتقال داخل نخاعی یا

سیتمیکی مسدودکننده های کانالهای کلسیمی نوع T مانند ethosuximide و mibefradil ، آنالژی را در جوندگان تولید می کند. در سمت پایین، فعالیت کانالهای کلسیمی نوع T در فیبرهای درد آوران در برخی از شرایط درد مزمن مانند پس از آسیب دیدن عصبی نخاعی، نوروپاتی دیابتی، و آسیب عصبی مکانیکی، افزایش می یابد. حداقل در مورد نوروپاتی دیابتی، مسدود کردن فعالیت کانالهای نوع T ، یک فنوتیپ درد نرمال را بازیابی می کند. در شرایط زنده داخل بدن خاموش کردن کانالهای کلسیم Cav3.2 (اما نه دیگر ایزوفرم های دیگر کانالهای کلسیم نوع T) از طریق siRNA ، گیرنده درد مکانیکی را کاهش می دهد و آلودینیا لمسی را که ناشی از آسیب عصب است را افزایش می دهد. این با مشاهداتی متناسب که نشان می دهند کانالهای Cav3.2، حساسیت مکانیکی گیرنده های D مو را تنظیم می کنند. بعلاوه حساسیت کولون در مدل جوندگان، در شرایط زنده فلج کردن کانالهای Cav3.2 حساسیت درد را در پاسخ به اتساع روده بزرگ معکوس می کند. در مجموع این اطلاعات نشان می دهند که بیان غشایی کانالهای نوع T ، بطور پویا و دینامیکی تنظیم می شود و تحت شرایط درد مزمن افزایش می یابد و این مقابله با تنظیم مثبت نابجا ممکن است یک ابزار موثر واسطه ی آنالژی یا ضددردی را تشکیل دهد. توجه کنید که موش های فاقد Cav3.2، به فرمالین القا شده، حساسیت کمی نشان می دهند اما به درد نوروپاتیک اینطور نیست. اگر چه آنها ناهنجاری های رشدی و توسعه ای قابل توجه ای را مانند نای یا تراشه ی تغییر شکل یافته را نشان می دهند. درحالیکه بطور بالقوه برنامه های بالینی محدود هستند، احتمالا می توان توسعه مکانی فعالیت دارو را به عنوان ابزاری برای مهار ترجیحی کانالهای کلسیم نوع T در فیبرهای درد بسیار فعال استفاده کرد، که مشابه بحثمان در مورد مسدود کننده های کانالهای نوع N است. در واقع تولید مسدود کننده های وابسته به مکان مانند TTA-P2 و TTA-A2 ، بنظر می رسد بطور ترجیحی با کانالهای کلسیم نوع T تعامل کنند، که هر دو در مدل های درد جوندگان استنباط شده اند. Z123212 یک مسدود کننده مختلط کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ و کانالهای کلسیم نوع T است که سبب آنالژی توسط هدف انتخابی موقعیت غیرفعال آهسته این کانالها می شود. در این زمینه جالب است توجه داشته باشید که دمین اتصالی بی حسی موضعی کانالهای سدیم ولتاژی دریچه دار تا حدی در کانالهای کلسیم نوع T حفظ شده است. در نهایت، Z944 نوع دیگر مهارکننده کانالهای نوع T وابسته به موقعیت است که بطور رایج در مراحل 1 آزمایشات بالینی برای درد است. برخی سوالات نگران کننده در مورد نقش کانالهای نوع T در مورد درد، بطور

حل نشده باقی مانده اند. اول اینکه مشخص نیست که دقیقا چگونه کانالهای نوع T در سیگنال دهی درد شرکت می کنند. احتمالات شامل موارد زیر است: 1. کاهش آستانه شلیک یا انفجار برای فیبرهای درد آوران 2. سهم مستقیم رهاسازی نوروترنسمیتر در سیناپس های آوران اولیه 3. عملکرد مستقیم کانالهای نوع T به عنوان حسگرهای مکانیکی 4. فعال سازی مسیرهایی مانند ERK که بنوبه خود با افزایش درد مرتبط است و 5. شاید از طریق تعامل با انواع دیگر کانالهای یونی مانند کانالهای پتاسیمی ولتاژی و فعال شده با کلسیم که برای انواع مختلف نورون های CNS توصیف شده اند. دوم، مکانیسمی که فعالیت کانالهای کلسیم نوع T را که در شرایط درد مزمن بطور مشخص باقی مانده اند، بهبود می بخشد. اصلاحات پس از ترجمه مانند گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون، تنظیم کاهشی یا بطور بالقوه یوبی کوئینه شدن، می توانند در بهبود تراکم و فعالیت کانالهای نوع T، شرکت کنند، همچنین می تواند با پروتئین های تنظیمی دیگری مانند پروتئین 1 شبه Kelch همانطور که برای نورون های پورکنژ محچه شرح داده شد، تعامل داشته باشد. که می تواند بطور بالقوه شامل زیرواحد Cav α 2 δ باشد که برای افزایش دامنه کانال نوع T در سیستم بیان هترولوگ نشان داده شده است. در نهایت ممکن است بیان کانالهای نوع T بطور نابجا در سطح رونویسی از طریق عوامل تنظیمی مانند فاکتور رونویسی خاموش کننده 1 پاسخ رشدی و پروتئین عامل رپرسور یا رسپتور TrkB تنظیم شوند.

G. مهار مستقیم کانالهای نوع T توسط لیگاندهای GPCR

کانالهای کلسیم نوع T از طریق برخی از مسیرهای پیامبر ثانویه مختلف در پاسخ به فعال سازی GPCR های مختلف، تنظیم می شوند. این بخوبی ثابت شده است که فعال سازی برخی GPCR ها مانند رسپتورهای اپوئید یا کانابینوئید باعث القا اثرات ضد درد می شود، درحالیکه برخی دیگر مانند رسپتورهای برادی کینین یا رسپتورهای CCR2، pronociceptive هستند. برخی آگونیست های GPCR نشان داده اند که بطور مستقیم فعالیت کانالهای نوع T را تنظیم می کنند بجای اینکه سیگنال پروتئین G را فعال کنند. برای مثال، آناندامید اندوکانبینوئید شدت کانالهای نوع T را مسدود می کنند. بطور طبیعی مشتقات آناندامید نیز کانالهای نوع T را مهار می کنند، و با این کار در موش های نرمال آنالژی تولید می کنند اما در موش هایی که در آنها کانال Cav3.2 حذف شده است آنالژی تولید نمی کنند. در امتداد اینها لیگاندهای رسپتور مختلط کانال نوع T/

کانابینوئید، به شکل موثری در درد التهابی نشان داده شده اند. آگونیست رسپتور CCR2، پروتئین 1 مونوسیت جاذب شیمیایی (MCP-1) نیز مستقیماً و بطور انتخابی کانالهای Cav3.2 را مهار می کند. مهار کانالهای نوع T در غلظت های نانومولار این لیگاند رخ می دهد و بطور جزئی با یک کفه مهاری تقریباً 50 درصدی فعالیت معمول است. فعال سازی MCP-1 رسپتورهای CCR2، proalgesic (پیش ساز ایجاد درد) است، درحالیکه آنتاگونیست گیرنده CCR2، سبب حالت بی دردی می شود. برخی از آنتاگونیست های رسپتور CCR2 نیز کانالهای نوع T را مسدود می کنند و بنابراین ممکن است که آنتاگونیست مختلط گیرنده CCR2/کانال Cav3.2، اثرات هم افزایی را در درمان درد داشته باشند.

H. کانالهای نوع Lt R و P/Q و سیگنال دهی درد آوران

در میان تمام زیرگروههای کانالهای کلسیم HVA، کانالهای کلسیم نوع R، مشابه ترین کانالها به کانالهای کلسیم نوع T در سطح عملکردی از جمله فعال سازی هیپرپلاریزه شدن، و دامنه غیرفعال شدن و کینیتک های سریع غیرفعال هستند. مانند کانالهای نوع T، کانالهای کلسیم نوع R نیز به تنظیم تحریک پذیری نورونی در برخی از زیرگروههای نورونی از جمله نورونهای DRG مرتبط هستند. گزارش شده است که کانالهای نوع R نیز در رهاسازی نوروترنسمیترها در سیناپس های معینی دخالت دارند. با توجه به اینکه کانالهای نوع R در نورونهای DRG بیان می شوند، به همین دلیل کانالهای نوع R می توانند در سیگنال دهی درد شرکت کنند. چند امتداد از آزمایشات دلالت بر کانالهای کلسیم نوع R را در انتقال درد دارند. نشان دادند که موش های فاقد Cav2.3 به درد التهابی از طریق تغییرات در مسیرهای نزولی و صعودی حساسیت کمی دارند. مانند کانالهای نوع N، کانالهای نوع R نیز در طول بست طناب نخاعی بطور مثبت تنظیم می شوند، درحالیکه انتقال داخل نخاعی SNX-482 مسدود کننده کانال نوع R (پپتید جدا شده از زهر رتیل *Tarantula Hysterocrates gigas*) موجب بی دردی یا آنالژی در مدل های درد نوروپاتیک می شود. TX3.3

مسدود کننده کانال نوع P/Q و نوع R (جدا شده از زهر عنکبوت برزیلی مسلح) اثرات ضددرد را در شرایط درد نوروپاتیک تولید می کند.

در مجموع این یافته ها نقش کانالهای نوع R را در پیشرفت درد نوروپاتیک حمایت می کنند و نشان می دهد که Cav2.3 به عنوان هدف بالقوه برای داروهای مسکن است.

اگرچه نقش کانالهای کلسیم نوع P/Q در میگردن بخوبی اثبات شده است، مشارکت این کانالها در سیگنال دهی درد آوران، بسیار کمتر مشخص است. نشان دادند که موش های فاقد Cav2.1 به درد التهابی و نوروپاتیکی حساسیت کمی دارند، اما بطور جالب درد حرارتی حاد افزایش می یابد (هنگامی که در سنین جوان برای به حداقل رساندن نقص حرکتی ناشی از حذف آزمایش شد). در امتداد اینها، موش موتانت یا جهش یافته Nagoya، که حامل جهش عملکردی در Cav2.1 است، یک فنوتیپ درد التهابی کاهش یافته را نشان داد. همچنین نشان دادند که گاباپنتین ممکن است فعالیت کانالهای کلسیم نوع P/Q را در سیناپس شاخ خلفی که بطور بالقوه در خصوصیات ضددرد این ترکیب شرکت می کند، را کاهش دهد. در نهایت بنظر می رسد مصرف موضعی ω -AGA-IVA مسدود کننده نوع P، پردازش درد التهابی را در نورون های عصب دهی مفصل زانو را مهار کند. در مجموع اگرچه این شواهد نشان دهنده ی این هستند که کانالهای نوع P/Q ممکن است برای سیگنال دهی درد در مسیر درد آوران شرکت کنند، اما یک نقش بسیار محدودتری را در مقایسه با کانالهای نوع T و N بازی می کنند. تنها شواهد اندکی برای نقش کانالهای کلسیم نوع L در مسیرهای درد آوران وجود دارد. موشهای فاقد کانال Cav1.3، یک فنوتیپ درد نرمال را نشان می دهند. در مقابل تنظیم مثبت کانالهای Cav1.2 در نورون های طناب نخاعی در شرایط درد مزمن گزارش شده است. قابل توجه است که این تنظیم مثبت شامل تغییری در تنظیم انتقالی توسط گونه های خاصی از microRNA (mir-103) است که بطور نرمال بیان Cav1.2 با تنظیم پایینی دارند. هنگامی mir-103 در رت ها حذف می شود، حساسیت بیش از حد درد در آنها توسعه می یابد، که این با دخالت کانالهای Cav1.2 در انتقال درد، سازگار است. نقش دیگر Cav1.2 در سطح مرکزی در قشر یا کورتکس کمربندی قدامی توصیف شده است ، که در آن منطقه حذف خاص این کانال، نه تنها یادگیری ترس را تغییر می دهد بلکه همچنین عکس العمل به درد را کاهش می دهد و اثرات مورفین را تعدیل می کند. نشان داده اند که انسداد مستقیم فارماکولوژیکی کانالهای نوع L نخاعی، با پردردی مورفین و تحمل مورفین تداخل دارد و برعکس، درمان مزمن جوندگان با مورفین، سطح بیان کانالهای کلسیم نوع L در طناب نخاعی را افزایش می دهد. در مجموع این مطالعات نقش پس سیناپسی کانالهای

کلسیم نوع L را در سیگنال دهی درد آوران نشان می دهند، اگر چه اینکه تا اندازه این کانالها می توانند بطور درمانی مورد هدف باشند، روشن و مشخص نیست. بطور خلاصه انواع متعددی از کانالهای کلسیم ولتاژی دریچه دار، در سیگنال دهی اولیه درد آوران دخالت دارند. در میان خانواده کانالهای کلسیمی، بنظر می رسد کانالهای کلسیم نوع T و N، مهم ترین نقش را داشته باشند، و در نتیجه دو زیرگروه از کانالهای کلسیمی هستند که بیشتر به عنوان اهداف درمانی دنبال می شوند.

REFERENCES

1. Aarts M, Liu Y, Liu L, Besshoh S, Arundine M, Gurd JW, Wang YT, Salter MW, Tymianski M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science* 298: 846–850, 2002.
2. Abbadie C, Bhango S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White FA. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev* 60: 125–134, 2009.
3. Abbadie C, McManus OB, Sun SY, Bugianesi RM, Dai G, Haedo RJ, Herrington JB, Kaczorowski GJ, Smith MM, Swensen AM, Warren VA, Williams B, Arneric SP, Eduljee C, Snutch TP, Tringham EW, Jochnowitz N, Liang A, Euan MacIntyre D, McGowan E, Mistry S, White VV, Hoyt SB, London C, Lyons KA, Bunting PB, Volksdorf S, Duffy JL. Analgesic effects of a substituted N-triazole oxindole (TROX-1), a state-dependent, voltage-gated calcium channel 2 blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 334: 545–555, 2010.
4. Abdulla FA, Smith PA. Axotomy reduces the effect of analgesic opioids yet increases the effect of nociceptin on dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 18: 9685–9694, 1998.
5. Abdulla FA, Smith PA. Nociceptin inhibits T-type Ca^{2+} channel current in rat sensory neurons by a G-protein-independent mechanism. *J Neurosci* 17: 8721–8728, 1997.
6. Abe T, Matsumura S, Katano T, Mabuchi T, Takagi K, Xu L, Yamamoto A, Hattori K, Yagi T, Watanabe M, Nakazawa T, Yamamoto T, Mishina M, Nakai Y, Ito S. Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 22: 1445–1454, 2005.
7. Acker TM, Yuan H, Hansen KB, Vance KM, Ogden KK, Jensen HS, Burger PB, Mullasseril P, Snyder JP, Liotta DC, Traynelis SF. Mechanism for noncompetitive inhibition by novel GluN2C/D N-methyl-D-aspartate receptor subunit-selective modulators. *Mol Pharmacol* 80: 782–795, 2011.
8. Adams DJ, Smith AB, Schroeder CI, Yasuda T, Lewis RJ. Omega-conotoxin CVID inhibits a pharmacologically distinct voltage-sensitive calcium channel associated with transmitter release from preganglionic nerve terminals. *J Biol Chem* 278: 4057–4062, 2003.
9. Adams ME, Myers RA, Imperial JS, Olivera BM. Toxotyping rat brain calcium channels with omega-toxins from spider and cone snail venoms. *Biochemistry* 32: 12566–12570, 1993.
10. Adriouch S, Dox C, Welge V, Seman M, Koch-Nolte F, Haag F. Cutting edge: a natural P451L mutation in the cytoplasmic domain impairs the function of the mouse P2X7 receptor. *J Immunol* 169: 4108–4112, 2002.
11. Agler HL, Evans J, Tay LH, Anderson MJ, Colecraft HM, Yue DT. G protein-gated inhibitory module of N-type $[Ca(v)2.2]$ Ca^{2+} channels. *Neuron* 46: 891–904, 2005.
12. Ahmadi S, Kotalla C, Guhring H, Takeshima H, Pahl A, Zeilhofer HU. Modulation of synaptic transmission by nociceptin/orphanin FQ and nocistatin in the spinal cord dorsal horn of mutant mice lacking the nociceptin/orphanin FQ receptor. *Mol Pharmacol* 59: 612–618, 2001.

13. Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A, Lipfert P, Neuhuber WL, Zeilhofer HU. Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. *Science* 300: 2094–2097, 2003.
14. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut* 59: 767–774, 2010.
15. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 57: 923–929, 2008.
16. Akopian AN, Chen CC, Ding Y, Cesare P, Wood JN. A new member of the acid-sensing ion channel family. *Neuroreport* 11: 2217–2222, 2000.
17. Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther* 125: 181–195, 2010.
18. Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling DB, Levine JD. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *J Neurosci* 28: 1046–1057, 2008.
19. Alessandri-Haber N, Joseph E, Dina OA, Liedtke W, Levine JD. TRPV4 mediates pain-related behavior induced by mild hypertonic stimuli in the presence of inflammatory mediator. *Pain* 118: 70–79, 2005.
20. Alessandri-Haber N, Yeh JJ, Boyd AE, Parada CA, Chen X, Reichling DB, Levine JD. Hypotonicity induces TRPV4-mediated nociception in rat. *Neuron* 39: 497–511, 2003.
21. Alexander R, Kerby A, Aubdool AA, Power AR, Grover S, Gentry C, Grant AD. 4 α -phorbol 12,13-didecanoate activates cultured mouse dorsal root ganglia neurons independently of TRPV4. *Br J Pharmacol* 168: 761–772, 2013.
22. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience* 73: 259–265, 1996.
23. Allen SE, Darnell RB, Lipscombe D. The neuronal splicing factor Nova controls alternative splicing in N-type and P-type CaV2 calcium channels. *Channels* 4: 483–489, 2010.
24. Almasi R, Petho G, Bolcskei K, Szolcsanyi J. Effect of resiniferatoxin on the noxious heat threshold temperature in the rat: a novel heat allodynia model sensitive to analgesics. *Br J Pharmacol* 139: 49–58, 2003.
25. Altier C, Dale CS, Kisilevsky AE, Chapman K, Castiglioni AJ, Matthews EA, Evans RM, Dickenson AH, Lipscombe D, Vergnolle N, Zamponi GW. Differential role of N-type calcium channel splice isoforms in pain. *J Neurosci* 27: 6363–6373, 2007.
26. Altier C, Garcia-Caballero A, Simms B, You H, Chen L, Walcher J, Tedford HW, Hermosilla T, Zamponi GW. The Cavbeta subunit prevents RFP2-mediated ubiquitination and proteasomal degradation of L-type channels. *Nature Neurosci* 14: 173–180, 2011.
27. Altier C, Khosravani H, Evans RM, Hameed S, Peloquin JB, Vartian BA, Chen L, Beedle AM, Ferguson SS, Mezghrani A, Dubel SJ, Bourinet E, McRory JE, Zamponi GW. ORL1 receptor-mediated internalization of N-type calcium channels. *Nature Neurosci* 9: 31–40, 2006.
28. Altier C, Zamponi GW. Signaling complexes of voltage-gated calcium channels and G protein-coupled receptors. *J Recept Signal Transduct Res* 28: 71–81, 2008.
29. Amadesi S, Cottrell GS, Divino L, Chapman K, Grady EF, Bautista F, Karanjia R, Barajas-Lopez C, Vanner S, Vergnolle N, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase Cepsilon- and A-dependent mechanisms in rats and mice. *J Physiol* 575: 555–571, 2006.
30. Amadesi S, Nie J, Vergnolle N, Cottrell GS, Grady EF, Trevisani M, Manni C, Geppetti P, McRoberts JA, Ennes H, Davis JB, Mayer EA, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. *J Neurosci* 24: 4300–4312, 2004.
31. Anand U, Otto WR, Casula MA, Day NC, Davis JB, Bountra C, Birch R, Anand P. The effect of neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expression and capsaicin responses of cultured human DRG sensory neurons. *Neurosci Lett* 399: 51–56, 2006.

32. Anand U, Otto WR, Facer P, Zebda N, Selmer I, Gunthorpe MJ, Chessell IP, Sinisi M, Birch R, Anand P. TRPA1 receptor localisation in the human peripheral nervous system and functional studies in cultured human and rat sensory neurons. *Neurosci Lett* 438: 221–227, 2008.
33. Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin—a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 66: 51–62, 1996.
34. Anderson D, Mehaffey WH, Iftinca M, Rehak R, Engbers JD, Hameed S, Zamponi GW, Turner RW. Regulation of neuronal activity by Cav3-Kv4 channel signaling complexes. *Nature Neurosci* 13: 333–337, 2010.
35. Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci* 28: 2485–2494, 2008.
36. Andrade A, Denome S, Jiang YQ, Marangoudakis S, Lipscombe D. Opioid inhibition of N-type Ca^{2+} channels and spinal analgesia couple to alternative splicing. *Nature Neurosci* 13: 1249–1256, 2010.
37. Anzai N, Deval E, Schaefer L, Friend V, Lazdunski M, Lingueglia E. The multivalent PDZ domain-containing protein ClPP is a partner of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons. *J Biol Chem* 277: 16655–16661, 2002.
38. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur J Anaesthesiol Suppl* 10: 1–7, 1995.
39. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 81: 63–68, 1995.
40. Arendt-Nielsen L, Schipper KP, Dimcevski G, Sumikura H, Krarup AL, Giamberardino MA, Drewes AM. Viscero-somatic reflexes in referred pain areas evoked by capsaicin stimulation of the human gut. *Eur J Pain* 12: 544–551, 2008.
41. Arikath J, Chen CC, Ahern C, Allamand V, Flanagan JD, Coronado R, Gregg RG, Campbell KP. Gamma 1 subunit interactions within the skeletal muscle L-type voltage-gated calcium channels. *J Biol Chem* 278: 1212–1219, 2003.
42. Arnot MI, Stotz SC, Jarvis SE, Zamponi GW. Differential modulation of N-type 1B and P/Q-type 1A calcium channels by different G protein subunit isoforms. *J Physiol* 527: 203–212, 2000.
43. Aromolaran KA, Benzow KA, Cribbs LL, Koob MD, Piedras-Renteria ES. Kelch-like 1 protein upregulates T-type currents by an actin-F dependent increase in $\alpha(1H)$ channels via the recycling endosome. *Channels* 3: 402–412, 2009.
44. Asadi S, Javan M, Ahmadiani A, Sanati MH. Alternative splicing in the synaptic protein interaction site of rat $\text{Ca}_v2.2$ [$\alpha(1B)$] calcium channels: changes induced by chronic inflammatory pain. *J Mol Neurosci* 39: 40–48, 2009.
45. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, Wermeling D, Longton W, Gaeta R, Singh T, Mayo M, McGuire D, Luther RR. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 25: 274–278, 2000.
46. Baba H, Doubell TP, Moore KA, Woolf CJ. Silent NMDA receptor-mediated synapses are developmentally regulated in the dorsal horn of the rat spinal cord. *J Neurophysiol* 83: 955–962, 2000.
47. Babinski K, Catarsi S, Biagini G, Seguela P. Mammalian ASIC2a and ASIC3 subunits co-assemble into heteromeric proton-gated channels sensitive to Gd^{3+} . *J Biol Chem* 275: 28519–28525, 2000.

48. Babinski K, Le KT, Seguela P. Molecular cloning and regional distribution of a human proton receptor subunit with biphasic functional properties. *J Neurochem* 72: 51–57, 1999.
49. Bach A, Eildal JN, Stühr-Hansen N, Deeskamp R, Gottschalk M, Pedersen SW, Kristensen AS, Stromgaard K. Cell-permeable and plasma-stable peptidomimetic inhibitors of the postsynaptic density-95/N-methyl-D-aspartate receptor interaction. *J Med Chem* 54: 1333–1346, 2011.
50. Bachy I, Franck MC, Li L, Abdo H, Pattyn A, Ernfor P. The transcription factor Cux2 marks development of an A-delta sublineage of TrkA sensory neurons. *Dev Biol* 360: 77–86, 2011.
51. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, Tobias J, Group N-CS. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of post-herpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 7: 1106–1112, 2008.
52. Bai CX, Giamarchi A, Rodat-Despoix L, Padilla F, Downs T, Tsiokas L, Delmas P. Formation of a new receptor-operated channel by heteromeric assembly of TRPP2 and TRPC1 subunits. *EMBO Rep* 9: 472–479, 2008.
53. Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41: 849–857, 2004.
54. Bang S, Hwang SW. Polymodal ligand sensitivity of TRPA1 and its modes of interactions. *J Gen Physiol* 133: 257–262, 2009.
55. Barabas ME, Kossyrev EA, Stucky CL. TRPA1 is functionally expressed primarily by IB4-binding, non-peptidergic mouse and rat sensory neurons. *PLoS One* 7: e47988, 2012.
56. Baraldi PG, Romagnoli R, Saponaro G, Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi S, Pedretti P, Fusi C, Nassini R, Materazzi S, Geppetti P, Preti D. 7-Substituted-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives as antagonists of the transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel: a promising approach for treating pain and inflammation. *Bioorg Med Chem* 20: 1690–1698, 2012.
57. Barbara G, Alloui A, Nargeot J, Lory P, Eschallier A, Bourinet E, Chemin J. T-type calcium channel inhibition underlies the analgesic effects of the endogenous lipopeptide acids. *J Neurosci* 29: 13106–13114, 2009.
58. Barbera-Cremades M, Baroja-Mazo A, Gomez AI, Machado F, Di Virgilio F, Pelegrin P. P2X7 receptor-stimulation causes fever via PGE2 and IL-1 β release. *FASEB J* 26: 2951–2962, 2012.
59. Bardoni R, Magherini PC, MacDermott AB. NMDA EPSCs at glutamatergic synapses in the spinal cord dorsal horn of the postnatal rat. *J Neurosci* 18: 6558–6567, 1998.
60. Bardoni R, Torsney C, Tong CK, Prandini M, MacDermott AB. Presynaptic NMDA receptors modulate glutamate release from primary sensory neurons in rat spinal cord dorsal horn. *J Neurosci* 24: 2774–2781, 2004.
61. Baron A, Deval E, Salinas M, Lingueglia E, Voilley N, Lazdunski M. Protein kinase C stimulates the acid-sensing ion channel ASIC2a via the PDZ domain-containing protein PICK1. *J Biol Chem* 277: 50463–50468, 2002.
62. Baron A, Schaefer L, Lingueglia E, Champigny G, Lazdunski M. Zn²⁺ and H⁺ are coactivators of acid-sensing ion channels. *J Biol Chem* 276: 35361–35367, 2001.
63. Baron A, Voilley N, Lazdunski M, Lingueglia E. Acid sensing ion channels in dorsal spinal cord neurons. *J Neurosci* 28: 1498–1508, 2008.
64. Baron A, Waldmann R, Lazdunski M. ASIC-like, proton-activated currents in rat hippocampal neurons. *J Physiol* 539: 485–494, 2002.
65. Barrera NP, Ormond SJ, Henderson RM, Murrell-Lagnado RD, Edwardson JM. Atomic force microscopy imaging demonstrates that P2X2 receptors are trimers but that P2X6 receptor subunits do not oligomerize. *J Biol Chem* 280: 10759–10765, 2005.
66. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 211: 39–50, 2012.
67. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139: 267–284, 2009.
68. Bassler EL, Ngo-Anh TJ, Geisler HS, Ruppersberg JP, Grunder S. Molecular and functional characterization of acid-sensing ion channel (ASIC) 1b. *J Biol Chem* 276: 33782–33787, 2001.
69. Battaglia AA, Sehayek K, Grist J, McMahon SB, Gavazzi I. EphB receptors and ephrin-B ligands regulate spinal sensory connectivity and modulate pain processing. *Nature Neurosci* 6: 339–340, 2003.
70. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, Kadurin I, Sri Ranjan Y, Fernandez-Alacid L, Millar NS, Dickenson AH, Lujan R, Dolphin AC. The increased trafficking of the calcium channel subunit α 2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the α 2delta ligand pregabalin. *J Neurosci* 29: 4076–4088, 2009.
71. Bauer CS, Rahman W, Tran-van-Minh A, Lujan R, Dickenson AH, Dolphin AC. The anti-allodynic α 2delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel α 2delta-1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochem Soc Trans* 38: 525–528, 2010.
72. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 124: 1269–1282, 2006.
73. Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Hogestatt ED, Julius D, Jordt SE, Zygmunt PM. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 12248–12252, 2005.
74. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448: 204–208, 2007.
75. Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU. Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Neuropharmacology* 46: 743–749, 2004.
76. Bean BP. Classes of calcium channels in vertebrate cells. *Annu Rev Physiol* 51: 367–384, 1989.
77. Bean BP. Neurotransmitter inhibition of neuronal calcium currents by changes in channel voltage dependence. *Nature* 340: 153–156, 1989.
78. Bean BP. Pharmacology of calcium channels in cardiac muscle, vascular muscle, and neurons. *Am J Hypertens* 4: 406S–411S, 1991.
79. Beaudry H, Dubois D, Gendron L. Activation of spinal mu- and delta-opioid receptors potently inhibits substance P release induced by peripheral noxious stimuli. *J Neurosci* 31: 13068–13077, 2011.
80. Beedle AM, McRory JE, Poirot O, Doering CJ, Altier C, Barrere C, Hamid J, Nargeot J, Bourinet E, Zamponi GW. Agonist-independent modulation of N-type calcium channels by ORL1 receptors. *Nature Neurosci* 7: 118–125, 2004.
81. Beggs S, Trang T, Salter MW. P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. *Nature Neurosci* 15: 1068–1073, 2012.
82. Bell TJ, Thaler C, Castiglioni AJ, Helton TD, Lipscombe D. Cell-specific alternative splicing increases calcium channel current density in the pain pathway. *Neuron* 41: 127–138, 2004.
83. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33: 87–107, 1988.
84. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 153: 359–365, 2012.
85. Benrath J, Brechtel C, Stark J, Sandkuhler J. Low dose of S⁺-ketamine prevents long-term potentiation in pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord in vivo. *Br J Anaesth* 95: 518–523, 2005.
86. Benson CJ, Eckert SP, McCleskey EW. Acid-evoked currents in cardiac sensory neurons: a possible mediator of myocardial ischemic sensation. *Circ Res* 84: 921–928, 1999.
87. Berecki G, Motin L, Haythornthwaite A, Vink S, Bansal P, Drinkwater R, Wang CL, Moretta M, Lewis RJ, Alewood PF, Christie MJ, Adams DJ. Analgesic (ω)-conotoxins CVIE and CVIF selectively and voltage-dependently block recombinant and native N-type calcium channels. *Mol Pharmacol* 77: 139–148, 2010.

88. Bernier LP, Ase AR, Chevallier S, Blais D, Zhao Q, Boue-Grabot E, Logothetis D, Seguela P. Phosphoinositides regulate P2X4 ATP-gated channels through direct interactions. *J Neurosci* 28: 12938–12945, 2008.
89. Bernstein MA, Welch SP. Alterations in L-type calcium channels in the brain and spinal cord of acutely treated and morphine-tolerant mice. *Brain Res* 696: 83–88, 1995.
90. Bettini E, Sava A, Griffante C, Carignani C, Buson A, Capelli AM, Negri M, Andreetta F, Senar-Sancho SA, Guiral L, Cardullo F. Identification and characterization of novel NMDA receptor antagonists selective for NR2A- over NR2B-containing receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 335: 636–644, 2010.
91. Biber K, Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Tsukamoto K, Toyomitsu E, Masuda T, Boddeke H, Inoue K. Neuronal CCL21 up-regulates microglia P2X4 expression and initiates neuropathic pain development. *EMBO J* 30: 1864–1873, 2011.
92. Binshok AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 449: 607–610, 2007.
93. Binshok AM, Fleiderovich IA, Sprengel R, Gutnick MJ. NMDA receptors in layer 4 spiny stellate cells of the mouse barrel cortex contain the NR2C subunit. *J Neurosci* 26: 708–715, 2006.
94. Bladen C. Taking a bite out of pain: snake venom can be both a curse and a cure when targeting acid sensing ion channels (ASICs) in the pain pathway. *Channels* 7: 69–70, 2013.
95. Bladen C, Zamponi GW. Common mechanisms of drug interactions with sodium and T-type calcium channels. *Mol Pharmacol* 82: 481–487, 2012.
96. Bleehen T, Keele CA. Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. *Pain* 3: 367–377, 1977.
97. Bobanovic LK, Royle SJ, Murrell-Lagnado RD. P2X receptor trafficking in neurons is subunit specific. *J Neurosci* 22: 4814–4824, 2002.
98. Bodkin JV, Fernandes ES. TRPV1 and SP: key elements for sepsis outcome? *Br J Pharmacol* 2012.
99. Bohlen CJ, Chesler AT, Sharif-Naeini R, Medzihradsky KF, Zhou S, King D, Sanchez EE, Burlingame AL, Basbaum AI, Julius D. A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain. *Nature* 479: 410–414, 2011.
100. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM, Luo ZD. Injury discharges regulate calcium channel α -2-delta-1 subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* 139: 358–366, 2008.
101. Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K, Kim D, Steward O, Luo ZD. Calcium channel α -2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states. *Pain* 152: 649–655, 2011.
102. Bortolato M, Frau R, Orru M, Fa M, Dessi C, Puligheddu M, Barberini L, Pillolla G, Polizzi L, Santoni F, Mereu G, Marrosu F. GABA_B receptor activation exacerbates spontaneous spike-and-wave discharges in DBA/2J mice. *Seizure* 19: 226–231, 2010.
103. Boue-Grabot E, Archambault V, Seguela P. A protein kinase C site highly conserved in P2X subunits controls the desensitization kinetics of P2X(2) ATP-gated channels. *J Biol Chem* 275: 10190–10195, 2000.
104. Bourinet E, Alloui A, Monteil A, Barrere C, Couette B, Poirot O, Pages A, McRory J, Snutch TP, Eschaler A, Nargeot J. Silencing of the Cav3.2 T-type calcium channel gene in sensory neurons demonstrates its major role in nociception. *EMBO J* 24: 315–324, 2005.
105. Bourinet E, Soong TW, Stea A, Snutch TP. Determinants of the G protein-dependent opioid modulation of neuronal calcium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 1486–1491, 1996.
106. Bourinet E, Soong TW, Sutton K, Slaymaker S, Mathews E, Monteil A, Zamponi GW, Nargeot J, Snutch TP. Splicing of α 1A subunit gene generates phenotypic variants of P- and Q-type calcium channels. *Nature Neurosci* 2: 407–415, 1999.
107. Bowersox SS, Luther R. Pharmacotherapeutic potential of omega-conotoxin MVIIA (SNX-111), an N-type neuronal calcium channel blocker found in the venom of *Conus magus*. *Toxicon* 36: 1651–1658, 1998.
108. Boyce S, Wyatt A, Webb JK, O'Donnell R, Mason G, Rigby M, Sirinathsinghi D, Hill RG, Rupniak NM. Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn. *Neuropharmacology* 38: 611–623, 1999.
109. Bradbury EJ, Burnstock G, McMahon SB. The expression of P2X3 purinoreceptors in sensory neurons: effects of axotomy and glial-derived neurotrophic factor. *Mol Cell Neurosci* 12: 256–268, 1998.
110. Brake AJ, Wagenbach MJ, Julius D. New structural motif for ligand-gated ion channels defined by an ionotropic ATP receptor. *Nature* 371: 519–523, 1994.
111. Brenneis C, Kistner K, Puopolo M, Segal D, Robertson D, Siganano M, Labocha S, Ferreiros N, Strominger A, Cobos EJ, Ghasemlou N, Geisslinger G, Reeh PW, Bean BP, Woolf CJ. Phenotyping the function of TRPV1-expressing sensory neurons by targeted axonal silencing. *J Neurosci* 33: 315–326, 2013.
112. Brenner GJ, Ji RR, Shaffer S, Woolf CJ. Peripheral noxious stimulation induces phosphorylation of the NMDA receptor NR1 subunit at the PKC-dependent site, serine-896, in spinal cord dorsal horn neurons. *Eur J Neurosci* 20: 375–384, 2004.
113. Brierley SM, Hughes PA, Page AJ, Kwan KY, Martin CM, O'Donnell TA, Cooper NJ, Harrington AM, Adam B, Liebrechts T, Holtmann G, Corey DP, Rychkov GY, Blackshaw LA. The ion channel TRPA1 is required for normal mechanosensation and is modulated by algogenic stimuli. *Gastroenterology* 137: 2084–2095, 2009.
114. Brierley SM, Page AJ, Hughes PA, Adam B, Liebrechts T, Cooper NJ, Holtmann G, Liedtke W, Blackshaw LA. Selective role for TRPV4 ion channels in visceral sensory pathways. *Gastroenterology* 134: 2059–2069, 2008.
115. Brignell JL, Chapman V, Kendall DA. Comparison of icilin- and cold-evoked responses of spinal neurones, and their modulation of mechanical activity, in a model of neuropathic pain. *Brain Res* 1215: 87–96, 2008.
116. Brittain JM, Duarte DB, Wilson SM, Zhu W, Ballard C, Johnson PL, Liu N, Xiong W, Ripsch MS, Wang Y, Fehrenbacher JC, Fitz SD, Khanna M, Park CK, Schmützer BS, Cheon BM, Due MR, Brustovetsky T, Ashpole NM, Hudmon A, Meroueh SO, Hingtgen CM, Brustovetsky N, Ji RR, Hurley JH, Jin X, Shekhar A, Xu XM, Oxford GS, Vasko MR, White FA, Khanna R. Suppression of inflammatory and neuropathic pain by uncoupling CRMP-2 from the presynaptic Ca²⁺ channel complex. *Nat Med* 17: 822–829, 2011.
117. Brittain JM, Piekarczyk AD, Wang Y, Kondo T, Cummins TR, Khanna R. An atypical role for collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2) in neurotransmitter release via interaction with presynaptic voltage-gated calcium channels. *J Biol Chem* 284: 31375–31390, 2009.
118. Brittain JM, Wang Y, Wilson SM, Khanna R. Regulation of CREB signaling through L-type Ca²⁺ channels by Nipsnap-2. *Channels* 6: 94–102, 2012.
119. Brody DL, Patil PG, Mülle JG, Snutch TP, Yue DT. Bursts of action potential waveforms relieve G-protein inhibition of recombinant P/Q-type Ca²⁺ channels in HEK 293 cells. *J Physiol* 499: 637–644, 1997.
120. Brothwell SL, Barber JL, Monaghan DT, Jane DE, Gibb AJ, Jones S. NR2B- and NR2D-containing synaptic NMDA receptors in developing rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurones. *J Physiol* 586: 739–750, 2008.
121. Buraei Z, Yang J. The ss subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Physiol Rev* 90: 1461–1506, 2010.
122. Burnes LA, Kolker SJ, Danielson JF, Walder RY, Sluka KA. Enhanced muscle fatigue occurs in male but not female ASIC3^{-/-} mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R1347–R1355, 2008.
123. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* 87: 659–797, 2007.
124. Butler J, Fleming P, Webb D. Congenital insensitivity to pain—review and report of a case with dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 58–62, 2006.
125. Callaghan B, Adams DJ. Analgesic α -conotoxins Vc1.1 and Rg1A inhibit N-type calcium channels in sensory neurons of α 9 nicotinic receptor knockout mice. *Channels* 4: 51–54, 2010.
126. Callaghan B, Haythornthwaite A, Berecki G, Clark RJ, Craik DJ, Adams DJ. Analgesic α -conotoxins Vc1.1 and Rg1A inhibit N-type calcium channels in rat sensory neurons via GABA_A receptor activation. *J Neurosci* 28: 10943–10951, 2008.
127. Campos MM, Leal PC, Yunes RA, Calixto JB. Non-peptide antagonists for kinin B1 receptors: new insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. *Trends Pharmacol Sci* 27: 646–651, 2006.
128. Cantin LD, Bayraktarian M, Buon C, Grazzini E, Hu YJ, Labrecque J, Leung C, Luo X, Martino G, Pare M, Payza K, Popovic N, Projean D, Santhakumar V, Walpole C, Yu XH, Tomaszewski MJ. Discovery of P2X3 selective antagonists for the treatment of chronic pain. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 2565–2571, 2012.

129. Cao E, Cordero-Morales JF, Liu B, Qin F, Julius D. TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids. *Neuron* 77: 667–679, 2013.
130. Cao J, Yang X, Liu YN, Suo ZW, Shi L, Zheng CR, Yang HB, Li S, Hu XD. GABAergic disinhibition induced pain hypersensitivity by upregulating NMDA receptor functions in spinal dorsal horn. *Neuropharmacology* 60: 921–929, 2011.
131. Cao XH, Byun HS, Chen SR, Pan HL. Diabetic neuropathy enhances voltage-activated Ca^{2+} channel activity and its control by M4 muscarinic receptors in primary sensory neurons. *J Neurochem* 119: 594–603, 2011.
132. Carstens BB, Clark RJ, Daly NL, Harvey PJ, Kaas Q, Craik DJ. Engineering of conotoxins for the treatment of pain. *Curr Pharm Design* 17: 4242–4253, 2011.
133. Carter DS, Alam M, Cai H, Dillon MP, Ford AP, Geever JR, Jahangir A, Lin C, Moore AG, Wagner PJ, Zhai Y. Identification and SAR of novel diaminopyrimidines. Part 1: The discovery of RO-4, a dual P2X(3)/P2X(2/3) antagonist for the treatment of pain. *Bioorg Med Chem Lett* 19: 1628–1631, 2009.
134. Castiglioni AJ, Raingo J, Lipscombe D. Alternative splicing in the C-terminus of CaV2.2 controls expression and gating of N-type calcium channels. *J Physiol* 576: 119–134, 2006.
135. Castro A, Andrade A, Vergara P, Segovia J, Aguilar J, Felix R, Delgado-Lezama R. Involvement of R-type Ca^{2+} channels in neurotransmitter release from spinal dorsal-lateral funiculus terminals synapsing motoneurons. *J Comp Neurol* 513: 188–196, 2009.
136. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol* 9: 525–530, 1999.
137. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitl KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: 306–313, 2000.
138. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–824, 1997.
139. Cathala L, Misra C, Cull-Candy S. Developmental profile of the changing properties of NMDA receptors at cerebellar mossy fiber-granule cell synapses. *J Neurosci* 20: 5899–5905, 2000.
140. Cattaruzza F, Spreadbury I, Miranda-Morales M, Grady EF, Vanner S, Bunnett NW. Transient receptor potential ankyrin-1 has a major role in mediating visceral pain in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298: G81–G91, 2010.
141. Catterall WA. Ion channel voltage sensors: structure, function, and pathophysiology. *Neuron* 67: 915–928, 2010.
142. Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3: a003947, 2011.
143. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* 57: 411–425, 2005.
144. Cenac N, Altier C, Chapman K, Liedtke W, Zamponi G, Vergnolle N. Transient receptor potential vanilloid-4 has a major role in visceral hypersensitivity symptoms. *Gastroenterology* 135: 937–946, 2008.
145. Ceppa E, Cattaruzza F, Lyo V, Amadesi S, Pelayo JC, Poole DP, Vaksman N, Liedtke W, Cohen DM, Grady EF, Bunnett NW, Kirkwood KS. Transient receptor potential ion channels V4 and A1 contribute to pancreatitis pain in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 299: G556–G571, 2010.
146. Cesare P, McNaughton P. A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 15435–15439, 1996.
166. Cheng W, Sun C, Zheng J. Heteromerization of TRP channel subunits: extending functional diversity. *Protein Cell* 1: 802–810, 2010.
167. Cheng W, Yang F, Takanishi CL, Zheng J. Thermosensitive TRPV channel subunits coassemble into heteromeric channels with intermediate conductance and gating properties. *J Gen Physiol* 129: 191–207, 2007.
168. Cheshire WP Jr. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain* 3: 137–142, 2002.
169. Chessell I, Hatcher J, Billinton A. Mechanistic differentiation of cancer pain: a pivotal role of P2X7 is absent. *Pain* 152: 1703–1704, 2011.
150. Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J* 20: 7033–7040, 2001.
151. Chen BS, Roche KW. Regulation of NMDA receptors by phosphorylation. *Neuropharmacology* 53: 362–368, 2007.
152. Chen CC, Akopian AN, Sivilotti L, Colquhoun D, Burnstock G, Wood JN. A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature* 377: 428–431, 1995.
153. Chen CC, England S, Akopian AN, Wood JN. A sensory neuron-specific, proton-gated ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10240–10245, 1998.
154. Chen CC, Lamping KG, Nuno DW, Barresi R, Prouty SJ, Lavoie JL, Cribbs LL, England SK, Sigmund CD, Weiss RM, Williamson RA, Hill JA, Campbell KP. Abnormal coronary function in mice deficient in alpha1H T-type Ca^{2+} channels. *Science* 302: 1416–1418, 2003.
155. Chen CC, Zimmer A, Sun WH, Hall J, Brownstein MJ, Zimmer A. A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 8992–8997, 2002.
156. Chen CL, Liu TT, Yi CH, Orr WC. Effects of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on esophageal secondary peristalsis in humans. *Neurogastroenterol Motil* 22: 1177–1182, 2010.
157. Chen J, Joshi SK, DiDomenico S, Perner RJ, Mikusa JP, Gauvin DM, Segreti JA, Han P, Zhang XF, Niforatos W, Bianchi RR, Baker SJ, Zhong C, Simler GH, McDonald HA, Schmidt RG, McGaraughy SP, Chu KL, Faltynek CR, Kort ME, Reilly RM, Kym PR. Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation. *Pain* 152: 1165–1172, 2011.
158. Chen N, Moshaver A, Raymond LA. Differential sensitivity of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subtypes to zinc inhibition. *Mol Pharmacol* 51: 1015–1023, 1997.
159. Chen W, Zhang G, Marvizon JC. NMDA receptors in primary afferents require phosphorylation by Src family kinases to induce substance P release in the rat spinal cord. *Neuroscience* 166: 924–934, 2010.
160. Chen WK, Liu Y, Chang YT, Chen YC, Chen CC, Yen CT, Shin HS, Chen CC. Ca(v)3.2 T-type Ca^{2+} channel-dependent activation of ERK in paraventricular thalamus modulates acid-induced chronic muscle pain. *J Neurosci* 30: 10360–10368, 2010.
161. Chen Y, Yang C, Wang ZJ. Proteinase-activated receptor 2 sensitizes transient receptor potential vanilloid 1, transient receptor potential vanilloid 4, and transient receptor potential ankyrin 1 in paclitaxel-induced neuropathic pain. *Neuroscience* 193: 440–451, 2011.
162. Chen Y, Zhang X, Wang C, Li G, Gu Y, Huang LY. Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of P2X3 receptors in nociceptive neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 16773–16778, 2008.
163. Cheng H, Lederer MR, Xiao RP, Gomez AM, Zhou YY, Ziman B, Spurgeon H, Lakatta EG, Lederer WJ. Excitation-contraction coupling in heart: new insights from Ca^{2+} sparks. *Cell Calcium* 20: 129–140, 1996.
164. Cheng HT, Suzuki M, Hegarty DM, Xu Q, Weyerbacher AR, South SM, Ohata M, Inturrisi CE. Inflammatory pain-induced signaling events following a conditional deletion of the N-methyl-D-aspartate receptor in spinal cord dorsal horn. *Neuroscience* 155: 948–958, 2008.
165. Cheng JK, Lin CS, Chen CC, Yang JR, Chiou LC. Effects of intrathecal injection of T-type calcium channel blockers in the rat formalin test. *Behav Pharmacol* 18: 1–8, 2007.
186. Clark NC, Nagano N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Huber I, Walter D, Wietzorrek G, Boyce S, Kullmann DM, Striessnig J, Seabrook GR. Neurological phenotype and synaptic function in mice lacking the CaV1.3 alpha subunit of neuronal L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels. *Neuroscience* 120: 435–442, 2003.
187. Clark RJ, Fischer H, Nevin ST, Adams DJ, Craik DJ. The synthesis, structural characterization, and receptor specificity of the alpha-conotoxin Vc1.1. *J Biol Chem* 281: 23254–23263, 2006.
188. Close LN, Cetas JS, Heinricher MM, Selden NR. Purinergic receptor immunoreactivity in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 158: 915–921, 2009.

170. Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, Michel AD, Hughes JP, Green P, Egerton J, Murfin M, Richardson J, Peck WL, Grahames CB, Casula MA, Yiangou Y, Birch R, Anand P, Buell GN. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 114: 386–396, 2005.
171. Chi XX, Schmutzler BS, Brittain JM, Wang Y, Hingtgen CM, Nicol GD, Khanna R. Regulation of N-type voltage-gated calcium channels (Cav2.2) and transmitter release by collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) in sensory neurons. *J Cell Sci* 122: 4351–4362, 2009.
172. Choe W, Messinger RB, Leach E, Eckle VS, Obradovic A, Salajegheh R, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. TTA-P2 is a potent and selective blocker of T-type calcium channels in rat sensory neurons and a novel antinociceptive agent. *Mol Pharmacol* 80: 900–910, 2011.
173. Choi S, Na HS, Kim J, Lee J, Lee S, Kim D, Park J, Chen CC, Campbell KP, Shin HS. Attenuated pain responses in mice lacking Ca(V)3.2 T-type channels. *Genes Brain Behav* 6: 425–431, 2007.
174. Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, Cenac N, Davis BM, Gebhart GF, High KW, Kollarik M, Randich A, Undem B, Vergnolle N. Development, plasticity and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev* 60: 171–186, 2009.
175. Christianson JA, Bielefeldt K, Malin SA, Davis BM. Neonatal colon insult alters growth factor expression and TRPA1 responses in adult mice. *Pain* 151: 540–549, 2010.
176. Christoph T, Bahrenberg G, De Vry J, Englberger W, Erdmann VA, Frech M, Kogel B, Rohl T, Schiene K, Schroder W, Seibler J, Kurreck J. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol Cell Neurosci* 37: 579–589, 2008.
177. Chuang HH, Neuhauser WM, Julius D. The super-cooling agent icilin reveals a mechanism of coincidence detection by a temperature-sensitive TRP channel. *Neuron* 43: 859–869, 2004.
178. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, Chao MV, Julius D. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition. *Nature* 411: 957–962, 2001.
179. Chung MK, Lee H, Mizuno A, Suzuki M, Caterina MJ. 2-Aminoethoxydiphenyl borate activates and sensitizes the heat-gated ion channel TRPV3. *J Neurosci* 24: 5177–5182, 2004.
180. Ciabarra AM, Sullivan JM, Gahn LG, Pecht G, Heinemann S, Sevarino KA. Cloning and characterization of chi-1: a developmentally regulated member of a novel class of the ionotropic glutamate receptor family. *J Neurosci* 15: 6498–6508, 1995.
181. Cibert-Goton V, Yuan G, Battaglia A, Fredriksson S, Henkemeyer M, Sears T, Gavazzi I. Involvement of EphB1 receptors signalling in models of inflammatory and neuropathic pain. *PLoS One* 8: e53673, 2013.
182. Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, Orendacova J, Yaksh TL. Localization of N-type Ca²⁺ channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. *Exp Brain Res* 147: 456–463, 2002.
183. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 426: 517–524, 2003.
184. Clark AK, Staniland AA, Marchand F, Kaan TK, McMahon SB, Malcangio M. P2X7-dependent release of interleukin-1β and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J Neurosci* 30: 573–582, 2010.
185. Clark AK, Wodarski R, Guida F, Sasso O, Malcangio M. Cathepsin S release from primary cultured microglia is regulated by the P2X7 receptor. *Glia* 58: 1710–1726, 2010.
- calcium channels by analgesic alpha-conotoxins. *J Biol Chem* 287: 23948–23957, 2012.
207. Currie KP. G protein modulation of CaV2 voltage-gated calcium channels. *Channels* 4: 497–509, 2010.
208. Currie KP, Fox AP. Differential facilitation of N- and P/Q-type calcium channels during trains of action potential-like waveforms. *J Physiol* 539: 419–431, 2002.
209. D'Aldebert E, Cenac N, Rousset P, Martin L, Rolland C, Chapman K, Selves J, Alric L, Vinel JP, Vergnolle N. Transient receptor potential vanilloid 4 activated inflammatory signals by intestinal epithelial cells and colitis in mice. *Gastroenterology* 140: 275–285, 2011.
- MD, Choudhary JS, Grant SG. Neurotransmitters drive combinatorial multistate postsynaptic density networks. *Sci Signal* 2: ra19, 2009.
190. Cockayne DA, Dunn PM, Zhong Y, Rong W, Hamilton SG, Knight GE, Ruan HZ, M B, Yip P, Nunn P, McMahon SB, Burnstock G, Ford AP. P2X2 knockout mice and P2X2/P2X3 double knockout mice reveal a role for the P2X2 receptor subunit in mediating multiple sensory effects of ATP. *J Physiol* 567: 621–639, 2005.
191. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, Malmberg AB, Cain G, Berson A, Kassotakis L, Hedley L, Lachnit WG, Burnstock G, McMahon SB, Ford AP. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 407: 1011–1015, 2000.
192. Colburn RW, Lubin ML, Stone DJ Jr, Wang Y, Lawrence D, D'Andrea MR, Brand MR, Liu Y, Flores CM, Qin N. Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice. *Neuron* 54: 379–386, 2007.
193. Collingridge G. Synaptic plasticity. The role of NMDA receptors in learning and memory. *Nature* 330: 604–605, 1987.
194. Collins S, Sigmans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med* 11: 1726–1742, 2010.
195. Compan V, Ulmann L, Stelmashenko O, Chemin J, Chaumont S, Rassendren F. P2X₂ and P2X₅ subunits define a new heteromeric receptor with P2X₇-like properties. *Neurosci* 32: 4284–4296, 2012.
196. Corey DP. New TRP channels in hearing and mechanosensation. *Neuron* 39: 585–588, 2003.
197. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 271: 1814–1819, 2004.
198. Cortright DN, Szallasi A. TRP channels and pain. *Curr Pharm Design* 15: 1736–1745, 2009.
199. Costantino CM, Gomes I, Stockton SD, Lim MP, Devi LA. Opioid receptor heteromers in analgesia. *Expert Rev Mol Med* 14: e9, 2012.
200. Coste B, Xiao B, Santos JS, Syeda R, Grandl J, Spencer KS, Kim SE, Schmidt M, Mathur J, Dubin AE, Montal M, Patapoutian A. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* 483: 176–181, 2012.
201. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017–1021, 2005.
202. Courteix C, Coudore-Civiale MA, Privat AM, Pelissier T, Eschalier A, Fialip J. Evidence for an exclusive antinociceptive effect of nociceptin/orphanin FQ, an endogenous ligand for the ORL1 receptor, in two animal models of neuropathic pain. *Pain* 110: 236–245, 2004.
203. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 53: 81–88, 1993.
204. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444: 894–898, 2006.
205. Cribbs LL, Lee JH, Yang J, Satin J, Zhang Y, Daud A, Barclay J, Williamson MP, Fox M, Rees M, Perez-Reyes E. Cloning and characterization of alpha1H from human heart, a member of the T-type Ca²⁺ channel gene family. *Circ Res* 83: 103–109, 1998.
206. Cuny H, de Faioe A, Huynh TG, Yasuda T, Berecki G, Adams DJ. γ-Aminobutyric acid type B (GABA_B) receptor expression is needed for inhibition of N-type (Cav2.2) receptors. *J Neurosci* 22: 1011–1021, 2002.
225. De Waard M, Liu H, Walker D, Scott VE, Gurnett CA, Campbell KP. Direct binding of G-protein betagamma complex to voltage-dependent calcium channels. *Nature* 385: 446–450, 1997.
226. Debono MW, Le Guern J, Canton T, Doble A, Pradier L. Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 235: 283–289, 1993.
227. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 87: 149–158, 2000.
228. Delaunay A, Gasull X, Salinas M, Noel J, Friend V, Lingueglia E, Deval E. Human ASIC3 channel dynamically adapts its activity to sense the extracellular pH in both acidic and alkaline directions. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 13124–13129, 2012.

210. D'Mello R, Marchand F, Pezet S, McMahon SB, Dickenson AH. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *Mol Ther* 19: 1780–1792, 2011.
211. Dai Y, Moriama T, Higashi T, Togashi K, Kobayashi K, Yamanaka H, Tominaga M, Noguchi K. Proteinase-activated receptor 2-mediated potentiation of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 activity reveals a mechanism for proteinase-induced inflammatory pain. *J Neurosci* 24: 4293–4299, 2004.
212. Dai Y, Wang S, Tominaga M, Yamamoto S, Fukuoka T, Higashi T, Kobayashi K, Obata K, Yamanaka H, Noguchi K. Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain. *J Clin Invest* 117: 1979–1987, 2007.
213. Dalva MB, Takasu MA, Lin MZ, Shamah SM, Hu L, Gale NW, Greenberg ME. EphB receptors interact with NMDA receptors and regulate excitatory synapse formation. *Cell* 103: 945–956, 2000.
214. Danziger N, Willer JC. Congenital insensitivity to pain. *Rev Neurol* 165: 129–136, 2009.
215. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neurosci* 21: 215–221, 1998.
216. Das S, Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Takasu M, Crandall JE, Dikkes P, Conner DA, Rayudu PV, Cheung W, Chen HS, Lipton SA, Nakanishi N. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. *Nature* 393: 377–381, 1998.
217. Dauch JR, Yanik BM, Hsieh W, Oh SS, Cheng HT. Neuron-astrocyte signaling network in spinal cord dorsal horn mediates painful neuropathy of type 2 diabetes. *Glia* 60: 1301–1315, 2012.
218. Daulhac L, Maffre V, Mallet C, Etienne M, Privat AM, Kowalski-Chauvel A, Seva C, Fialip J, Eschaliere A. Phosphorylation of spinal N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes-induced painful neuropathy. *Eur J Pain* 15: 169 e161–169, 2011.
219. David LS, Garcia E, Cain SM, Thau E, Tyson JR, Snutch TP. Splice-variant changes of the Ca(V)3.2 T-type calcium channel mediate voltage-dependent facilitation and associate with cardiac hypertrophy and development. *Channels* 4: 375–389, 2010.
220. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the $\alpha(2)\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 28: 220–228, 2007.
221. Davies A, Kadurin I, Alvarez-Laviada A, Douglas L, Nieto-Rostro M, Bauer CS, Pratt WS, Dolphin AC. The $\alpha(2)\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels form GPI-anchored proteins, a posttranslational modification essential for function. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 1654–1659, 2010.
222. Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 424: 402–406, 1987.
223. De Jong EK, Dijkstra IM, Hensens M, Brouwer N, van Amerongen M, Liem RS, Boddeke HW, Biber K. Vesicle-mediated transport and release of CCL21 in endangered neurons: a possible explanation for microglia activation remote from a primary lesion. *J Neurosci* 25: 7548–7557, 2005.
224. De Jong EK, Vinet J, Stanulovic VS, Meijer M, Wesseling E, Sjollem K, Boddeke HW, Biber K. Expression, transport, and axonal sorting of neuronal CCL21 in large dense-core vesicles. *FASEB J* 22: 4136–4145, 2008.
226. Djouhri L, Lawson SN. A-beta fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Res* 46: 131–145, 2004.
227. Dogrul A, Bilsky EJ, Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Spinal L-type calcium channel blockade abolishes opioid-induced sensory hypersensitivity and antinociceptive tolerance. *Anesth Analg* 101: 1730–1735, 2005.
228. Dogrul A, Gardell LR, Ossipov MH, Tulunay FC, Lai J, Porreca F. Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. *Pain* 105: 159–168, 2003.
229. Dolmetsch RE, Pajvani U, Fife K, Spotts JM, Greenberg ME. Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel-calmodulin complex through the MAP kinase pathway. *Science* 294: 333–339, 2001.
229. Denadai-Souza A, Martin L, de Paula MA, de Avellar MC, Muscara MN, Vergnolle N, Cenac N. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in rat joint inflammation. *Arthritis Rheum* 64: 1848–1858, 2012.
230. Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, Francois A, Ling B, Maffre V, Couette B, Busserolles J, Courteix C, Noel J, Lazdunski M, Eschaliere A, Authier N, Bourinet E. Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodeling of ion channel expression in nociceptors. *EMBO Mol Med* 3: 266–278, 2011.
231. Deval E, Baron A, Lingueglia E, Mazarguil H, Zajac JM, Lazdunski M. Effects of neuropeptide SF and related peptides on acid sensing ion channel 3 and sensory neuron excitability. *Neuropharmacology* 44: 662–671, 2003.
232. Deval E, Friend V, Thirant C, Salinas M, Jodar M, Lazdunski M, Lingueglia E. Regulation of sensory neuron-specific acid-sensing ion channel 3 by the adaptor protein Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-1. *J Biol Chem* 281: 1796–1807, 2006.
233. Deval E, Noel J, Gasull X, Delaunay A, Alloui A, Friend V, Eschaliere A, Lazdunski M, Lingueglia E. Acid-sensing ion channels in postoperative pain. *J Neurosci* 31: 6059–6066, 2011.
234. Deval E, Noel J, Lay N, Alloui A, Diochot S, Friend V, Jodar M, Lazdunski M, Lingueglia E. ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *EMBO J* 27: 3047–3055, 2008.
235. Deval E, Salinas M, Baron A, Lingueglia E, Lazdunski M. ASIC2b-dependent regulation of ASIC3, an essential acid-sensing ion channel subunit in sensory neurons via the partner protein PICK-1. *J Biol Chem* 279: 19531–19539, 2004.
236. Devor M. Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion. *Pain Suppl* 6: S27–S35, 1999.
237. Dhaka A, Earley TJ, Watson J, Patapoutian A. Visualizing cold spots: TRPM8-expressing sensory neurons and their projections. *J Neurosci* 28: 566–575, 2008.
238. Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ, Patapoutian A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 54: 371–378, 2007.
239. Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A. Endovanilloid signaling in pain. *Curr Opin Neurobiol* 12: 372–379, 2002.
240. Diaz A, Dickenson AH. Blockade of spinal N- and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation. *Pain* 69: 93–100, 1997.
241. Diaz A, Ruiz F, Florez J, Hurler MA, Pazos A. Mu-opioid receptor regulation during opioid tolerance and supersensitivity in rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1545–1551, 1995.
242. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 26: 1235–1238, 1987.
243. Diochot S, Baron A, Rash LD, Deval E, Escoubas P, Scarzello S, Salinas M, Lazdunski M. A new sea anemone peptide, APETx2, inhibits ASIC3, a major acid-sensitive channel in sensory neurons. *EMBO J* 23: 1516–1525, 2004.
244. Diochot S, Baron A, Salinas M, Douguet D, Scarzello S, Dabert-Gay AS, Debayle D, Friend V, Alloui A, Lazdunski M, Lingueglia E. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature* 490: 552–555, 2012.
245. Dirajlal S, Pauers LE, Stucky CL. Differential response properties of IB(4)-positive and -negative unmyelinated sensory neurons to protons and capsaicin. *J Neurophysiol* 89: 513–524, 2003.
266. Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *Trends Pharmacol Sci* 20: 337–342, 1999.
267. Eguchi K, Nakanishi S, Takagi H, Taoufiq Z, Takahashi T. Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for exocytotic coupling of synaptic vesicles. *Neuron* 74: 517–529, 2012.
268. Eid SR, Crown ED, Moore EL, Liang HA, Choong KC, Dima S, Henze DA, Kane SA, Urban MO. HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity. *Mol Pain* 4: 48, 2008.
269. Ellinor PT, Zhang JF, Horne WA, Tsien RW. Structural determinants of the blockade of N-type calcium channels by a peptide neurotoxin. *Nature* 372: 272–275, 1994.
270. Emes RD, Grant SG. Evolution of synapse complexity and diversity. *Annu Rev Neu-*

255. Du J, Zhou S, Coggeshall RE, Carlton SM. N-methyl-D-aspartate-induced excitation and sensitization of normal and inflamed nociceptors. *Neuroscience* 118: 547–562, 2003.
256. Duan B, Wu LJ, Yu YQ, Ding Y, Jing L, Xu L, Chen J, Xu TL. Upregulation of acid-sensing ion channel ASIC1a in spinal dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 27: 11139–11148, 2007.
257. Dube GR, Lehto SG, Breese NM, Baker SJ, Wang X, Matulenko MA, Honore P, Stewart AO, Moreland RB, Brioni JD. Electrophysiological and in vivo characterization of A-317567, a novel blocker of acid sensing ion channels. *Pain* 117: 88–96, 2005.
258. Dubel SJ, Altier C, Chaumont S, Lory P, Bourinet E, Nargeot J. Plasma membrane expression of T-type calcium channel $\alpha 1$ subunits is modulated by high voltage-activated auxiliary subunits. *J Biol Chem* 279: 29263–29269, 2004.
259. Dubreuil AS, Boukhaddaoui H, Desmadryl G, Martinez-Salgado C, Moshourab R, Lewin GR, Carroll P, Valmier J, Scamps F. Role of T-type calcium current in identified D-hair mechanoreceptor neurons studied in vitro. *J Neurosci* 24: 8480–8484, 2004.
260. Duggan A, Garcia-Anoveros J, Corey DP. The PDZ domain protein PICK1 and the sodium channel BNaCl interact and localize at mechanosensory terminals of dorsal root ganglion neurons and dendrites of central neurons. *J Biol Chem* 277: 5203–5208, 2002.
261. Dunlap K, Fischbach GD. Neurotransmitters decrease the calcium conductance activated by depolarization of embryonic chick sensory neurones. *J Physiol* 317: 519–535, 1981.
262. Dunlap K, Fischbach GD. Neurotransmitters decrease the calcium component of sensory neurone action potentials. *Nature* 276: 837–839, 1978.
263. Eberhardt MJ, Filipovic MR, Leffler A, de la Roche J, Kistner K, Fischer MJ, Fleming T, Zimmermann K, Ivanovic-Burmazovic I, Nawroth PP, Bierhaus A, Reeh PW, Sauer SK. Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies. *J Biol Chem* 287: 28291–28306, 2012.
264. Eberst R, Dai S, Klugbauer N, Hofmann F. Identification and functional characterization of a calcium channel gamma subunit. *Pflügers Arch* 433: 633–637, 1997.
265. Ebrilidze AK, Rossi DJ, Toneyawa S, Slater NT. Modification of NMDA receptor channels and synaptic transmission by targeted disruption of the NR2C gene. *J Neurosci* 16: 5014–5025, 1996.
266. Fawzi AB, Zhang H, Weig B, Hawes B, Graziano MP. Nociceptin activation of the human ORL1 receptor expressed in Chinese hamster ovary cells: functional homology with opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 336: 233–242, 1997.
267. Feng ZP, Arnot MI, Doering CJ, Zamponi GW. Calcium channel beta subunits differentially regulate the inhibition of N-type channels by individual Gbet isoforms. *J Biol Chem* 276: 45051–45058, 2001.
268. Feng ZP, Doering CJ, Winkfein RJ, Beedle AM, Spafford JD, Zamponi GW. Determinants of inhibition of transiently expressed voltage-gated calcium channels by omega-conotoxins GVIA and MVIIA. *J Biol Chem* 278: 20171–20178, 2003.
269. Feng ZP, Hamid J, Doering C, Boley GM, Snutch TP, Zamponi GW. Residue Gly1326 of the N-type calcium channel $\alpha 1B$ subunit controls reversibility of omega-conotoxin GVIA and MVIIA block. *J Biol Chem* 276: 15728–15735, 2001.
270. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol* 166: 510–521, 2012.
271. Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, Lemoli RM, Curti A, Idzko M, Panther E, Di Virgilio F. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol* 176: 3877–3883, 2006.
272. Ferrer-Montiel A, Fernandez-Carvajal A, Planells-Cases R, Fernandez-Ballester G, Gonzalez-Ros JM, Messegue A, Gonzalez-Muniz R. Advances in modulating thermosensory TRP channels. *Expert Opin Ther Pat* 22: 999–1017, 2012.
273. Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, DelGuidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter MW, De Koninck Y. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl^- homeostasis. *Nature Neurosci* 16: 183–192, 2013.
274. Field MJ, Carnell AJ, Gonzalez MI, McCleary S, Oles RJ, Smith R, Hughes J, Singh L. Enadoline, a selective kappa-opioid receptor agonist shows potent antihyperalgesic and antialloodynic actions in a rat model of surgical pain. *Pain* 80: 383–389, 1999.
275. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, Bramwell S, Corradini L, England S, Winks J, Kinloch RA, Hendrich J, Dolphin AC, Webb T, Williams D. Identification of the $\alpha 2$ -delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 17527–17532, 2006.
276. Erlanger J, Gasser HS. The action potential in fibers of slow conduction in spinal roots and somatic nerves. *Am J Physiol* 92: 43–82, 1930.
277. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, O'Rourke NA, Park CY, Ozkan E, Chakraborty C, Mulinyawe SB, Annis DS, Huberman AD, Green EM, Lawler J, Dolmetsch R, Garcia KC, Smith SJ, Luo ZD, Rosenthal A, Mosher DF, Barnes BA. Gabapentin receptor $\alpha 2\delta$ -1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell* 139: 380–392, 2009.
278. Escoubas P, De Weille JR, Lecoq A, Diochot S, Waldmann R, Champigny G, Moinier D, Menez A, Lazdunski M. Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na^+ channels. *J Biol Chem* 275: 25116–25121, 2000.
279. Evans AR, Nicol GD, Vasko MR. Differential regulation of evoked peptide release by voltage-sensitive calcium channels in rat sensory neurons. *Brain Res* 712: 265–273, 1996.
280. Evans RM, You H, Hameed S, Altier C, Mezghrani A, Bourinet E, Zamponi GW. Heterodimerization of ORL1 and opioid receptors and its consequences for N-type calcium channel regulation. *J Biol Chem* 285: 1032–1040, 2010.
281. Facer P, Knowles CH, Tam PK, Ford AP, Dyer N, Baecker PA, Anand P. Novel capsaicin (VR1) and purinergic (P2X3) receptors in Hirschsprung's intestine. *J Pediatr Surg* 36: 1679–1684, 2001.
282. Fang X, McMullan S, Lawson SN, Djouhri L. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo. *J Physiol* 565: 927–943, 2005.
283. Fang Z, Hwang JH, Kim JS, Jung SJ, Oh SB. R-type calcium channel isoform in rat dorsal root ganglion neurons. *Korean J Physiol Pharmacol* 14: 45–49, 2010.
284. Fang Z, Park CK, Li HY, Kim HY, Park SH, Jung SJ, Kim JS, Monteil A, Oh SB, Miller RJ. Molecular basis of $\text{Ca}_v2.3$ calcium channels in rat nociceptive neurons. *J Biol Chem* 282: 4757–4764, 2007.
285. Farrant M, Feldmeyer D, Takahashi T, Cull-Candy SG. NMDA-receptor channel diversity in the developing cerebellum. *Nature* 368: 335–339, 1994.
286. Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzouz R, Roques V, Papon MA, Salam SA, Drutel G, Leger C, Calas A, Nagy F, Landry M. Bidirectional integrative regulation of $\text{Ca}_v1.2$ calcium channel by microRNA miR-103: role in pain. *EMBO J* 30: 3830–3841, 2011.
287. Fujii K, Young MT, Harris KD. Exploiting powder X-ray diffraction for direct structure determination in structural biology: the P2X4 receptor trafficking motif YEQL. *J Struct Biol* 174: 461–467, 2011.
288. Fukumoto N, Obama Y, Kitamura N, Niimi K, Takahashi E, Itakura C, Shibuya I. Hypoalgesic behaviors of P/Q-type voltage-gated Ca^{2+} channel mutant mouse, rolling mouse Nagoya. *Neuroscience* 160: 165–173, 2009.
289. Fukuoka T, Tokunaga A, Tachibana T, Dai Y, Yamanaka H, Noguchi K. VR1, but not P2X(3), increases in the spared L4 DRG in rats with L5 spinal nerve ligation. *Pain* 99: 111–120, 2002.
290. Fuller SJ, Stokes L, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. Genetics of the P2X7 receptor and human disease. *Purinergic Signal* 5: 257–262, 2009.
291. Furukawa H, Singh SK, Mancuso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 438: 185–192, 2005.
292. Gackiere F, Bidaux G, Delcourt P, Van Coppenolle F, Katsogiannou M, Dewailly E, Bavencoffe A, Van Chuoit-Mariot MT, Mauroy B, Prevassky N, Mariot P. $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channels are involved in calcium-dependent secretion of neuroendocrine prostate cancer cells. *J Biol Chem* 283: 10162–10173, 2008.
293. Gangadharan V, Wang R, Ulzhofer B, Luo C, Bardoni R, Bali KK, Agarwal N, Tegeder I, Hildebrandt U, Nagy GG, Todd AJ, Ghirri A, Haussler A, Sprengel R, Seeburg PH, MacDermott AB, Lewin GR, Kuner R. Peripheral calcium-permeable AMPA receptors regulate chronic inflammatory pain in mice. *J Clin Invest* 121: 1608–1623, 2011.
294. Gao J, Duan B, Wang DG, Deng XH, Zhang GY, Xu L, Xu TL. Coupling between NMDA receptor and acid-sensing ion channel contributes to ischemic neuronal death. *Neuron* 48: 635–646, 2005.
295. Garami A, Pakai E, Oliveira DL, Steiner AA, Wanner SP, Almeida MC, Lesnikov VA, Gava NR, Romanovsky AA. Thermoregulatory phenotype of the Trpv1 knockout mouse: thermoeffector dysbalance with hyperkinesia. *J Neurosci* 31: 1721–1733, 2011.
296. Garami A, Shimansky YP, Pakai E, Oliveira DL, Gava NR, Romanovsky AA. Contributions of different modes of TRPV1 activation to TRPV1 antagonist-induced hyperthermia. *J Neurosci* 30: 1435–1440, 2010.

296. Field MJ, Li Z, Schwarz JB. Ca^{2+} channel $\alpha 2\text{-}\delta$ ligands for the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem* 50: 2569–2575, 2007.
297. Fioravanti B, Vanderah TW. The ORL-1 receptor system: are there opportunities for antagonists in pain therapy? *Curr Top Med Chem* 8: 1442–1451, 2008.
298. Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA. Effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and L-methadone-induced antinociception in mice. *J Pain* 6: 425–433, 2005.
299. Fischer G, Mutel V, Trube G, Malherbe P, Kew JN, Mohacs E, Heitz MP, Kemp JA. Ro 25–6981, a highly potent and selective blocker of *N*-methyl-D-aspartate receptors containing the NR2B subunit. Characterization in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 283: 1285–1292, 1997.
300. Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 109: 150–161, 2004.
301. Florio SK, Loh C, Huang SM, Iwamaye AE, Kitto KF, Fowler KW, Treiberg JA, Hayflick JS, Walker JM, Fairbanks CA, Lai Y. Disruption of nNOS-PSD95 protein-protein interaction inhibits acute thermal hyperalgesia and chronic mechanical allodynia in rodents. *Br J Pharmacol* 158: 494–506, 2009.
302. Fountain SJ, North RA. A C-terminal lysine that controls human P2X4 receptor desensitization. *J Biol Chem* 281: 15044–15049, 2006.
303. Francois A, Kerckhove N, Meleune M, Alloui A, Barrere C, Gelot A, Uebele VN, Renger JJ, Eschaliere A, Ardid D, Bourinet E. State-dependent properties of a new T-type calcium channel blocker enhance $\text{Ca(V)}_{3.2}$ selectivity and support analgesic effects. *Pain* 154: 283–293, 2013.
304. Frater RA, Moores MA, Parry P, Hanning CD. Analgesia-induced respiratory depression: comparison of meptazinol and morphine in the postoperative period. *Br J Anaesth* 63: 260–265, 1989.
305. Freye E, Hartung E, Schenk GK. Bremazocine: an opiate that induces sedation and analgesia without respiratory depression. *Anesth Analg* 62: 483–488, 1983.
- activated in vivo and involved in body temperature regulation. *J Neurosci* 27: 3366–3374, 2007.
325. Gebhart GF. Peripheral contributions to visceral hyperalgesia. *Can J Gastroenterol* 13 Suppl A: 37A–41A, 1999.
326. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 271: 5768–5776, 1996.
327. Gees M, Colsoul B, Nilius B. The role of transient receptor potential cation channels in Ca^{2+} signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a003962, 2010.
328. Geng SJ, Liao FF, Dang WH, Ding X, Liu XD, Cai J, Han JS, Wan Y, Xing GG. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol* 222: 256–266, 2010.
329. George SR, Fan T, Xie Z, Tse R, Tam V, Varghese G, O'Dowd BF. Oligomerization of μ - and δ -opioid receptors. Generation of novel functional properties. *J Biol Chem* 275: 26128–26135, 2000.
330. Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 268: 239–247, 1995.
331. Gingrich JR, Pelkey KA, Fam SR, Huang Y, Petralia RS, Wenthold RJ, Salter MW. Unique domain anchoring of Src to synaptic NMDA receptors via the mitochondrial protein NADH dehydrogenase subunit 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6237–6242, 2004.
332. Goldstein G. Pentazocine. *Drug Alcohol Dependence* 14: 313–323, 1985.
333. Gomes I, Jordan BA, Gupta A, Traipaidze N, Nagy V, Devi LA. Heterodimerization of μ and δ opioid receptors: a role in opiate synergy. *J Neurosci* 20: RC110, 2000.
334. Gonzales EB, Kawate T, Gouaux E. Pore architecture and ion sites in acid-sensing ion channels and P2X receptors. *Nature* 460: 599–604, 2009.
335. Goodchild CS, Nadeson R, Cohen E. Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections. *Eur J Anaesthesiol* 21: 179–185, 2004.
336. Gottlieb PA, Bae C, Sachs F. Gating the mechanical channel Piezo1: a comparison between whole-cell and patch recording. *Channels* 6: 282–289, 2012.
337. Gouarderes C, Tafani JA, Meunier JC, Jhamandas K, Zajac JM. Nociceptin receptors in the rat spinal cord during morphine tolerance. *Brain Res* 838: 85–94, 1999.
338. Graham BA, Brichta AM, Callister RJ. Moving from an averaged to specific view of spinal cord pain processing circuits. *J Neurophysiol* 98: 1057–1063, 2007.
- BNaC2 constitute a new family of human neuronal sodium channels related to degenerins and epithelial sodium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 1459–1464, 1997.
317. Garcia-Anoveros J, Samad TA, Zuvella-Jelaska L, Woolf CJ, Corey DP. Transport and localization of the DEG/ENAC ion channel BNaC1 α to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons. *J Neurosci* 21: 2678–2686, 2001.
318. Garcia DE, Li B, Garcia-Ferreiro RE, Hernandez-Ochoa EO, Yan K, Gautam N, Catterall WA, Mackie K, Hille B. G-protein β -subunit specificity in the fast membrane-delimited inhibition of Ca^{2+} channels. *J Neurosci* 18: 9163–9170, 1998.
319. Garraway SM, Petruska JC, Mendell LM. BDNF sensitizes the response of lamina II neurons to high threshold primary afferent inputs. *Eur J Neurosci* 18: 2467–2476, 2003.
320. Garraway SM, Xu Q, Inturrisi CE. Design and evaluation of small interfering RNAs that target expression of the *N*-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene in the spinal cord dorsal horn. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 982–988, 2007.
321. Garry EM, Moss A, Delaney A, O'Neill F, Blakemore J, Bowen J, Husi H, Mitchell R, Grant SG, Fleetwood-Walker SM. Neuropathic sensitization of behavioral reflexes and spinal NMDA receptor/CaM kinase II interactions are disrupted in PSD-95 mutant mice. *Curr Biol* 13: 321–328, 2003.
322. Gasparini S, Kasyanov AM, Pietrobon D, Voronin LL, Cherubini E. Presynaptic R-type calcium channels contribute to fast excitatory synaptic transmission in the rat hippocampus. *J Neurosci* 21: 8715–8721, 2001.
323. Gaveriaux-Ruff C, Nozak C, Nadal X, Hever XC, Weibel R, Matifas A, Reiss D, Filliol D, Nassar MA, Wood JN, Maldonado R, Kieffer BL. Genetic ablation of delta opioid receptors in nociceptive sensory neurons increases chronic pain and abolishes opioid analgesia. *Pain* 152: 1238–1248, 2011.
324. Gava NR, Bannon AW, Surapaneni S, Hovland DN Jr, Lehto SG, Gore A, Juan T, Deng H, Han B, Klionsky L, Kuang R, Le A, Tamir R, Wang J, Youngblood B, Zhu D, Norman MH, Magal E, Treanor JJ, Louis JC. The vanilloid receptor TRPV1 is tonically
346. Gruner W, Silva LR. Omega-conotoxin sensitivity and presynaptic inhibition of glutamatergic sensory neurotransmission in vitro. *J Neurosci* 14: 2800–2808, 1994.
347. Gu BJ, Wiley JS. Rapid ATP-induced release of matrix metalloproteinase 9 is mediated by the P2X7 receptor. *Blood* 107: 4946–4953, 2006.
348. Gu JG, Albuquerque C, Lee CJ, MacDermott AB. Synaptic strengthening through activation of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors. *Nature* 381: 793–796, 1996.
349. Gu X, Zhang J, Ma Z, Wang J, Zhou X, Jin Y, Xia X, Gao Q, Mei F. The role of *N*-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B in spinal cord in cancer pain. *Eur J Pain* 14: 496–502, 2010.
350. Guile SD, Alcaraz L, Birkinshaw TN, Bowers KC, Ebdon MR, Furber M, Stocks MJ. Antagonists of the P2X(7) receptor. From lead identification to drug development. *J Med Chem* 52: 3123–3141, 2009.
351. Gum RJ, Wakefield B, Jarvis MF. P2X receptor antagonists for pain management: examination of binding and physicochemical properties. *Purinergic Signal* 8: 41–56, 2012.
352. Gunthorpe MJ, Harries MH, Prinija RK, Davis JB, Randall A. Voltage- and time-dependent properties of the recombinant rat vanilloid receptor (rVR1). *J Physiol* 525: 747–759, 2000.
353. Guo W, Wei F, Zou S, Robbins MT, Sugiyama S, Ikeda T, Tu JC, Worley PF, Dubner R, Ren K. Group I metabotropic glutamate receptor NMDA receptor coupling and signaling cascade mediate spinal dorsal horn NMDA receptor 2B tyrosine phosphorylation associated with inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci* 24: 9161–9173, 2004.
354. Gupta A, Mulder J, Gomes I, Rozenfeld R, Bushlin I, Ong E, Lim M, Mailliet E, Junek M, Cahill CM, Harkany T, Devi LA. Increased abundance of opioid receptor heteromers after chronic morphine administration. *Sci Signal* 3: ra54, 2010.
355. Gupta LK, Gupta R, Tripathi CD. *N*-methyl-D-aspartate receptor modulators block hyperalgesia induced by acute low-dose morphine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 38: 592–597, 2011.
356. Hamamoto DT, Forkey MW, Davis WL, Kajander KC, Simone DA. The role of and osmolarity in evoking the acetic acid-induced wiping response in a model nociception in frogs. *Brain Res* 862: 217–229, 2000.
357. Hamid J, Nelson D, Spaetgens R, Dubel SJ, Snutch TP, Zamponi GW. Identification an integration center for cross-talk between protein kinase C and G protein modulation of N-type calcium channels. *J Biol Chem* 274: 6195–6202, 1999.
358. Hamidi GA, Ramezani MH, Arani MN, Talei SA, Mesdaghinia A, Banafsheh I. Ethosuximide reduces allodynia and hyperalgesia and potentiates morphine effect in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 6260–264, 2012.

339. Grant A, Amadesi S, Bunnett NW. Protease-activated receptors: mechanisms by which proteases sensitize TRPV channels to induce neurogenic inflammation and pain. In: *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, edited by Liedtke WB, Heller S. Boca Raton, FL: CRC, 2007.
340. Grant AD, Cottrell GS, Amadesi S, Trevisani M, Nicoletti P, Materazzi S, Altier C, Cenac N, Zamponi GW, Bautista-Cruz F, Lopez CB, Joseph EK, Levine JD, Liedtke W, Vanner S, Vergnolle N, Geppetti P, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes the transient receptor potential vanilloid 4 ion channel to cause mechanical hyperalgesia in mice. *J Physiol* 578: 715–733, 2007.
341. Grimm C, Holter NI, Draguhn A, Bruhl C. Compensatory increase in P/Q-calcium current-mediated synaptic transmission following chronic block of N-type channels. *Neurosci Lett* 442: 44–49, 2008.
342. Grimm C, Kraft R, Schultz G, Harteneck C. Activation of the melastatin-related cation channel TRPM3 by D-erythro-sphingosine. *Mol Pharmacol* 67: 798–805, 2005.
343. Gross RA, Macdonald RL. Dynorphin A selectively reduces a large transient (N-type) calcium current of mouse dorsal root ganglion neurons in cell culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5469–5473, 1987.
344. Groth R, Aaronsen L. Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain* 100: 171–181, 2002.
345. Gruner S, Geissler HS, Bassler EL, Ruppersberg JP. A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *Neuroreport* 11: 1607–1611, 2000.
367. Heinke B, Gingsl E, Sandkuhler J. Multiple targets of mu-opioid receptor-mediated presynaptic inhibition at primary afferent A-delta- and C-fibers. *J Neurosci* 31: 1313–1322, 2011.
368. Hell JW, Westenbroek RE, Warner C, Ahlman MK, Prystay W, Gilbert MM, Snutch TP, Catterall WA. Identification and differential subcellular localization of the neuronal class C and class D L-type calcium channel α 1 subunits. *J Cell Biol* 123: 949–962, 1993.
369. Hellwig N, Albrecht N, Harteneck C, Schultz G, Schaefer M. Homo- and heteromeric assembly of TRPV channel subunits. *J Cell Sci* 118: 917–928, 2005.
370. Hendrich J, Bauer CS, Dolphin AC. Chronic pregabalin inhibits synaptic transmission between rat dorsal root ganglion and dorsal horn neurons in culture. *Channels* 6: 124–132, 2012.
371. Hendrich J, Van Minh AT, Heblisch F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, Wratten J, Davies A, Dolphin AC. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the α 2delta ligand gabapentin. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 3628–3633, 2008.
372. Herlitze S, Garcia DE, Mackie K, Hille B, Scheuer T, Catterall WA. Modulation of Ca^{2+} channels by G-protein beta gamma subunits. *Nature* 380: 258–262, 1996.
373. Herrera Y, Katnik C, Rodriguez JD, Hall AA, Willing A, Pennypacker KR, Cuevas J. Sigma-1 receptor modulation of acid-sensing ion channel 1 (ASIC1a) and ASIC1a-induced Ca^{2+} influx in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 327: 491–502, 2008.
374. Higashijima T, Ferguson KM, Sternweis PC, Smigel MD, Gilman AG. Effects of Mg^{2+} and the beta gamma-subunit complex on the interactions of guanine nucleotides with G proteins. *J Biol Chem* 262: 762–766, 1987.
375. Hilaire C, Lucas O, Valmier J, Scamps F. Neurotrophin-4 modulates the mechanotransducer Cav3.2 T-type calcium current in mice down-hair neurons. *Biochem J* 441: 463–471, 2012.
376. Hildebrand ME, Smith PL, Bladen C, Eduljee C, Xie JY, Chen L, Fee-Maki M, Doering CJ, Mezeyova J, Zhu Y, Belardetti F, Pajouhesh H, Parker D, Arneric SP, Parmar M, Porreca F, Tringham E, Zamponi GW, Snutch TP. A novel slow-inactivation-specific ion channel modulator attenuates neuropathic pain. *Pain* 152: 833–843, 2011.
377. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 69: 497–515, 1977.
378. Hillman BG, Gupta SC, Stairs DJ, Buonanno A, Dravid SM. Behavioral analysis of NR2C knockout mouse reveals deficit in acquisition of conditioned fear and working memory. *Neurobiol Learning Memory* 95: 404–414, 2011.
379. Hizue M, Pang CH, Yokoyama M. Involvement of N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor epsilon1 and epsilon4 subunits in tonic inflammatory pain and neuropathic pain. *Neuroreport* 16: 1667–1670, 2005.
380. Ho TC, Horn NA, Huynh T, Kelava L, Lamsan JB. Evidence TRPV4 contributes to mechanosensitive ion channels in mouse skeletal muscle fibers. *Channels* 6: 246–254, 2012.
381. Hofmann T, Chubakov V, Gudermann T, Montell C. TRPM5 is a voltage-modulated and Ca^{2+} -activated monovalent selective cation channel. *Curr Biol* 13: 1153–1158, 2003.
359. Hamilton SG, Warburton J, Bhattacharjee A, Ward J, McMahon SB. ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia. *Brain* 123: 1238–1246, 2000.
360. Hammer J, Vogelsang H. Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 19: 279–287, 2007.
361. Hansen KB, Ogden KK, Traynelis SF. Subunit-selective allosteric inhibition of glycine binding to NMDA receptors. *J Neurosci* 32: 6197–6208, 2012.
362. Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Yang J, Castro J, Isaacs NJ, Blackshaw LA, Brierley SM. A novel role for TRPM8 in visceral afferent function. *Pain* 152: 1459–1468, 2011.
363. Harris AZ, Pettit DL. Extrasynaptic and synaptic NMDA receptors form stable and uniform pools in rat hippocampal slices. *J Physiol* 584: 509–519, 2007.
364. Harris BA, Robishaw JD, Mumby SM, Gilman AG. Molecular cloning of complementary DNA for the alpha subunit of the G protein that stimulates adenylate cyclase. *Science* 229: 1274–1277, 1985.
365. Hatakeyama S, Wakamori M, Ino M, Miyamoto N, Takahashi E, Yoshinaga T, Sawada K, Imoto K, Tanaka I, Yoshizawa T, Nishizawa Y, Mori Y, Niidome T, Shoji S. Differential nociceptive responses in mice lacking the α 1B subunit of N-type Ca^{2+} channels. *Neuroreport* 12: 2423–2427, 2001.
366. Heblisch F, Tran Van Minh A, Hendrich J, Watschinger K, Dolphin AC. Time course and specificity of the pharmacological disruption of the trafficking of voltage-gated calcium channels by gabapentin. *Channels* 4: 4–9, 2008.
387. Honore P, Donnelly-Roberts D, Namovic M, Zhong C, Wade C, Chandran P, Zhu C, Carroll W, Perez-Medrano A, Iwakura Y, Jarvis MF. The antihyperalgesic activity of a selective P2X7 receptor antagonist, A-839977, is lost in IL-1 α knockout mice. *Behav Brain Res* 204: 77–81, 2009.
388. Honore P, Kage K, Mikusa J, Watt AT, Johnston JF, Wyant JR, Faltynek CR, Jarvis MF, Lynch K. Analgesic profile of intrathecal P2X(3) antisense oligonucleotide treatment in chronic inflammatory and neuropathic pain states in rats. *Pain* 99: 11–19, 2002.
389. Honore P, Mikusa J, Bianchi B, McDonald H, Cartmell J, Faltynek C, Jarvis MF. TNP-ATP, a potent P2X3 receptor antagonist, blocks acetic acid-induced abdominal constriction in mice: comparison with reference analgesics. *Pain* 96: 99–105, 2002.
390. Hoogerwerf WA, Zou L, Shenoy M, Sun D, Micci MA, Lee-Hellmich H, Xiao SY, Winston JH, Pasricha PJ. The proteinase-activated receptor 2 is involved in nociception. *J Neurosci* 21: 9036–9042, 2001.
391. Horvath RJ, DeLeo JA. Morphine enhances microglial migration through modulation of P2X4 receptor signaling. *J Neurosci* 29: 998–1005, 2009.
392. Horvath RJ, Landry RP, Romero-Sandoval EA, DeLeo JA. Morphine tolerance attenuates the resolution of postoperative pain and enhances spinal microglial p38 and extracellular receptor kinase phosphorylation. *Neuroscience* 169: 843–854, 2010.
393. Hruska-Hageman AM, Benson CJ, Leonard AS, Price MP, Welsh MJ. PSD-95 and Lin-7b interact with acid-sensing ion channel-3 and have opposite effects on H^{+} -gated current. *J Biol Chem* 279: 46962–46968, 2004.
394. Hruska-Hageman AM, Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Interaction of the synaptic protein PICK1 (protein interacting with C kinase 1) with the non-voltage gated sodium channels BNC1 (brain Na^{+} channel 1) and ASIC (acid-sensing ion channel) Biochem J 361: 443–450, 2002.
395. Hu HJ, Bhawe G, Gereau RWT. Prostaglandin and protein kinase A-dependent modulation of vanilloid receptor function by metabotropic glutamate receptor 5: potential mechanism for thermal hyperalgesia. *J Neurosci* 22: 7444–7452, 2002.
396. Hu HJ, Glauner KS, Gereau RWT. ERK integrates PKA and PKC signaling in superficial dorsal horn neurons I Modulation of A-type K^{+} currents. *J Neurophysiol* 90: 1671–1679, 2003.
397. Hu XD, Hu NW, Xin WJ, Zhou LJ, Zhang T, Liu XG. Inhibition of protein tyrosine kinases attenuated abeta-fiber-evoked synaptic transmission in spinal dorsal horn of rats with sciatic nerve transection. *J Pharmacol Sci* 102: 64–71, 2006.
398. Huang SM, Lee H, Chung MK, Park U, Yu YY, Bradshaw HB, Coulombe PA, Walker JM, Caterina MJ. Overexpressed transient receptor potential vanilloid 3 ion channels in skin keratinocytes modulate pain sensitivity via prostaglandin E_2 . *J Neurosci* 28: 13727–13737, 2008.
399. Huang Y, Lu W, Ali DW, Pelkey KA, Pitcher GM, Lu YM, Aoto H, Roder JC, Sasaki T, Salter MW, MacDonald JF. CAKbeta/Pyk2 kinase is a signaling link for induction of long-term potentiation in CA1 hippocampus. *Neuron* 29: 485–496, 2001.
400. Huc S, Monteil A, Bidaud I, Barbara G, Chemin J, Lory P. Regulation of T-type calcium channels: signalling pathways and functional implications. *Biochim Biophys Acta* 1793: 947–952, 2009.
401. Huettnner JE. Glutamate receptor channels in rat DRG neurons: activation by kainate

382. Holton FA, Holton P. The possibility that ATP is a transmitter at sensory nerve endings. *J Physiol* 119: 50P–51P, 1953.
383. Holton P. The liberation of adenosine triphosphate on antidromic stimulation of sensory nerves. *J Physiol* 145: 494–504, 1959.
384. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacol Ther* 131: 142–170, 2011.
385. Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 280: 618–627, 2005.
386. Honore P, Chandran P, Hernandez G, Gauvin DM, Mikusa JP, Zhong C, Joshi SK, Ghilardi JR, Sevcik MA, Fryer RM, Segreti JA, Banfor PN, Marsh K, Neelands T, Bayburt E, Daanen JF, Gomtsyan A, Lee CH, Kort ME, Reilly RM, Surowy CS, Kym PR, Mantyh PW, Sullivan JP, Jarvis MF, Faltynek CR. Repeated dosing of ABT-102, a potent and selective TRPV1 antagonist, enhances TRPV1-mediated analgesic activity in rodents, but attenuates antagonist-induced hyperthermia. *Pain* 142: 27–35, 2009.
407. Iftinca MC, Zamponi GW. Regulation of neuronal T-type calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 30: 32–40, 2009.
408. Iglesias R, Locovei S, Roque A, Alberto AP, Dahl G, Spray DC, Scemes E. P2X7 receptor-Pannexin1 complex: pharmacology and signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 295: C752–C760, 2008.
409. Iida T, Shimizu I, Nealen ML, Campbell A, Caterina M. Attenuated fever response in mice lacking TRPV1. *Neurosci Lett* 378: 28–33, 2005.
410. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkuhler J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 299: 1237–1240, 2003.
411. Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jager T, Sandkuhler J. Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* 312: 1659–1662, 2006.
412. Ikeda SR. Voltage-dependent modulation of N-type calcium channels by G-protein beta gamma subunits. *Nature* 380: 255–258, 1996.
413. Ikeuchi M, Kolker SJ, Burnes LA, Walder RY, Sluka KA. Role of ASIC3 in the primary and secondary hyperalgesia produced by joint inflammation in mice. *Pain* 137: 662–669, 2008.
414. Ikeuchi M, Kolker SJ, Sluka KA. Acid-sensing ion channel 3 expression in mouse knee joint afferents and effects of carrageenan-induced arthritis. *J Pain* 10: 336–342, 2009.
415. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesthesia* 79: 600–605, 1997.
416. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesthesia* 76: 829–834, 1996.
417. Immke DC, McCleskey EW. Lactate enhances the acid-sensing Na⁺ channel on ischemia-sensing neurons. *Nature Neurosci* 4: 869–870, 2001.
418. Inoue K, Tsuda M. Purinergic systems, neuropathic pain and the role of microglia. *Exp Neurol* 234: 293–301, 2012.
419. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: WDNAPU, 2011.
420. Ishii T, Moriyoishi K, Sugihara H, Sakurada K, Kadotani H, Yokoi M, Akazawa C, Shigemoto R, Mizuno N, Masu M. Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits. *J Biol Chem* 268: 2836–2843, 1993.
421. Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. *Nat Med* 19: 101–106, 2013.
422. Ivanusic JJ, Beaini D, Hatch RJ, Staikopoulos V, Sessle BJ, Jennings EA. Peripheral N-methyl-D-aspartate receptors contribute to mechanical hypersensitivity in a rat model of inflammatory temporomandibular joint pain. *Eur J Pain* 15: 179–185, 2011.
423. Iwata H, Takasusuki T, Yamaguchi S, Hori Y. NMDA receptor 2B subunit-mediated synaptic transmission in the superficial dorsal horn of peripheral nerve-injured neuropathic mice. *Brain Res* 1135: 92–101, 2007.
424. Izumi M, Ikeuchi M, Ji Q, Tani T. Local ASIC3 modulates pain and disease progression in a rat model of osteoarthritis. *J Biomed Sci* 19: 77, 2012.
425. Jacus MO, Uebele VN, Renger JJ, Todorovic SM. Presynaptic Cav3.2 channels regulate excitatory neurotransmission in nociceptive dorsal horn neurons. *J Neurosci* 32: 9374–9382, 2012.
- and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. *Neuron* 5: 255–266, 1990.
402. Hughes JP, Hatcher JP, Chessell IP. The role of P2X(7) in pain and inflammation. *Purinergic Signal* 3: 163–169, 2007.
403. Hughes PA, Brierley SM, Young RL, Blackshaw LA. Localization and comparative analysis of acid-sensing ion channel (ASIC1, 2, and 3) mRNA expression in mouse colonic sensory neurons within thoracolumbar dorsal root ganglia. *J Comp Neurol* 500: 863–875, 2007.
404. Hummel M, Strassle B, Miller S, Kaftan E, Whiteside G. Anatomical localization and expression pattern for the NMDA-2D receptor subunit in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 155: 492–502, 2008.
405. Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 30: 103–114, 1987.
406. Iftinca M, Hamid J, Chen L, Varela D, Tadayonnejad R, Altier C, Turner RW, Zamponi GW. Regulation of T-type calcium channels by Rho-associated kinase. *Nature Neurosci* 10: 854–860, 2007.
429. Jancso G, Kiraly E, Jancso-Gabor A. Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* 270: 741–743, 1977.
430. Jaquemar D, Schenker T, Trueb B. An ankyrin-like protein with transmembrane domains is specifically lost after oncogenic transformation of human fibroblasts. *J Biol Chem* 274: 7325–7333, 1999.
431. Jarvis MF, Burgard EC, McGaraughty S, Honore P, Lynch K, Brennan TJ, Subieta A, Van Biesen T, Cartmell J, Bianchi B, Niforatos W, Kage K, Yu H, Mikusa J, Wismer CT, Zhu CZ, Chu K, Lee CH, Stewart AO, Polakowski J, Cox BF, Kowaluk E, Williams M, Sullivan J, Faltynek C. A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of P2X3 and P2X2/3 receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 17179–17184, 2002.
432. Jarvis MF, Khakh BS. ATP-gated P2X cation-channels. *Neuropharmacology* 56: 208–215, 2009.
433. Jarvis MF, Wismer CT, Schweitzer E, Yu H, van Biesen T, Lynch KJ, Burgard EC, Kowaluk EA. Modulation of BzATP and formalin induced nociception: attenuation by the P2X receptor antagonist, TNP-ATP and enhancement by the P2X(3) allosteric modulator, cibacron blue. *Br J Pharmacol* 132: 259–269, 2001.
434. Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E. Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH. *Nature* 449: 316–323, 2007.
435. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin SY, Rabah D, Kinet JP, Shin HS. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nature Neurosci* 13: 482–488, 2010.
436. Jeong SW, Ikeda SR. Effect of G protein heterotrimer composition on coupling of neurotransmitter receptors to N-type Ca²⁺ channel modulation in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 907–912, 2000.
437. Jiang LH, Rassendren F, Mackenzie A, Zhang YH, Surprenant A, North RA. N-methyl-D-glucamine and propidium dyes utilize different permeation pathways at rat P2X(7) receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 289: C1295–C1302, 2005.
438. Jones NG, Slater R, Cadiou H, McNaughton P, McMahon SB. Acid-induced pain and its modulation in humans. *J Neurosci* 24: 10974–10979, 2004.
439. Jones RC 3rd, Otsuka E, Wagstrom E, Jensen CS, Price MP, Gebhart GF. Short-term sensitization of colon mechanoreceptors is associated with long-term hypersensitivity to colon distention in the mouse. *Gastroenterology* 133: 184–194, 2007.
440. Jones S, Gibb AJ. Functional NR2B- and NR2D-containing NMDA receptor channels in rat substantia nigra dopaminergic neurones. *J Physiol* 569: 209–221, 2005.
441. Jones VM, Moore KA, Peterson DM. Capsaicin 8% topical patch (Qutenza)—a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 25: 32–41, 2011.
442. Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, Meng ID, Julius D. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427: 260–265, 2004.
443. Joseph EK, Chen X, Khasar SG, Levine JD. Novel mechanism of enhanced nociception in a model of AIDS therapy-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Pain* 107: 147–158, 2004.
444. Joseph EK, Levine JD. Comparison of oxaliplatin- and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Pain* 10: 534–541, 2009.
445. Ju W, Li Q, Alletty YM, Ripsch MS, White FA, Khanna R. Suppression of pain-related behavior in two distinct rodent models of peripheral neuropathy by a homopolyarginine-conjugated CRMP2 peptide. *J Neurochem* 124: 869–879, 2013.
446. Ju W, Li Q, Wilson SM, Brittain JM, Meroueh L, Khanna R. SUMOylation alters CRMP2 regulation of calcium influx in sensory neurons. *Channels* 7: 153–159, 2013.

426. Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, Su P, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. Upregulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol* 99: 3151–3156, 2008.
427. Jagodic MM, Pathirathna S, Nelson MT, Mancuso S, Joksovic PM, Rosenberg ER, Bayliss DA, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons. *J Neurosci* 27: 3305–3316, 2007.
428. Jahr CE, Jessell TM. ATP excites a subpopulation of rat dorsal horn neurones. *Nature* 304: 730–733, 1983.
429. Karlsson U, Sjodin J, Angeby Moller K, Johansson S, Wikstrom L, Nasstrom J. Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn: effects of peripheral nerve lesion and inflammation. *Neuroscience* 112: 861–868, 2002.
429. Kates JM. The problem of feedback in hearing aids. *J Commun Disord* 24: 223–235, 1991.
460. Katsura H, Obata K, Mizushima T, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Tokunaga A, Sakagami M, Noguchi K. Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats. *Exp Neurol* 200: 112–123, 2006.
461. Kawasaki Y, Kohno T, Zhuang ZY, Brenner GJ, Wang H, Van Der Meer C, Befort K, Woolf CJ, Ji RR. Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization. *J Neurosci* 24: 8310–8321, 2004.
462. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 28: 5189–5194, 2008.
463. Kawate T, Michel JC, Birdsong WT, Gouaux E. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state. *Nature* 460: 592–598, 2009.
464. Kawate T, Robertson JL, Li M, Silberberg SD, Swartz KJ. Ion access pathway to the transmembrane pore in P2X receptor channels. *J Gen Physiol* 137: 579–590, 2011.
465. Keddi N, Szabo T, Lile JD, Treanor JJ, Olah Z, Iadarola MJ, Blumberg PM. Analysis of the native quaternary structure of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 276: 28613–28619, 2001.
466. Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 82: 735–767, 2002.
467. Keller AF, Beggs S, Salter MW, De Koninck Y. Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain. *Mol Pain* 3: 27, 2007.
468. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 11: 579–587, 2010.
469. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, Trivedi PM, Dassin P, French J, Shelton DB, McMahon SB, Thompson SW. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptors and cold-mimetics in vivo. *Pain* 150: 340–350, 2010.
491. Koganei H, Shoji M, Iwata S. Suppression of formalin-induced nociception by cilnidipine, a voltage-dependent calcium channel blocker. *Biol Pharm Bull* 32: 1695–1700, 2009.
492. Kohno T, Wang H, Amaya F, Brenner GJ, Cheng JK, Ji RR, Woolf CJ. Bradykinin enhances AMPA and NMDA receptor activity in spinal cord dorsal horn neurons by activating multiple kinases to produce pain hypersensitivity. *J Neurosci* 28: 4533–4540, 2008.
493. Kondo I, Marvizon JC, Song B, Salgado F, Codeluppi S, Hua XY, Yaksh TL. Inhibition by spinal mu- and delta-opioid agonists of afferent-evoked substance P release. *J Neurosci* 25: 3651–3660, 2005.
494. Kondo T, Obata K, Miyoshi K, Sakurai J, Tanaka J, Miwa H, Noguchi K. Transient receptor potential A1 mediates gastric distention-induced visceral pain in rats. *Gut* 58: 1342–1352, 2009.
495. Kosson D, Klinowiecka A, Kosson P, Bonney I, Carr DB, Mayzner-Zawadzka E, Lipkowski AW. Intrathecal antinociceptive interaction between the NMDA antagonist ketamine and the opioids, morphine and buprenorphine. *Eur J Pain* 12: 611–616, 2008.
496. Kosugi M, Nakatsuka T, Fujita T, Kuroda Y, Kumamoto E. Activation of TRPA1 channel facilitates excitatory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 27: 4443–4451, 2007.
497. Krashinsky D, Murinova N, Ballantyne J. Management of pain with comorbid substance abuse. *Curr Psychiatry Reports* 14: 462–468, 2012.
498. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Woods CG, Jones NG, Paterson KJ, Fricker FR, Villegas A, Acosta N, Pineda-Trujillo NG, Ramirez JD, Zee J, Burley MW, Bedoya G, Bennett DL, Wood JN, Ruiz-Linares A. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 66: 671–680, 2010.
499. Krishtal OA, Marchenko SM, Pidoplichko VI. Receptor for ATP in the membrane of mammalian sensory neurones. *Neurosci Lett* 35: 41–45, 1983.
513. Latham JR, Pathirathna S, Jagodic MM, Choe WJ, Levin ME, Nelson MT, Lee WY, Krishnan K, Covey DF, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in ob/ob mice. *Diabetes* 58: 2656–2665, 2009.
514. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10: 895–926, 2009.
515. Latremoliere A, Woolf CJ. Synaptic plasticity and central sensitization: author reply. *J Pain* 11: 801–803, 2010.
516. Lau SY, Procko E, Gaudet R. Distinct properties of Ca²⁺-calmodulin binding to N- and C-terminal regulatory regions of the TRPV1 channel. *J Gen Physiol* 140: 541–555, 2012.
517. Laurie DJ, Seeburg PH. Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. *J Neurosci* 14: 3180–3194, 1994.
518. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Acute pain measurement in animals. Part I. *Annals Francaises d'Anesthesie Reanimation* 20: 347–365, 2001.
519. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Critical analysis of animal models of acute pain. Part II. *Annals Francaises d'Anesthesie Reanimation* 20: 452–470, 2001.
520. Lee JH, Daud AN, Cribbs LL, Lacerda AE, Pereverzev A, Klockner U, Schneider T, Perez-Reyes E. Cloning and expression of a novel member of the low voltage-activated T-type calcium channel family. *J Neurosci* 19: 1912–1921, 1999.
521. Lee JJ, Hahm ET, Min BI, Cho YW. Activation of protein kinase C antagonizes the opioid inhibition of calcium current in rat spinal dorsal horn neurons. *Brain Res* 1017: 108–119, 2004.
522. Lee KJ, Vos R, Tack J. Effects of capsaicin on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 415–425, 2004.
523. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 14: 145–161, 2011.
547. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203–210, 2001.
548. Kaczmarek-Hajek K, Lorinczi E, Hausmann R, Nicke A. Molecular and functional properties of P2X receptors—recent progress and persisting challenges. *Purinergic Signal* 8: 375–417, 2012.
549. Kalff KM, El Mouedden M, van Egmond J, Veening J, Joosten L, Scheffer GJ, Meert T, Vissers K. Pre-treatment with capsaicin in a rat osteoarthritis model reduces the symptoms of pain and bone damage induced by monosodium iodoacetate. *Eur J Pharmacol* 641: 108–113, 2010.
578. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 50: 355–363, 1992.
579. Kim Y, Cho HY, Ahn YJ, Kim J, Yoon YW. Effect of NMDA NR2B antagonist on neuropathic pain in two spinal cord injury models. *Pain* 153: 1022–1029, 2012.
580. Kim YH, Back SK, Davies AJ, Jeong H, Jo HJ, Chung G, Na HS, Bae YC, Kim SJ, Kim JS, Jung SJ, Oh SB. TRPV1 in GABAergic interneurons mediates neuropathic mechanical allodynia and disinhibition of the nociceptive circuitry in the spinal cord. *Neuron* 74: 640–647, 2012.
581. Kindt S, Vos R, Blondeau K, Tack J. Influence of intra-oesophageal capsaicin instillation on heartburn induction and oesophageal sensitivity in man. *Neurogastroenterol Motil* 21: 1032–e1082, 2009.
582. King AE, Lopez-Garcia JA. Excitatory amino acid receptor-mediated neurotransmission from cutaneous afferents in rat dorsal horn in vitro. *J Physiol* 472: 443–457, 1993.
583. King MA, Rossi GC, Chang AH, Williams L, Pasternak GW. Spinal analgesic activity of orphanin FQ/nociceptin and its fragments. *Neurosci Lett* 223: 113–116, 1997.
584. King T, Qu C, Okun A, Mercado R, Ren J, Brion T, Lai J, Porreca F. Contribution of afferent pathways to nerve injury-induced spontaneous pain and evoked hypersensitivity. *Pain* 152: 1997–2005, 2011.
585. Kirson ED, Yaari Y. Synaptic NMDA receptors in developing mouse hippocampal neurones: functional properties and sensitivity to ifenprodil. *J Physiol* 497: 437–455, 1996.
586. Kisilevsky AE, Mulligan SJ, Altier C, Ifinca MC, Varela D, Tai C, Chen L, Hameed S, Hamid J, Macvicar BA, Zamponi GW. D1 receptors physically interact with N-type calcium channels to regulate channel distribution and dendritic calcium entry. *Neuron* 58: 557–570, 2008.
587. Klugbauer N, Lacinova L, Marais E, Hobom M, Hofmann F. Molecular diversity of the calcium channel α 2delta subunit. *J Neurosci* 19: 684–691, 1999.
588. Knowlton WM, Bifolck-Fisher A, Bautista DM, McKenry DD. TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo. *Pain* 150: 340–350, 2010.
589. Knowlton WM, Daniels RL, Palkar R, McCoy DD, McKenry DD. Pharmacological blockade of TRPM8 ion channels alters cold and cold pain responses in mice. *PLoS one* 6: e25894, 2011.
590. Kobayashi K, Takahashi E, Miyagawa Y, Yamanaka H, Noguchi K. Induction of the P2X7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 504: 57–61, 2011.

500. Krishtal OA, Pidoplichko VI. A receptor for protons in the membrane of sensory neurons may participate in nociception. *Neuroscience* 6: 2599–2601, 1981.
501. Krishtal OA, Pidoplichko VI. A receptor for protons in the nerve cell membrane. *Neuroscience* 5: 2325–2327, 1980.
502. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16: 1258–1266, 2010.
503. Kuraishi Y, Yamaguchi T, Miyamoto T. Itch-scratch responses induced by opioids through central mu opioid receptors in mice. *J Biomed Sci* 7: 248–252, 2000.
504. Kurashima Y, Amiya T, Nochi T, Fujisawa K, Haraguchi T, Iba H, Tsutsui H, Sato S, Nakajima S, Iijima H, Kubo M, Kunisawa J, Kiyono H. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nat Commun* 3: 1034, 2012.
505. Kutsuwada T, Kashiwabuchi N, Mori H, Sakimura K, Kushiya E, Araki K, Meguro H, Masaki H, Kumanishi T, Arakawa M. Molecular diversity of the NMDA receptor channel. *Nature* 358: 36–41, 1992.
506. Lai J, Luo MC, Chen Q, Ma S, Gardell LR, Ossipov MH, Porreca F. Dynorphin A activates bradykinin receptors to maintain neuropathic pain. *Nature Neurosci* 9: 1534–1540, 2006.
507. Lallemand F, Ernfrors P. Molecular interactions underlying the specification of sensory neurons. *Trends Neurosci* 35: 373–381, 2012.
508. Lamb K, Kang YM, Gebhart GF, Bielefeldt K. Nerve growth factor and gastric hyperalgesia in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 15: 355–361, 2003.
509. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 66: 190–211, 1991.
510. Lapointe TK, Altier C. The role of TRPA1 in visceral inflammation and pain. *Channels* 5: 525–529, 2011.
511. Larsson KP, Olsen UB, Hansen AJ. Nociceptin is a potent inhibitor of N-type Ca^{2+} channels in rat sympathetic ganglion neurons. *Neurosci Lett* 296: 121–124, 2000.
512. Li S, Cao J, Yang X, Suo ZW, Shi L, Liu YN, Yang HB, Hu XD. NR2B phosphorylation at tyrosine 1472 in spinal dorsal horn contributed to N-methyl-D-aspartate-induced pain hypersensitivity in mice. *J Neurosci Res* 89: 1869–1876, 2011.
513. Li WG, Yu Y, Zhang ZD, Cao H, Xu TL. ASIC3 channels integrate arginine and multiple inflammatory signals through the nonproton ligand sensing domain. *Mol Pain* 6: 88, 2010.
514. Liaw WJ, Zhu XG, Yaster M, Johns RA, Gauda EB, Tao YX. Distinct expression of synaptic NR2A and NR2B in the central nervous system and impaired morphine tolerance and physical dependence in mice deficient in postsynaptic density-93 protein. *Mol Pain* 4: 45, 2008.
515. Liedtke W, Friedman JM. Abnormal osmotic regulation in *trpv4*^{-/-} mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 13698–13703, 2003.
516. Liedtke W, Tobin DM, Bargmann CI, Friedman JM. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 Suppl 2: 14531–14536, 2003.
517. Lim G, Wang S, Zhang Y, Tian Y, Mao J. Spinal leptin contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest* 119: 295–304, 2009.
518. Lin Z, Lin Y, Schorge S, Pan JQ, Beierlein M, Lipscombe D. Alternative splicing of a short cassette exon in alpha1B generates functionally distinct N-type calcium channels in central and peripheral neurons. *J Neurosci* 19: 5322–5331, 1999.
519. Ling B, Coudore-Civiale MA, Balaýssac D, Eschali r A, Coudore F, Authier N. Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat. *Toxicology* 234: 176–184, 2007.
520. Lingue lia E, de Weille JR, Bassilana F, Heurteaux C, Sakai H, Waldmann R, Lazdunski M. A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. *J Biol Chem* 272: 29778–29783, 1997.
521. Lipscombe D, Andrade A, Allen SE. Alternative splicing: functional diversity among voltage-gated calcium channels and behavioral consequences. *Biochim Biophys Acta* 1828: 1522–1529, 2013.
522. Lirk P, Poroli M, Rigaud M, Fuchs A, Filip P, Huang CY, Ljubkovic M, Sapunar D, Hogan Q. Modulators of calcium influx regulate membrane excitability in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesth Analg* 107: 673–685, 2008.
523. Lishko PV, Procko E, Jin X, Phelps CB, Gaudet R. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity. *Neuron* 54: 905–918, 2007.
524. Lee S, Kim Y, Back SK, Choi HW, Lee JY, Jung HH, Ryu JH, Suh HW, Na HS, Ki Rhim H, Kim JL. Analgesic effect of highly reversible omega-conotoxin FVIA type Ca^{2+} channels. *Mol Pain* 6: 97, 2010.
525. Leffler A, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Hormuzdiar WN, Black JA, Waxma GDNF and NGF reverse changes in repriming of TTX-sensitive Na^{+} current lowering axotomy of dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol* 88: 650–658, 2002.
526. Lewis C, Neidhart S, Holy C, North RA, Buell G, Surprenant A. Coexpression P2X2 and P2X3 receptor subunits can account for ATP-gated currents in neurons. *Nature* 377: 432–435, 1995.
527. Lewis RJ, Nielsen KJ, Craik DJ, Loughnan ML, Adams DA, Sharpe LA, Luchi Adams DJ, Bond T, Thomas L, Jones A, Matheson JL, Drinkwater R, Andrew Alewood PF. Novel omega-conotoxins from *Conus catus* discriminate among ronal calcium channel subtypes. *J Biol Chem* 275: 35335–35344, 2000.
528. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 24: 8494–8499, 2004.
529. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Kurwa A, Boroujerdi A, Gross J, Gol Dickenson AH, Feng G, Luo ZD. Calcium channel alpha2delta-1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 125: 20–34, 2006.
530. Li J, McRoberts JA, Ennes HS, Trevisani M, Nicoletti P, Mittal Y, Maye Experimental colitis modulates the functional properties of NMDA receptor dorsal root ganglia neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291: G 6228, 2006.
531. Li J, McRoberts JA, Nie J, Ennes HS, Mayer EA. Electrophysiological characterization of N-methyl-D-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia neurons. *Pain* 443–452, 2004.
532. Li L, Rutlin M, Abaira VE, Cassidy C, Kus L, Gong S, Jankowski MP, Luo W, N, Koerber HR, Woodbury CJ, Ginty DD. The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons. *Cell* 147: 1615–1627, 2011.
533. Lovinger DM, Weight FF. Glutamate induces a depolarization of adult rat dorsal root ganglion neurons that is mediated predominantly by NMDA receptors. *Neurosci Lett* 94: 314–320, 1988.
534. Low SE, Ryan J, Sprague SM, Hirata H, Cui WW, Zhou W, Hume RJ, Kuwada JY, Saint-Amant L. Touch is required for touch-evoked generator potentials within vertebrate sensory neurons. *J Neurosci* 30: 9359–9367, 2010.
535. Lu CR, Hwang SJ, Phend KD, Rustioni A, Valschanoff JG. Primary afferent terminals that express presynaptic NR1 in rats are mainly from myelinated, mechanosensitive fibers. *J Comp Neurol* 460: 191–202, 2003.
536. Lu CR, Willcockson HH, Phend KD, Lucifora S, Darstein M, Valschanoff JG, Rustioni A. Ionotropic glutamate receptors are expressed in GABAergic terminals in the rat superficial dorsal horn. *J Comp Neurol* 486: 169–178, 2005.
537. Lu VB, Biggs JE, Stebbing MJ, Balasubramanyam S, Todd KG, Lai AY, Colmers WF, Dawbarn D, Ballanyi K, Smith PA. Brain-derived neurotrophic factor drives the changes in excitatory synaptic transmission in the rat superficial dorsal horn that follow sciatic nerve injury. *J Physiol* 587: 1013–1032, 2009.
538. Luccarini P, Childerich A, Gaydier AM, Voisin D, Dallel R. The orofacial formalin test in the mouse: a behavioral model for studying physiology and modulation of trigeminal nociception. *J Pain* 7: 908–914, 2006.
539. Luo C, Seeburg PH, Sprengel R, Kuner R. Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain* 140: 358–367, 2008.
540. Luo MC, Chen Q, Ossipov MH, Rankin DR, Porreca F, Lai J. Spinal dynorphin and bradykinin receptors maintain inflammatory hyperalgesia. *J Pain* 9: 1096–1105, 2008.
541. Luo W, Wickramasinghe SR, Savitt JM, Griffin JW, Dawson TM, Ginty DD. A hierarchical NGF signaling cascade controls Ret-dependent and Ret-independent events during development of nonpeptidergic DRG neurons. *Neuron* 54: 739–754, 2007.
542. Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, Valder CR, Song YH, Svensson CI, Myers RR. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther* 303: 1199–1205, 2002.
543. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 21: 1868–1875, 2001.

546. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 386: 721–724, 1997.
547. Liu H, Wang H, Sheng M, Jan LY, Jan YN, Basbaum AI. Evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 8383–8387, 1994.
548. Liu T, Jiang CY, Fujita T, Luo SW, Kumamoto E. Enhancement by interleukin-1 beta of AMPA and NMDA receptor-mediated currents in adult rat spinal superficial dorsal horn neurons. *Mol Pain* 9: 16, 2013.
549. Liu WT, Han Y, Li HC, Adams B, Zheng JH, Wu YP, Henkemeyer M, Song XJ. An in vivo mouse model of long-term potentiation at synapses between primary afferent C-fibers and spinal dorsal horn neurons: essential role of EphB1 receptor. *Mol Pain* 5: 29, 2009.
550. Liu XJ, Gingrich JR, Vargas-Caballero M, Dong YN, Sengar A, Beggs S, Wang SH, Ding HK, Frankland PW, Salter MW. Treatment of inflammatory and neuropathic pain by uncoupling Src from the NMDA receptor complex. *Nat Med* 14: 1325–1332, 2008.
551. Liu XJ, Salter MW. Glutamate receptor phosphorylation and trafficking in pain plasticity in spinal cord dorsal horn. *Eur J Neurosci* 32: 278–289, 2010.
552. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, Li QF, Jeffrey J, Kim JY, Loh HH, Chen ZF. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 147: 447–458, 2011.
553. Liu Y, Yang FC, Okuda T, Dong X, Zylka MJ, Chen CL, Anderson DJ, Kuner R, Ma Q. Mechanisms of compartmentalized expression of Mrg class G-protein-coupled sensory receptors. *J Neurosci* 28: 125–132, 2008.
554. Mamez J, Baron A, Lazdunski M, Voilley N. Proinflammatory mediators, stimulators of sensory neuron excitability via the expression of acid-sensing ion channels. *J Neurosci* 22: 10662–10670, 2002.
555. Mamez J, Lazdunski M, Voilley N. How nerve growth factor drives physiological and inflammatory expressions of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons. *J Biol Chem* 278: 48907–48913, 2003.
556. Manabe T, Noda Y, Mamiya T, Katagiri H, Houtani T, Nishi M, Noda T, Takahashi T, Sugimoto T, Nabeshima T, Takeshima H. Facilitation of long-term potentiation and memory in mice lacking nociceptin receptors. *Nature* 394: 577–581, 1998.
557. Marangoudakis S, Andrade A, Helton TD, Denome S, Castiglioni AJ, Lipscombe D. Differential ubiquitination and proteasome regulation of Ca(V)2.2 N-type channel splice isoforms. *J Neurosci* 32: 10365–10369, 2012.
558. Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrere C, Pizzoccaro A, Muller E, Nargeot J, Snutch TP, Eschalier A, Bourinet E, Arditi D. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 11268–11273, 2011.
559. Marker CL, Lujan R, Loh HH, Wickman K. Spinal G-protein-gated potassium channels contribute in a dose-dependent manner to the analgesic effect of mu- and delta- but not kappa-opioids. *J Neurosci* 25: 3551–3559, 2005.
560. Marmigere F, Ernfor P. Specification and connectivity of neuronal subtypes in the sensory lineage. *Nature Rev Neurosci* 8: 114–127, 2007.
561. Martin DJ, McClelland D, Herd MB, Sutton KG, Hall MD, Lee K, Pinnock RD, Scott RH. Gabapentin-mediated inhibition of voltage-activated Ca²⁺ channel currents in cultured sensory neurones is dependent on culture conditions and channel subunit expression. *Neuropharmacology* 42: 353–366, 2002.
562. Marvizon JC, McRoberts JA, Ennes HS, Song B, Wang X, Jinton L, Corneliusen B, Mayer EA. Two N-methyl-D-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia with different subunit composition and localization. *J Comp Neurol* 446: 325–341, 2002.
563. Matsumura S, Kunori S, Mabuchi T, Katano T, Nakazawa T, Abe T, Watanabe M, Yamamoto T, Okuda-Ashitaka E, Ito S. Impairment of CaMKII activation and attenuation of neuropathic pain in mice lacking NR2B phosphorylated at Tyr1472. *Eur J Neurosci* 32: 798–810, 2010.
564. Luvisetto S, Mannelli S, Fanassi F, D'Amato F, Dietrich U, Favone F, Pietrobon D. Pain sensitivity in mice lacking the Ca(v)2.1alpha1 subunit of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Neuroscience* 142: 823–832, 2006.
565. Ma QP, Hargreaves RJ. Localization of N-methyl-D-aspartate NR2B subunits on primary sensory neurons that give rise to small-caliber sciatic nerve fibers in rats. *Neuroscience* 101: 699–707, 2000.
566. Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ, Marr F, Schultz PG, Cravatt BF, Patapoutian A. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature* 445: 541–545, 2007.
567. Maggi CA, Giachetti A, Dey RD, Said SI. Neuropeptides as regulators of airway function: vasoactive intestinal peptide and the tachykinins. *Physiol Rev* 75: 277–322, 1995.
568. Maggi CA, Tramontana M, Cecconi R, Santicoli P. Neurochemical evidence for the involvement of N-type calcium channels in transmitter secretion from peripheral endings of sensory nerves in guinea pigs. *Neurosci Lett* 114: 203–206, 1990.
569. Maki BA, Aman TK, Amico-Ruvio SA, Kussius CL, Popescu GK. C-terminal domains of N-methyl-D-aspartic acid receptor modulate unitary channel conductance and gating. *J Biol Chem* 287: 36071–36080, 2012.
570. Maki BA, Cole R, Popescu GK. Two serine residues on GluN2A C-terminal tails control NMDA receptor current decay times. *Channels* 7: 126–132, 2013.
571. Malin S, Molliver D, Christianson JA, Schwartz ES, Cornuet P, Albers KM, Davis BM. TRPV1 and TRPA1 function and modulation are target tissue dependent. *J Neurosci* 31: 10516–10528, 2011.
572. Malin SA, Christianson JA, Bielefeldt K, Davis BM. TRPV1 expression defines functionally distinct pelvic colon afferents. *J Neurosci* 29: 743–752, 2009.
573. McRoberts JA, Ennes HS, Marvizon JC, Fanselow MS, Mayer EA, Vissel B. Selective knockdown of NMDA receptors in primary afferent neurons decreases pain during phase 2 of the formalin test. *Neuroscience* 172: 474–482, 2011.
574. Meir A, Bell DC, Stephens GJ, Page KM, Dolphin AC. Calcium channel beta subunit promotes voltage-dependent modulation of alpha 1B by G beta gamma. *Biophys J* 79: 731–746, 2000.
575. Meng X, Zhang Y, Lao L, Saito R, Li A, Backman CM, Berman BM, Ren K, Wei PK, Zhang RX. Spinal interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model. *Pain* 154: 294–305, 2013.
576. Messenger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Choe WJ, Orestes P, Latham JR, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. In vivo silencing of the Ca(V)3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *Pain* 145: 184–195, 2009.
577. Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Eur J Pharmacol* 340: 1–15, 1997.
578. Meyer FJ, van Zessen R, Smidt MP, Adan RA, Ramackers GM. Morphine withdrawal enhances constitutive mu-opioid receptor activity in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 32: 16120–16128, 2012.
579. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 269–296, 1997.
580. Michaluk J, Karolewicz B, Antkiewicz-Michaluk L, Vetulani J. Effects of various Ca²⁺ channel antagonists on morphine analgesia, tolerance and dependence, and on blood pressure in the rat. *Eur J Pharmacol* 352: 189–197, 1998.
581. Migaud M, Charlesworth P, Dempster M, Webster LC, Watabe AM, Makhinson M, He Y, Ramsay MF, Morris RG, Morrison JH, O'Dell TJ, Grant SG. Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature* 396: 433–439, 1998.
582. Mika J, Przewlocki R, Przewlocka B. The role of delta-opioid receptor subtypes in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 415: 31–37, 2001.
583. Miletic G, Dumitrescu CI, Honstad CE, Micic D, Miletic V. Loose ligation of the rat sciatic nerve elicits early accumulation of Shank 1 protein in the post-synaptic density

583. Matsumura S, Kunori S, Mabuchi T, Katano T, Nakazawa T, Abe T, Watanabe M, Yamamoto T, Okuda-Ashitaka E, Ito S. Impairment of CaMKII activation and attenuation of neuropathic pain in mice lacking NR2B phosphorylated at Tyr1472. *Eur J Neurosci* 32: 798–810, 2010.
584. Matthews EA, Bee LA, Stephens GJ, Dickenson AH. The Cav2.3 calcium channel antagonist SNX-482 reduces dorsal horn neuronal responses in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 25: 3561–3569, 2007.
585. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 107: 271–293, 1994.
586. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309: 261–263, 1984.
587. Mazzuca M, Heurteaux C, Alloui A, Diochot S, Baron A, Voilley N, Blondeau N, Escoubas P, Gelot A, Cupo A, Zimmer A, Zimmer AM, Eschaliere A, Lazdunski M. A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms. *Nature Neurosci* 10: 943–945, 2007.
588. McCoy ES, Taylor-Blake B, Street SE, Pribisko AL, Zheng J, Zylka MJ. Peptidergic CGRP α primary sensory neurons encode heat and itch and tonically suppress sensitivity to cold. *Neuron* 78: 138–151, 2013.
589. McGaraughty S, Chu KL, Perner RJ, DiDomenico S, Kort ME, Kym PR. TRPA1 modulation of spontaneous and mechanically evoked firing of spinal neurons in uninjured, osteoarthritic, and inflamed rats. *Mol Pain* 6: 14, 2010.
590. McGaraughty S, Wismer CT, Zhu CZ, Mikusa J, Honore P, Chu KL, Lee CH, Faltynek CR, Jarvis MF. Effects of A-317491, a novel and selective P2X3/P2X2/3 receptor antagonist, on neuropathic, inflammatory and chemogenic nociception following intrathecal and intraplantar administration. *Br J Pharmacol* 140: 1381–1388, 2003.
591. McKay BE, McRory JE, Molineux ML, Hamid J, Snutch TP, Zamponi GW, Turner RW. Ca v 3.3 T-type calcium channel isoforms differentially distribute to somatic and dendritic compartments in rat central neurons. *Eur J Neurosci* 24: 2581–2594, 2006.
592. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416: 52–58, 2002.
593. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, Siemens J, Deranian KL, Zhao M, Hayward NJ, Chong JA, Julius D, Moran MM, Fanger CM. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13525–13530, 2007.
615. Momiyama A. Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord. *J Physiol* 523: 621–628, 2000.
616. Momiyama A, Feldmeyer D, Cull-Candy SG. Identification of a native low-conductance NMDA channel with reduced sensitivity to Mg^{2+} in rat central neurones. *J Physiol* 494: 479–492, 1996.
617. Monaghan DT, Irvine MW, Costa BM, Fang G, Jane DE. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. *Neurochem Int* 61: 581–592, 2012.
618. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 12: 529–540, 1994.
619. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lorneli H, Burnashev N, Sakmann B, Seeburg PH. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 256: 1217–1221, 1992.
620. Moran MM, McAlexander MA, Biro T, Szallasi A. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 10: 601–620, 2011.
621. Morikawa H, Fukuda K, Mima H, Shoda T, Kato S, Mori K. Nociceptin receptor-mediated Ca^{2+} channel inhibition and its desensitization in NG108–15 cells. *Eur J Pharmacol* 351: 247–252, 1998.
622. Morioka N, Abdin MJ, Kitayama T, Morita K, Nakata Y, Dohi T. P2X(7) receptor stimulation in primary cultures of rat spinal microglia induces downregulation of the activity for glutamate transport. *Glia* 56: 528–538, 2008.
623. Morioka T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain* 1: 3, 2005.
624. Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 354: 31–37, 1991.
625. Motin L, Yasuda T, Schroeder CI, Lewis RJ, Adams DJ. Omega-conotoxin CVIB differentially inhibits native and recombinant N- and P/Q-type calcium channels. *Eur J Neurosci* 25: 435–444, 2007.
626. Motin LG, Bennett MR, Christie MJ. Opioids acting on delta-receptors modulate Ca^{2+} currents in cultured postganglionic neurones of avian ciliary ganglia. *Neurosci Lett* 193: 21–24, 1995.
627. Mould J, Yasuda T, Schroeder CI, Beedle AM, Doering CJ, Zamponi GW, Adams DJ, Lewis RJ. The α 2delta auxiliary subunit reduces affinity of omega-conotoxins for recombinant N-type (Cav2.2) calcium channels. *J Biol Chem* 279: 34705–34714, 2004.
603. Mika J, Przewlocki R, Przewlocka B. The role of delta-opioid receptor subtypes in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 415: 31–37, 2001.
604. Miletic G, Dumitrascu CI, Honstad CE, Micic D, Miletic V. Loose ligation of the sciatic nerve elicits early accumulation of Shank1 protein in the post-synaptic density of spinal dorsal horn neurons. *Pain* 149: 152–159, 2010.
605. Miljanich GP. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Curr Med Chem* 11: 3029–3040, 2004.
606. Miller RE, Tran PB, Das R, Ghoreishi-Haack N, Ren D, Miller RJ, Malfait AM. CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 20602–20607, 2012.
607. Minor DL Jr, Fendley F. Progress in the structural understanding of voltage-gated calcium channel (CaV) function and modulation. *Channels* 4: 459–474, 2010.
608. Mintz IM, Venema VJ, Swiderek KM, Lee TD, Bean BP, Adams ME. P-type calcium channels blocked by the spider toxin omega-Aga-IVA. *Nature* 355: 827–829, 1992.
609. Miwa H, Fukaya M, Watabe AM, Watanabe M, Manabe T. Functional contributions of synaptically localized NR2B subunits of the NMDA receptor to synaptic transmission and long-term potentiation in the adult mouse CNS. *J Physiol* 586: 2539–2550, 2008.
610. Mizoguchi H, Watanabe C, Sakurada T, Sakurada S. New vistas in opioid control of pain. *Curr Opin Pharmacol* 12: 87–91, 2012.
611. Moises HC, Rusin KI, Macdonald RL. Mu- and kappa-opioid receptors selectively reduce the same transient components of high-threshold calcium current in rat dorsal root ganglion sensory neurons. *J Neurosci* 14: 5903–5916, 1994.
612. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 341: 33–38, 1994.
613. Molliver DC, Radeke MJ, Feinstein SC, Snider WD. Presence or absence of TrkA protein distinguishes subsets of small sensory neurons with unique cytochemical characteristics and dorsal horn projections. *J Comp Neurol* 361: 404–416, 1995.
614. Molliver DC, Wright DE, Leitner ML, Parsadanian AS, Doster K, Wen D, Yan Q, Snider WD. IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. *Neuron* 19: 849–861, 1997.
636. Nagata K, Duggan A, Kumar G, Garcia-Anoveros J. Nociceptor and hair cell transducer properties of TRPA1, a channel for pain and hearing. *J Neurosci* 25: 4052–4061, 2005.
637. Nagy GG, Watanabe M, Fukaya M, Todd AJ. Synaptic distribution of the NR1, NR2A and NR2B subunits of the N-methyl-D-aspartate receptor in the rat lumbar spinal cord revealed with an antigen-unmasking technique. *Eur J Neurosci* 20: 3301–3312, 2004.
638. Naidoo V, Dai X, Galligan JJ. R-type Ca^{2+} channels contribute to fast synaptic excitation and action potentials in subsets of myenteric neurons in the guinea pig intestine. *Neurogastroenterol Motil* 22: e353–363, 2010.
639. Naka A, Gruber-Schoffnegger D, Sandkuhler J. Non-Hebbian plasticity at C-fiber synapses in rat spinal cord lamina I neurons. *Pain* 154: 1333–1342, 2013.
640. Naranjo JR, Mellstrom B. Ca^{2+} -dependent transcriptional control of Ca^{2+} homeostasis. *J Biol Chem* 287: 31674–31680, 2012.
641. Nash MS, McIntyre P, Groarke A, Lilley E, Culshaw A, Hallett A, Panesar M, Fox A, Bevan S. 167-tert-Butyl-6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one, a classic polymodal inhibitor of transient receptor potential vanilloid type 1 with a reduced liability for hyperthermia, is analgesic and ameliorates visceral hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 342: 389–398, 2012.
642. Nasu-Tada K, Koizumi S, Tsuda M, Kunifusa E, Inoue K. Possible involvement of increase in spinal fibronectin following peripheral nerve injury in upregulation of microglial P2X4, a key molecule for mechanical allodynia. *Glia* 53: 769–775, 2006.
643. Nebe J, Vanegas H, Neugebauer V, Schaeible HG. Omega-agatoxin IVA, a P-type calcium channel antagonist, reduces nociceptive processing in spinal cord neurons with input from the inflamed but not from the normal knee joint—an electrophysiological study in the rat in vivo. *Eur J Neurosci* 9: 2193–2201, 1997.
644. Neher E, Sakaba T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron* 59: 861–872, 2008.
645. Nemmani KV, Grisel JE, Stowe JR, Smith-Carliss R, Mogil JS. Modulation of morphine analgesia by site-specific N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: dependence on sex, site of antagonism, morphine dose, and time. *Pain* 109: 274–283, 2004.
646. Netzer R, Pflimlin P, Trube G. Dextromethorphan blocks N-methyl-D-aspartate-induced currents and voltage-operated inward currents in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 238: 209–216, 1993.
647. Nevin ST, Clark RJ, Klimis H, Christie MJ, Craik DJ, Adams DJ. Are α 9 α 10 nicotinic acetylcholine receptors a pain target for α -conotoxins? *Mol Pharmacol*

628. Mullasseril P, Hansen KB, Vance KM, Ogden KK, Yuan H, Kurtkaya NL, Santangelo R, Orr AG, Le P, Vellano KM, Liotta DC, Traynelis SF. A subunit-selective potenti-ator of NR2C- and NR2D-containing NMDA receptors. *Nat Commun* 1: 90, 2010.
629. Munro G, Erichsen HK, Mirza NR. Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology* 53: 609–618, 2007.
630. Murali SS, Napier IA, Rycroft BK, Christie MJ. Opioid-related (ORL1) receptors are enriched in a subpopulation of sensory neurons and prolonged activation produces no functional loss of surface N-type calcium channels. *J Physiol* 590: 1655–1667, 2012.
631. Murasaki K, Watanabe M, Takahashi K, Ito G, Suekawa Y, Inubushi T, Hirose N, Uchida T, Tanne K. P2X7 receptor and cytokines contribute to extra-territorial facial pain. *J Dent Res* 92: 260–265, 2013.
632. Murray CW, Porreca F, Cowan A. Methodological refinements to the mouse paw formalin test. An animal model of tonic pain. *J Pharmacol Methods* 20: 175–186, 1988.
633. Myers BR, Julius D. TRP channel structural biology: new roles for an old fold. *Neuron* 54: 847–850, 2007.
634. Myoga MH, Regehr WG. Calcium microdomains near R-type calcium channels control the induction of presynaptic long-term potentiation at parallel fiber to purkinje cell synapses. *J Neurosci* 31: 5235–5243, 2011.
635. Nabavi S, Kessels HW, Alfonso S, Aow J, Fox R, Malinow R. Metabotropic NMDA receptor function is required for NMDA receptor-dependent long-term depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 4027–4032, 2013.
636. Nilius B, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Vennekens R, Freichel M, Wissenbach U, Flockerzi V. Voltage dependence of the Ca^{2+} -activated cation channel TRPM4. *J Biol Chem* 278: 30813–30820, 2003.
637. Nilius B, Voets T. The puzzle of TRPV4 channelopathies. *EMBO Rep* 14: 152–163, 2013.
638. Nishimura W, Muratani T, Tatsumi S, Sakimura K, Mishina M, Minami T, Ito S. Characterization of N-methyl-D-aspartate receptor subunits responsible for postop-erative pain. *Eur J Pharmacol* 503: 71–75, 2004.
639. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensa-tion. *Pain* 81: 135–145, 1999.
640. Nong Y, Huang YQ, Ju W, Kalia LV, Ahmadian G, Wang YT, Salter MW. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature* 422: 302–307, 2003.
641. Nong Y, Huang YQ, Salter MW. NMDA receptors are movin' in. *Curr Opin Neurobiol* 14: 353–361, 2004.
642. North RA. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol Rev* 82: 1013–1067, 2002.
643. North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets. *Mol Pharmacol* 83: 759–769, 2013.
644. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Invest Drugs* 10: 702–710, 2009.
645. Novakovic SD, Kassotakis LC, Oglesby IB, Smith JA, Eglen RM, Ford AP, Hunter JC. Immunocytochemical localization of P2X3 purinoceptors in sensory neurons in naive rats and following neuropathic injury. *Pain* 80: 273–282, 1999.
646. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316: 440–443, 1985.
647. Nozaki C, Le Bourdonnec B, Reiss D, Windh RT, Little PJ, Dolle RE, Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. delta-Opioid mechanisms for ADL5747 and ADL5859 effects in mice: analgesia, locomotion, and receptor internalization. *J Pharmacol Exp Ther* 342: 799–807, 2012.
648. O'Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev* 64: 939–971, 2012.
649. Okayama S, Imagawa K, Naya N, Iwama H, Somekawa S, Kawata H, Horii M, Nakajima T, Uemura S, Saito Y. Blocking T-type Ca^{2+} channels with efonidipine decreased plasma aldosterone concentration in healthy volunteers. *Hypertens Res* 29: 493–497, 2006.
650. Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tachibana S, Yoshihara Y, Nishiuchi Y, Kimura T, Ito S. Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature* 392: 286–289, 1998.
651. Olivera BM, Cruz LJ, de Santos V, LeCheminant GW, Griffin D, Zeikus R, McIntosh JM, Galyean R, Varga J, Gray WR. Neuronal calcium channel antagonists Discrimina-tion between calcium channel subtypes using omega-conotoxin from *Conus magus* venom. *Biochemistry* 26: 2086–2090, 1987.
652. Olivera BM, McIntosh JM, Cruz LJ, Luque FA, Gray WR. Purification and sequence of a presynaptic peptide toxin from *Conus geographus* venom. *Biochemistry* 23: 5087–5090, 1984.
653. Newton PM, Orr CJ, Wallace MJ, Kim C, Shin HS, Messing RO. Deletion of N-type calcium channels alters ethanol reward and reduces ethanol consumption in mice. *J Neurosci* 24: 9862–9869, 2004.
654. Nicke A, Baumert HG, Rettinger J, Eichele A, Lambrecht G, Mutschler E, Schmalzing G. P2X1 and P2X3 receptors form stable trimers: a novel structural motif of ligand-gated ion channels. *EMBO J* 17: 3016–3028, 1998.
655. Nie H, Weng HR. Impaired glial glutamate uptake induces extrasynaptic glutamate spillover in the spinal sensory synapses of neuropathic rats. *J Neurophysiol* 103: 2570–2580, 2010.
656. Nieber K, Eschke D, Brand A. Brain hypoxia: effects of ATP and adenosine. *Prog Brain Res* 120: 287–297, 1999.
657. Nilius B, Appendino G, Owsianik G. The transient receptor potential channel TRPA1: from gene to pathophysiology. *Pflügers Arch* 464: 425–458, 2012.
658. Nilius B, Owsianik G. Transient receptor potential channelopathies. *Pflügers Arch* 460: 437–450, 2010.
659. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation chan-nels in disease. *Physiol Rev* 87: 165–217, 2007.
660. contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function. *Gastroenter-ology* 127: 1739–1747, 2004.
661. Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Price MP, Symonds E, Butler R, Wemmie JA, Blackshaw LA. Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointes-tinal mechanosensory function. *Gut* 54: 1408–1415, 2005.
662. Pajouhesh H, Feng ZP, Ding Y, Zhang L, Pajouhesh H, Morrison JL, Belardetti F, Tringham E, Simonson E, Vanderah TW, Porreca F, Zamponi GW, Mitscher LA, Snutch TP. Structure-activity relationships of diphenylpiperazine N-type calcium channel inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 1378–1383, 2010.
663. Pajouhesh H, Feng ZP, Zhang L, Pajouhesh H, Jiang X, Hendrickson A, Dong H, Tringham E, Ding Y, Vanderah TW, Porreca F, Belardetti F, Zamponi GW, Mitscher LA, Snutch TP. Structure-activity relationships of trimethoxybenzyl piperazine N-type calcium channel inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 4153–4158, 2012.
664. Pan JQ, Lipscombe D. Alternative splicing in the cytoplasmic II-III loop of the N-type Ca channel alpha 1B subunit: functional differences are beta subunit-specific. *J Neu-rosci* 20: 4769–4775, 2000.
665. Paoletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci* 33: 1351–1365, 2011.
666. Papouin T, Ladepeche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M, Groc L, Pollegioni L, Mothet JP, Oliet SH. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell* 150: 633–646, 2012.
667. Park JY, Remy S, Varela J, Cooper DC, Chung S, Kang HW, Lee JH, Spruston N. A post-burst after depolarization is mediated by group I metabotropic glutamate receptor-dependent upregulation of $Ca(v)2.3$ R-type calcium channels in CA1 pyrami-dal neurons. *PLoS Biol* 8: e1000534, 2010.
668. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 429: 71–78, 2001.
669. Pasternak GW, Pan YX. Mix and match: heterodimers and opioid tolerance. *Neuron* 69: 6–8, 2011.
670. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 8: 55–68, 2009.
671. Pathirathna S, Covey DF, Todorovic SM, Jevtic-Todorovic V. Differential effects of endogenous cysteine analogs on peripheral thermal nociception in intact rats. *Pain* 125: 53–64, 2006.
672. Patil PG, de Leon M, Reed RR, Dubel S, Snutch TP, Yue DT. Elementary events underlying voltage-dependent G-protein inhibition of N-type calcium channels. *Bio-phys J* 71: 2509–2521, 1996.
673. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108: 705–715, 2002.
674. Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 beta release by the ATP-gated P2X7 receptor. *EMBO J* 25: 5071–5082, 2006.
675. Pelkey KA, Askalan R, Paul S, Kalia LV, Nguyen TH, Pitcher GM, Salter MW, Lom-broso PJ. Tyrosine phosphatase STEP is a tonic brake on induction of long-term potentiation. *Neuron* 34: 127–138, 2002.
676. Peng HY, Chen GD, Lai CH, Tung KC, Chang JL, Lin TB. Endogenous ephrinB2 mediates colon-urethra cross-organ sensitization via Src kinase-dependent tyrosine phosphorylation of NR2B. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F109–F117, 2010.
677. 72: 1406–1410, 2007.
678. Newcomb R, Szoke B, Palma A, Wang G, Chen X, Hopkins W, Cong R, Miller J, Urge L, Tarczy-Hornoch K, Loo JA, Dooley DJ, Nadasdi L, Tsien RW, Lemos J, Miljanich G. Selective peptide antagonist of the class E calcium channel from the venom of the tarantula *Hysterocrates gigas*. *Biochemistry* 37: 15353–15362, 1998.

673. Omote K, Kawamata M, Satoh O, Iwasaki H, Namiki A. Spinal antinociceptive action of an N-type voltage-dependent calcium channel blocker and the synergistic interaction with morphine. *Anesthesiology* 84: 636–643, 1996.
674. Orestes P, Osuru HP, McIntire WE, Jacus MO, Salajegheh R, Jagodic MM, Choe W, Lee J, Lee SS, Rose KE, Poiri N, Digrucio MR, Krishnan K, Covey DF, Lee JH, Barrett PQ, Jevtic-Todorovic V, Todorovic SM. Reversal of neuropathic pain in diabetes by targeting glycosylation of CaV3.2 T-type calcium channels. *Diabetes*. In press.
675. Ossoskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 84: 579–621, 2004.
676. Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Martinez-Salgado C, Wemmie JA, Brennan TJ, Symonds E, Omari T, Lewin GR, Welsh MJ, Blackshaw LA. The ion channel ASIC1
677. Peng HY, Chen GD, Lai CY, Hsieh MC, Lin TB. Spinal S1RPalpal-I-SHP2 interaction regulates spinal nerve ligation-induced neuropathic pain via PSD-95-dependent NR2B activation in rats. *Pain* 153: 1042–1053, 2012.
678. Penn RD, Paice JA. Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide. *Pain* 85: 291–296, 2000.
679. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 83: 117–161, 2003.
680. Perez-Reyes E, Cribbs LL, Daud A, Lacerda AE, Barclay J, Williamson MP, Fox M, Rees M, Lee JH. Molecular characterization of a neuronal low-voltage-activated T-type calcium channel. *Nature* 391: 896–900, 1998.
681. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nature Rev Neurosci* 8: 71–80, 2007.
682. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Sakimura K. Unaltered pain-related behavior in mice lacking NMDA receptor GluR1 subunit. *Neurosci Res* 46: 199–204, 2003.
683. Petroff EY, Price MP, Snitsarev V, Gong H, Korovkina V, Abboud FM, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels interact with and inhibit BK^K channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 3140–3144, 2008.
684. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 75: 365–391, 2013.
685. Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Morenilla-Palao C, Ferrer-Montiel A. Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. *Pflügers Arch* 451: 151–159, 2005.
686. Planells-Cases R, Valente P, Ferrer-Montiel A, Qin F, Szallasi A. Complex regulation of TRPV1 and related thermo-TRPs: implications for therapeutic intervention. *Adv Exp Med Biol* 704: 491–515, 2011.
687. Poirat O, Berta T, Decosterd I, Kellenberger S. Distinct ASIC currents are expressed in rat putative nociceptors and are modulated by nerve injury. *J Physiol* 576: 215–234, 2006.
688. Poliakov I, Toth C. The impact of pain in patients with polyneuropathy. *Eur J Pain* 15: 1015–1022, 2011.
689. Poole DP, Amadesi S, Veldhuis NA, Abogadie FC, Lieu T, Darby W, Liedtke W, Lew MJ, McIntyre P, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 (PAR2) protein and transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) protein coupling is required for sustained inflammatory signaling. *J Biol Chem* 288: 5790–5802, 2013.
690. Pragnell M, De Waard M, Mori Y, Tanabe T, Snutch TP, Campbell KP. Calcium channel beta-subunit binds to a conserved motif in the I-II cytoplasmic linker of the alpha 1-subunit. *Nature* 368: 67–70, 1994.
691. Prasanth GK, Divya LM, Sadasivan C. Bisphenol-A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. *J Appl Toxicol* 30: 769–774, 2010.
692. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59: 165–174, 1994.
693. Price MP, Lewin GR, McIlwraith SL, Cheng C, Xie J, Heppenstall PA, Stucky CL, Mannsfeldt AG, Brennan TJ, Drummond HA, Qiao J, Benson CJ, Tarr DE, Hrstka RF, Yang B, Williamson RA, Welsh MJ. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature* 407: 1007–1011, 2000.
694. Price MP, McIlwraith SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr DE, Sluka KA, Brennan TJ, Lewin GR, Welsh MJ. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 32: 1071–1083, 2001.
695. Price MP, Snyder PM, Welsh MJ. Cloning and expression of a novel human brain Na⁺ channel. *J Biol Chem* 271: 7879–7882, 1996.
696. Price MP, Thompson RJ, Escholt JO, Wemmie JA, Benson CJ. Stomatin modulates gating of acid-sensing ion channels. *J Biol Chem* 279: 53886–53891, 2004.
697. Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF, Rosie R, Anderson H, Robertson DC, Fleetwood-Walker SM, Mitchell R. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol* 16: 1591–1605, 2006.
698. Puttfarcken PS, Han P, Joshi SK, Neelands TR, Gauvin DM, Baker SJ, Lewis LG, Bianchi BR, Mikusa JP, Koenig JR, Perner RJ, Kort ME, Honore P, Faltynek CR, Kym PR, Reilly RM. A-995662 [(R)-8-(4-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol], a novel, selective TRPV1 receptor antagonist, reduces spinal release of glutamate and CGRP in a rat knee joint pain model. *Pain* 150: 319–326, 2010.
699. Qian A, Buller AL, Johnson JW. NR2 subunit-dependence of NMDA receptor channel block by external Mg²⁺. *J Physiol* 562: 319–331, 2005.
700. Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Liu FY, Wan Y, Han JS, Xing GG. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. *Exp Neurol* 215: 298–307, 2009.
701. Quan-Xin F, Fan F, Xiang-Ying F, Shu-Jun L, Shi-Qi W, Zhao-Xu L, Xu-Jie Z, Qing-Chuan Z, Wei W. Resolvin D1 reverses chronic pancreatitis-induced mechanical allodynia, phosphorylation of NMDA receptors, and cytokines expression in the thoracic spinal dorsal horn. *BMC Gastroenterol* 12: 148, 2012.
702. Quinlan EM, Olstein DH, Bear MF. Bidirectional, experience-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition in the rat visual cortex during postnatal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12876–12880, 1999.
703. Quittner AL, Schechter MS, Rasouliyan L, Haselkorn T, Pasta DJ, Wagener JS. Impact of socioeconomic status, race, and ethnicity on quality of life in patients with cystic fibrosis in the United States. *Chest* 137: 642–650, 2010.
704. Qureshi OS, Paramasivam A, Yu JC, Murrell-Lagnado RD. Regulation of P2X4 receptors by lysosomal targeting, glycan protection and exocytosis. *J Cell Sci* 120: 3838–3849, 2007.
705. Radhakrishnan V, Henry JL. Excitatory amino acid receptor mediation of sensory inputs to functionally identified dorsal horn neurons in cat spinal cord. *Neuroscience* 55: 531–544, 1993.
706. Ragsdale DS, Scheuer T, Catterall WA. Frequency and voltage-dependent inhibition of type IIA Na⁺ channels, expressed in a mammalian cell line, by local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant drugs. *Mol Pharmacol* 40: 756–765, 1991.
707. Raingo J, Castiglioni AJ, Lipscombe D. Alternative splicing controls G protein-dependent inhibition of N-type calcium channels in nociceptors. *Nature Neurosci* 10: 285–292, 2007.
708. Ramachandran R, Noorbakhsh F, Defea K, Hollenberg MD. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 11: 69–86, 2012.
709. Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM. Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract* 9: 327–337, 2009.
710. Reed-Geaghan EG, Maricich SM. Peripheral somatosensation: a touch of genetics. *Curr Opin Genet Dev* 21: 240–248, 2011.
711. Reeh PW. Sensory receptors in mammalian skin in an in vitro preparation. *Neurosci Lett* 66: 141–146, 1986.
712. Reilly RM, McDonald HA, Puttfarcken PS, Joshi SK, Lewis L, Pai M, Franklin PH, Segreti JA, Neelands TR, Han P, Chen J, Mantyh PW, Ghilardi JR, Turner TM, Voight EA, Daanen JF, Schmidt RG, Gontsyan A, Kort ME, Faltynek CR, Kym PR. Pharmacology of modality-specific transient receptor potential vanilloid-1 antagonists that do not alter body temperature. *J Pharmacol Exp Ther* 342: 416–428, 2012.
713. Ren K, Dubner R. Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Mol Neurobiol* 35: 224–235, 2007.
714. Reynolds JJ, Wagner JA, Snyder SH, Thayer SA, Olivera BM, Miller RJ. Brain voltage-sensitive calcium channel subtypes differentiated by omega-conotoxin fraction GVIA. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8804–8807, 1986.
715. Reynolds JA, Karlin A. Molecular weight in detergent solution of acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *Biochemistry* 17: 2035–2038, 1978.
716. Ripsch MS, Ballard CJ, Khanna M, Hurley JH, White FA, Khanna R. A peptide uncoupling CRMP-2 from the presynaptic Ca²⁺ channel complex demonstrates efficacy in animal models of migraine and aids therapy-induced neuropathy. *Transl Neurosci* 3: 1–8, 2012.
717. Rivat C, Vera-Portocarrero LP, Ibrahim MM, Mata HP, Stagg NJ, De Felice M, Porreca F, Malan TP. Spinal NK-1 receptor-expressing neurons and descending pathways support fentanyl-induced pain hypersensitivity in a rat model of postoperative pain. *Eur J Neurosci* 29: 727–737, 2009.
718. Rizzi A, Nazzaro C, Marzola GG, Zucchini S, Trapella C, Guerrini R, Zeilhofer HU, Regoli D, Calo G. Endogenous nociceptin/orphanin FQ signalling produces opposite spinal antinociceptive and supraspinal pronociceptive effects in the mouse formalin test: pharmacological and genetic evidences. *Pain* 124: 100–108, 2006.
719. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM. Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 79: 265–274, 1999.
720. Rocha-Gonzalez HI, Herrejon-Abreu EB, Lopez-Santillan FJ, Garcia-Lopez BE, Murbartian J, Granados-Soto V. Acid increases inflammatory pain in rats: effect of local peripheral ASICs inhibitors. *Eur J Pharmacol* 603: 56–61, 2009.
721. Rodenas-Ruano A, Chavez AE, Cossio MJ, Castillo PE, Zukin RS. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors. *Nature Neurosci* 15: 1382–1390, 2012.

738. Rong W, Hillsley K, Davis JB, Hicks G, Winchester WJ, Grundy D. Jejunal afferent nerve sensitivity in wild-type and TRPV1 knockout mice. *J Physiol* 560: 867–881, 2004.
739. Ronjat M, Kiyonaka S, Barbado M, De Waard M, Mori Y. Nuclear life of the voltage-gated $\text{Ca}_{\text{v}}\text{B}4$ subunit and its role in gene transcription regulation. *Channels* 7: 119–125, 2013.
740. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA, de Rosayro AM. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 13: 251–255, 1997.
741. Rosenmund C, Stern-Bach Y, Stevens CF. The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. *Science* 280: 1596–1599, 1998.
742. Ruiz-Velasco V, Puhl HL, Fuller BC, Sumner AD. Modulation of Ca^{2+} channels by opioid receptor-like 1 receptors natively expressed in rat stellate ganglion neurons innervating cardiac muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 314: 987–994, 2005.
743. Rumbaugh G, Vicini S. Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in developing cerebellar granule neurons. *J Neurosci* 19: 10603–10610, 1999.
744. Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdla R, Liu XG, Sandkuhler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain* 7: 20, 2011.
745. Saegusa H, Kurihara T, Zong S, Kazuno A, Matsuda Y, Nonaka T, Han W, Toriyama H, Tanabe T. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *EMBO J* 20: 2349–2356, 2001.
746. Saegusa H, Kurihara T, Zong S, Minowa O, Kazuno A, Han W, Matsuda Y, Yamanaka H, Osanai M, Noda T, Tanabe T. Altered pain responses in mice lacking $\alpha 1\text{E}$ subunit of the voltage-dependent Ca^{2+} channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6132–6137, 2000.
747. Saegusa H, Matsuda Y, Tanabe T. Effects of ablation of N- and R-type Ca^{2+} channels on pain transmission. *Neurosci Res* 43: 1–7, 2002.
748. Salat K, Moniczewski A, Librowski T. Transient receptor potential channels: emerging novel drug targets for the treatment of pain. *Curr Med Chem* 20: 1409–1436, 2013.
749. Salinas M, Lazdunski M, Lingueglia E. Structural elements for the generation of sustained currents by the acid pain sensor ASIC3. *J Biol Chem* 284: 31851–31859, 2009.
750. Salter MW, Pitcher GM. Dysregulated Src upregulation of NMDA receptor activity: a common link in chronic pain and schizophrenia. *FEBS J* 279: 2–11, 2012.
751. Samways DS, Harkins AB, Egan TM. Native and recombinant ASIC1a receptors
752. Sandkuhler J. Central sensitization versus synaptic long-term potentiation (LTP): a critical comment. *J Pain* 11: 798–800, 2010.
753. Sandkuhler J, Gruber-Schoffnegger D. Hyperalgesia by synaptic long-term potentiation (LTP): an update. *Curr Opin Pharmacol* 12: 18–27, 2012.
754. Sandman PM. Emerging communication responsibilities of epidemiologists. *J Clin Epidemiol* 44 Suppl 1: 415–505, 1991.
755. Sato K, Kiyama H, Park HT, Tohyama M. AMPA, KA and NMDA receptors are expressed in the rat DRG neurons. *Neuroreport* 4: 1263–1265, 1993.
756. Satoh M, Kubota A, Iwama T, Wada T, Yasui M, Fujibayashi K, Takagi H. Comparison of analgesic potencies of mu, delta and kappa agonists locally applied to various CNS regions relevant to analgesia in rats. *Life Sci* 33 Suppl 1: 689–692, 1983.
757. Scherrer G, Imamachi N, Cao YQ, Contet C, Mennicken F, O'Donnell D, Kieffer BL, Basbaum AI. Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. *Cell* 137: 1148–1159, 2009.
758. Schiff ML, Siderovski DP, Jordan JD, Brothers G, Snow B, De Vries L, Ortiz DF, Diverse-Pierluissi M. Tyrosine-kinase-dependent recruitment of RGS12 to the N-type calcium channel. *Nature* 408: 723–727, 2000.
759. Schindl R, Romanin C. Assembly domains in TRP channels. *Biochem Soc Trans* 35: 84–85, 2007.
760. Schmidt B, Hammer J, Holzer P, Hammer HF. Chemical nociception in the jejunum induced by capsaicin. *Gut* 53: 1109–1116, 2004.
761. Schmidt M, Dubin AE, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. Nociceptive signals induce trafficking of TRPA1 to the plasma membrane. *Neuron* 64: 498–509, 2009.
762. Schmidtke A, Lotsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet* 375: 1569–1577, 2010.
763. Schnitzler MK, Schnitzler K, Zha XM, Hall DD, Wemmie JA, Hell JW, Welsh MJ. The cytoskeletal protein alpha-actinin regulates acid-sensing ion channel 1a through a C-terminal interaction. *J Biol Chem* 284: 2697–2705, 2009.
764. Schroeder CI, Doering CJ, Zamponi GW, Lewis RJ. N-type calcium channel blockers: novel therapeutics for the treatment of pain. *Med Chem* 2: 535–543, 2006.
765. Schuelert N, Zhang C, Mogg AJ, Broad LM, Hepburn DL, Nisenbaum ES, Johnson MP, McDougall JJ. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *Osteoarthritis Cartilage* 18: 1536–1543, 2010.
766. Scott DA, Wright CE, Angus JA. Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. *Eur J Pharmacol* 451: 279–286, 2002.
767. Seal RP, Wang X, Guan Y, Raja SN, Woodbury CJ, Basbaum AI, Edwards RH. Injury-induced mechanical hypersensitivity requires C-low threshold mechanoreceptors. *Nature* 462: 651–655, 2009.
768. Selden NR, Carlson JD, Cetas J, Close LN, Heinricher MM. Purinergic actions on neurons that modulate nociception in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 146: 1808–1816, 2007.
769. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205–218, 1990.
770. Senatore A, Spafford JD. Gene transcription and splicing of T-type channels are evolutionarily-conserved strategies for regulating channel expression and gating. *PLoS One* 7: e37409, 2012.
771. Serra J. Microneurography: an opportunity for translational drug development in neuropathic pain. *Neurosci Lett* 470: 155–157, 2010.
772. Shao PP, Ye F, Chakravarty PK, Varughese DJ, Herrington JB, Dai G, Bugianesi RM, Haedo RJ, Swensen AM, Warren VA, Smith MM, Garcia ML, McManus OB, Lyons KA, Li X, Green M, Jochnowitz N, McGowan E, Mistry S, Sun SY, Abbadi C, Kaczorowski GJ, Duffy JL. Aminopiperidine sulfonamide Cav2.2 channel inhibitors for the treatment of chronic pain. *J Med Chem* 55: 9847–9855, 2012.
773. Sharma U, Griesing T, Emir B, Young JP Jr. Time to onset of neuropathic pain reduction: a retrospective analysis of data from nine controlled trials of pregabalin
774. Sharp CJ, Reeve AJ, Collins SD, Martindale JC, Summerfield SG, Sargent BS, Bate ST, Chessell IP. Investigation into the role of P2X(3)/P2X(2/3) receptors in neuropathic pain following chronic constriction injury in the rat: an electrophysiological study. *Br J Pharmacol* 148: 845–852, 2006.
775. Shen Y, Yu D, Hiel H, Liao P, Yue DT, Fuchs PA, Soong TW. Alternative splicing of the $\text{Ca}_v1.3$ channel IQ domain, a molecular switch for Ca^{2+} -dependent inactivation within auditory hair cells. *J Neurosci* 26: 10690–10699, 2006.
776. Sheng M, Cummings J, Roldan LA, Jan YN, Jan LY. Changing subunit composition of heteromeric NMDA receptors during development of rat cortex. *Nature* 368: 144–147, 1994.
777. Shibata T, Watanabe M, Ichikawa R, Inoue Y, Koyanagi T. Different expressions of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid and N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs between visceromotor and somatomotor neurons of the rat lumbosacral spinal cord. *J Comp Neurol* 404: 172–182, 1999.
778. Shimizu T, Janssens A, Voets T, Nilius B. Regulation of the murine TRPP3 channel by voltage, pH, and changes in cell volume. *Pflügers Arch* 457: 795–807, 2009.
779. Shiokawa H, Kaftan EJ, MacDermott AB, Tong CK. NR2 subunits and NMDA receptors on lamina II inhibitory and excitatory interneurons of the mouse dorsal horn. *Mol Pain* 6: 26, 2010.
780. Sim JA, Young MT, Sung HY, North RA, Surprenant A. Reanalysis of P2X7 receptor expression in rodent brain. *J Neurosci* 24: 6307–6314, 2004.
781. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci* 18: 8947–8959, 1998.
782. Simpson DM, Brown S, Tobias J, Group NCS. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 70: 2305–2313, 2008.
783. Stegenga SL, Kalb RG. Developmental regulation of N-methyl-D-aspartate- and kainate-type glutamate receptor expression in the rat spinal cord. *Neuroscience* 105: 499–507, 2001.
784. Stein AT, Ufret-Vincenty CA, Hua L, Santana LF, Gordon SE. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane. *J Gen Physiol* 128: 509–522, 2006.
785. Steinert JR, Postlethwaite M, Jordan MD, Chernova T, Robinson SW, Forsythe ID.

784. Slack S, Battaglia A, Cibert-Goton V, Gavazzi I. EphrinB2 induces tyrosine phosphorylation of NR2B via Src-family kinases during inflammatory hyperalgesia. *Neuroscience* 156: 175–183, 2008.
785. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SW, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 20: 1769–1778, 2004.
786. Sluka KA, Price MP, Breese NM, Stucky CL, Wemmie JA, Welsh MJ. Chronic hyperalgesia induced by repeated acid injections in muscle is abolished by the loss of ASIC3, but not ASIC1. *Pain* 106: 229–239, 2003.
787. Smith JA, Davis CL, Burgess GM. Prostaglandin E₂-induced sensitization of bradykinin-evoked responses in rat dorsal root ganglion neurons is mediated by cAMP-dependent protein kinase A. *Eur J Neurosci* 12: 3250–3258, 2000.
788. Smith MT, Cabot PJ, Ross FB, Robertson AD, Lewis RJ. The novel N-type calcium channel blocker, AM336, produces potent dose-dependent antinociception after intrathecal dosing in rats and inhibits substance P release in rat spinal cord slices. *Pain* 96: 119–127, 2002.
789. Smith TH, Grider JR, Dewey WL, Akbarali HI. Morphine decreases enteric neuron excitability via inhibition of sodium channels. *PLoS One* 7: e45251, 2012.
790. Song XJ, Zheng JH, Cao JL, Liu WT, Song XS, Huang ZJ. EphrinB-EphB receptor signaling contributes to neuropathic pain by regulating neural excitability and spinal synaptic plasticity in rats. *Pain* 139: 168–180, 2008.
791. Soong TW, Stea A, Hodson CD, Dubel SJ, Vincent SR, Snutch TP. Structure and functional expression of a member of the low voltage-activated calcium channel family. *Science* 260: 1133–1136, 1993.
792. Sorge RE, Trang T, Dorfman R, Smith SB, Beggs S, Ritchie J, Austin JS, Zaykin DV, Vander Meulen H, Costigan M, Herbert TA, Yarkoni-Abitbul M, Tichauer D, Livneh J, Gershon E, Zheng M, Tan K, John SL, Slade GD, Jordan J, Woolf CJ, Peltz G, Maixner W, Diatchenko L, Seltzer Z, Salter MW, Mogil JS. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Nat Med* 18: 595–599, 2012.
793. Sorkin LS, Yaksh TL, Doorn CM. Mechanical allodynia in rats is blocked by a Ca²⁺-permeable AMPA receptor antagonist. *Neuroreport* 10: 3523–3526, 1999.
794. Souslova V, Cesare P, Ding Y, Akopian AN, Stanfa L, Suzuki R, Carpenter K, Dickenson A, Boyce S, Hill R, Nebenius-Oosthuizen D, Smith AJ, Kidd EJ, Wood JN. Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors. *Nature* 407: 1015–1017, 2000.
795. South SM, Kohno T, Kaspar BK, Hegarty D, Vissel B, Drake CT, Ohata M, Jenab S, Sailer AW, Malkmus S, Masuyama T, Horner P, Bogulavsky J, Gage FH, Yaksh TL, Woolf CJ, Heinemann SF, Inturrisi CE. A conditional deletion of the NR1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury-induced pain. *J Neurosci* 23: 5031–5040, 2003.
796. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 63–70, 2004.
797. Stanzel RD, Lourenssen S, Blennerhassett MG. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol* 211: 203–213, 2008.
798. Stea A, Dubel SJ, Pragnell M, Leonard JP, Campbell KP, Snutch TP. A beta-subunit normalizes the electrophysiological properties of a cloned N-type Ca²⁺ channel alpha 1-subunit. *Neuropharmacology* 32: 1103–1116, 1993.
819. Swartzes M, Morariu A, Nieters M, Aarts L, Dahan A. Nonselective and NR2B-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists produce antinociception and long-term relief of allodynia in acute and neuropathic pain. *Anesthesiology* 115: 165–174, 2011.
820. Swartzes KJ, Merritt A, Bean BP, Lovinger DM. Protein kinase C modulates glutamate receptor inhibition of Ca²⁺ channels and synaptic transmission. *Nature* 361: 165–168, 1993.
821. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 51: 159–212, 1999.
822. Szallasi A, Cruz F, Geppetti P. TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs? *Trends Mol Med* 12: 545–554, 2006.
823. Szolcsanyi J, Sandoz Z. Multimeric TRPV1 nociceptor: a target for analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 33: 646–655, 2012.
824. Szolcsanyi J, Szallasi A, Szallasi Z, Joo F, Blumberg PM. Resiniferatoxin: an ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 255: 923–928, 1990.
825. Ta LE, Low PA, Windebank AJ. Mice with cisplatin and oxaliplatin-induced painful neuropathy develop distinct early responses to thermal stimuli. *Mol Pain* 5: 2009.
826. Takahashi M, Seagar MJ, Jones JF, Reber BF, Catterall WA. Subunit structure of dihydropyridine-sensitive calcium channels from skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5478–5482, 1987.
802. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM, Geppetti P, Mayer EA, Bunnett NW. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 6: 151–158, 2000.
803. Sternkowski PL, Smith PA. Sensory neurons, ion channels, inflammation and the onset of neuropathic pain. *Can J Neurol Sci* 39: 416–435, 2012.
804. Stern P, Behe P, Schoepfer R, Colquhoun D. Single-channel conductances of NMDA receptors expressed from cloned cDNAs: comparison with native receptors. *Proc Biol Sci* 250: 271–277, 1992.
805. Stocker JW, Nadasdi L, Aldrich RW, Tsien RW. Preferential interaction of omega-conotoxins with inactivated N-type Ca²⁺ channels. *J Neurosci* 17: 3002–3013, 1997.
806. Stokes L, Fuller SJ, Sluyter R, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. Two haplotypes of the P2X7 receptor containing the Ala348 to Thr polymorphism exhibit a gain-of-function effect and enhanced interleukin-1beta secretion. *FASEB J* 24: 2916–2927, 2010.
807. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112: 819–829, 2003.
808. Struthers M, Pasternak AC. CR2 antagonists. *Curr Top Med Chem* 10: 1278–1298, 2010.
809. Stucky CL, Lewin GR. Isolectin B(4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct. *J Neurosci* 19: 6497–6505, 1999.
810. Subasinghe NL, Wall MJ, Winters MP, Qin N, Lubin ML, Finley MF, Brandt MR, Nepper MP, Schneider CR, Colburn RW, Flores CM, Sui Z. A novel series of pyrazolopiperidine N-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 4080–4083, 2012.
811. Sucher NJ, Akbarian S, Chi CL, Leclerc CL, Awobuluyi M, Deitcher DL, Wu MK, Yuan JP, Jones EG, Lipton SA. Developmental and regional expression pattern of a novel NMDA receptor-like subunit (NMDAR-L) in the rodent brain. *J Neurosci* 15: 6509–6520, 1995.
812. Sugiura T, Dang K, Lamb K, Bielefeldt K, Gebhart GF. Acid-sensing properties in rat gastric sensory neurons from normal and ulcerated stomach. *J Neurosci* 25: 2617–2627, 2005.
813. Surprenant A, North RA. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu Rev Physiol* 71: 333–359, 2009.
814. Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E, North RA, Buell G. The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7). *Science* 272: 735–738, 1996.
815. Sutherland SP, Benson CJ, Adelman JP, McCleskey EW. Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 711–716, 2001.
816. Sutton KG, Martin DJ, Pinnock RD, Lee K, Scott RH. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 135: 257–265, 2002.
817. Suzuki M, Mizuno A, Kodaira K, Imai M. Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4. *J Biol Chem* 278: 22664–22668, 2003.
818. Suzuki R, Matthews EA, Dickenson AH. Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 91: 101–109, 2001.
841. Tao YX, Rumbaugh G, Wang GD, Petralia RS, Zhao C, Kauer FW, Tao F, Zhuo M, Wentholt RJ, Raja SN, Haganir RL, Bredt DS, Johns RA. Impaired NMDA receptor-mediated postsynaptic function and blunted NMDA receptor-dependent persistent pain in mice lacking postsynaptic density-93 protein. *J Neurosci* 23: 6703–6712, 2003.
842. Tedford HW, Zamponi GW. Direct G protein modulation of Cav2 calcium channels. *Pharmacol Rev* 58: 837–862, 2006.
843. Tekus V, Bolcskei K, Kis-Varga A, Dezi L, Szentirmay E, Visegrady A, Horvath C, Szolcsanyi J, Petho G. Effect of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor antagonist compounds SB705498, BCTC and AMG9810 in rat models of thermal hyperalgesia measured with an increasing-temperature water bath. *Eur J Pharmacol* 641: 135–141, 2010.
844. Thompson AA, Liu W, Chun E, Katritch V, Wu H, Vardy E, Huang XP, Trapella C, Guerrini R, Calo G, Roth BL, Cherezov V, Stevens RC. Structure of the nociceptin/orphanin FQ receptor in complex with a peptide mimetic. *Nature* 485: 395–399, 2012.
845. Thompson JC, Dunbar E, Laye RR. Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician* 9: 147–152, 2006.
846. Thompson SW, King AE, Woolf CJ. Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro: summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a D-2-amino-5-phosphonovaleric acid sensitive windup. *Eur J Neurosci* 2: 638–649, 1990.

827. Talavera K, Nilius B, Voets T. Neuronal TRP channels: thermometers, pathfinders and life-savers. *Trends Neurosci* 31: 287–295, 2008.
828. Talavera K, Yasumatsu K, Voets T, Droogmans G, Shigemura N, Ninomiya Y, Margolske RF, Nilius B. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature* 438: 1022–1025, 2005.
829. Talwar R, Potluri VK. Cannabinoid 1 (CB1) receptor-pharmacology, role in pain and recent developments in emerging CB1 agonists. *CNS Neural Disord Drug Targets* 10: 536–544, 2011.
830. Tan GM, Yu D, Wang J, Soong TW. Alternative splicing at C terminus of Ca(V)_{1.4} calcium channel modulates calcium-dependent inactivation, activation potential, and current density. *J Biol Chem* 287: 832–847, 2012.
831. Tan LL, Bornstein JC, Anderson CR. Distinct chemical classes of medium-sized transient receptor potential channel vanilloid 1-immunoreactive dorsal root ganglion neurons innervate the adult mouse jejunum and colon. *Neuroscience* 156: 334–343, 2008.
832. Tan LL, Bornstein JC, Anderson CR. Neurochemical and morphological phenotypes of vagal afferent neurons innervating the adult mouse jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 21: 994–1001, 2009.
833. Tan PH, Yang LC, Shih HC, Lan KC, Cheng JT. Gene knockdown with intrathecal siRNA of NMDA receptor NR2B subunit reduces formalin-induced nociception in the rat. *Gene Ther* 12: 59–66, 2005.
834. Tanabe T, Beam KG, Adams BA, Niidome T, Numa S. Regions of the skeletal muscle dihydropyridine receptor critical for excitation-contraction coupling. *Nature* 346: 567–569, 1990.
835. Tandrup T. Are the neurons in the dorsal root ganglion pseudounipolar? A comparison of the number of neurons and number of myelinated and unmyelinated fibres in the dorsal root. *J Comp Neurol* 357: 341–347, 1995.
836. Tang B, Ji Y, Traub RJ. Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. *Pain* 137: 540–549, 2008.
837. Tang ZZ, Liang MC, Lu S, Yu D, Yu CY, Yue DT, Soong TW. Transcript scanning reveals novel and extensive splice variations in human I-type voltage-gated calcium channel, Cav1.2 α 1 subunit. *J Biol Chem* 279: 44335–44343, 2004.
838. Tao F, Su Q, Johns RA. Cell-permeable peptide Tat-PSD-95 PDZ2 inhibits chronic inflammatory pain behaviors in mice. *J Am Soc Gene Ther* 16: 1776–1782, 2008.
839. Tao YX. AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization. *Neurosci Bull* 28: 111–120, 2012.
840. Tao YX, Johns RA. PDZ domains at excitatory synapses: potential molecular targets for persistent pain treatment. *Curr Neuropharmacol* 4: 217–223, 2006.
861. Toselli M, Tosetti P, Taglietti V. Kinetic study of N-type calcium current modulation by delta-opioid receptor activation in the mammalian cell line NG108–15. *Biophys J* 76: 2560–2574, 1999.
862. Tottene A, Volsen S, Pietrobon D. Alpha(1E) subunits form the pore of three cerebellar R-type calcium channels with different pharmacological and permeation properties. *J Neurosci* 20: 171–178, 2000.
863. Toyomitsu E, Tsuda M, Yamashita T, Tozaki-Saitoh H, Tanaka Y, Inoue K. CCL2 promotes P2X4 receptor trafficking to the cell surface of microglia. *Purinergic Signal* 8: 301–310, 2012.
864. Tracey WD Jr, Wilson RI, Laurent G, Benzer S. *painless*, a *Drosophila* gene essential for nociception. *Cell* 113: 261–273, 2003.
865. Tran-Van-Minh A, Dolphin AC. The α 2delta ligand gabapentin inhibits the Rab11-dependent recycling of the calcium channel subunit α 2delta-2. *J Neurosci* 30: 12856–12867, 2010.
866. Trang T, Beggs S, Salter MW. ATP receptors gate microglia signaling in neuropathic pain. *Exp Neurol* 234: 354–361, 2012.
867. Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol* 7: 99–108, 2011.
868. Trang T, Beggs S, Salter MW. Purinoceptors in microglia and neuropathic pain. *Pflügers Arch* 452: 645–652, 2006.
869. Trang T, Beggs S, Wan X, Salter MW. P2X4 receptor-mediated synthesis and release of brain-derived neurotrophic factor in microglia is dependent on calcium and p38-mitogen-activated protein kinase activation. *J Neurosci* 29: 3518–3528, 2009.
870. Trang T, Salter MW. P2X4 purinoceptor signaling in chronic pain. *Purinergic Signal* 8: 621–628, 2012.
871. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62: 405–496, 2010.
872. Trevisani M, Siemens J, Materazzi S, Bautista DM, Nassini R, Campi B, Imachi M, Andre E, Patacchini R, Cottrell GS, Gatti R, Basbaum AI, Bunnett NW, Julius D, Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13519–13524, 2007.
873. Triggie DJ. 1,4-Dihydropyridines as calcium channel ligands and privileged structures. *Cell Mol Neurobiol* 23: 293–303, 2003.
847. Tian JH, Xu W, Fang Y, Mogil JS, Grisel JE, Grandy DK, Han JS. Bidirectional modulatory effect of orphanin FQ on morphine-induced analgesia: antagonism in brain and potentiation in spinal cord of the rat. *Br J Pharmacol* 120: 676–680, 1997.
848. Tian SL, Wang XY, Ding GH. Repeated electro-acupuncture attenuates chronic visceral hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat irritable bowel syndrome model. *Life Sci* 83: 356–363, 2008.
849. Tian Y, Wang S, Ma Y, Lim G, Kim H, Mao J. Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats: a functional link between adipocytokine and neuropathic pain. *Pain* 152: 1263–1271, 2011.
850. Todaka H, Taniguchi J, Satoh J, Mizuno A, Suzuki M. Warm temperature-sensitive transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) plays an essential role in thermal hyperalgesia. *J Biol Chem* 279: 35133–35138, 2004.
851. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Rev Neurosci* 11: 823–836, 2010.
852. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. Neuropathic pain: role for presynaptic T-type channels in nociceptive signaling. *Pflügers Arch*. In press.
853. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. The role of T-type calcium channels in peripheral and central pain processing. *CNS Neural Disord Drug Targets* 5: 639–653, 2006.
854. Tolle TR, Berthele A, Zieglerberger W, Seeburg PH, Wisden W. The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. *J Neurosci* 13: 5009–5028, 1993.
855. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: 531–543, 1998.
856. Tong CK, Kaftan EJ, Macdermott AB. Functional identification of NR2 subunits contributing to NMDA receptors on substance P receptor-expressing dorsal horn neurons. *Mol Pain* 4: 44, 2008.
857. Tong CK, Macdermott AB. Both Ca²⁺-permeable and -impermeable AMPA receptors contribute to primary synaptic drive onto rat dorsal horn neurons. *J Physiol* 575: 133–144, 2006.
858. Torres GE, Egan TM, Voigt MM. Hetero-oligomeric assembly of P2X receptor subunits. Specificities exist with regard to possible partners. *J Biol Chem* 274: 6653–6659, 1999.
859. Torres GE, Egan TM, Voigt MM. Identification of a domain involved in ATP-gated ionotropic receptor subunit assembly. *J Biol Chem* 274: 22359–22365, 1999.
860. Torsney C, Macdermott AB. Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J Neurosci* 26: 1833–1843, 2006.
882. Turner RW, Anderson D, Zamponi GW. Signaling complexes of voltage-gated calcium channels. *Channels* 5: 440–448, 2011.
883. Uchitel OD, Di Guilmi MN, Urbano FJ, Gonzalez-Inchauste C. Acute modulation of calcium currents and synaptic transmission by gabapentinoids. *Channels* 4: 490–496, 2010.
884. Ueda H. Anti-opioid systems in morphine tolerance and addiction—locus-specific involvement of nociceptin and the NMDA receptor. *Novartis Found Symp* 261: 155–162, 2004.
885. Ueda H, Inoue M, Takeshima H, Iwasawa Y. Enhanced spinal nociceptin receptor expression develops morphine tolerance and dependence. *J Neurosci* 20: 7640–7647, 2000.
886. Ueda H, Yamaguchi T, Tokuyama S, Inoue M, Nishi M, Takeshima H. Partial loss of tolerance liability to morphine analgesia in mice lacking the nociceptin receptor gene. *Neurosci Lett* 237: 136–138, 1997.
887. Ullmann L, Hatcher JP, Hughes JP, Chaumont S, Green PJ, Conquet F, Buell GN, Reeve AJ, Chessell IP, Rassendren F. Up-regulation of P2X4 receptors in spinal microglia after peripheral nerve injury mediates BDNF release and neuropathic pain. *J Neurosci* 28: 11263–11268, 2008.
888. Ullmann L, Hirbec H, Rassendren F. P2X4 receptors mediate PGE₂ release by tissue-resident macrophages and initiate inflammatory pain. *EMBO J* 29: 2290–2300, 2010.
889. Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 399: 85–90, 2006.
890. Umeda M, Ohkubo T, Ono J, Fukuzumi T, Kitamura K. Molecular and immunohistochemical studies in expression of voltage-dependent Ca²⁺ channels in dorsal root ganglia from streptozotocin-induced diabetic mice. *Life Sci* 79: 1995–2000, 2006.
891. Unezaki S, Sasaki A, Mabuchi T, Matsumura S, Katano T, Nakazawa T, Nishio N, Andoh T, Yamamoto T, Nakatsuka T, Kurashiki Y, Ito S. Involvement of Tyr1472 phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit in postherpetic neuralgia in model mice. *Mol Pain* 8: 59, 2012.
892. Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol* 346: 967–989, 2005.
893. Valera S, Hussy N, Evans RJ, Adami N, North RA, Surprenant A, Buell G. A new class of ligand-gated ion channel defined by P2x receptor for extracellular ATP. *Nature* 371: 516–519, 1994.

874. Tsuda M, Beggs S, Salter MW, Inoue K. Microglia and intractable chronic pain. *Glia* 61: 55–61, 2013.
875. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 28: 101–107, 2005.
876. Tsuda M, Koizumi S, Kita A, Shigemoto Y, Ueno S, Inoue K. Mechanical allodynia caused by intraplantar injection of P2X receptor agonist in rats: involvement of heteromeric P2X2/3 receptor signaling in capsaicin-insensitive primary afferent neurons. *J Neurosci* 20: RC90, 2000.
877. Tsuda M, Kuboyama K, Inoue T, Nagata K, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Behavioral phenotypes of mice lacking purinergic P2X4 receptors in acute and chronic pain assays. *Mol Pain* 5: 28, 2009.
878. Tsuda M, Masuda T, Kitano J, Shimoyama H, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. IFN- γ receptor signaling mediates spinal microglia activation driving neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8032–8037, 2009.
879. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424: 778–783, 2003.
880. Tsuda M, Toyomitsu E, Komatsu T, Masuda T, Kunifusa E, Nasu-Tada K, Koizumi S, Yamamoto K, Ando J, Inoue K. Fibronectin/integrin system is involved in P2X(4) receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury. *Glia* 56: 579–585, 2008.
881. Tsuda M, Toyomitsu E, Kometani M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Mechanisms underlying fibronectin-induced up-regulation of P2X4R expression in microglia: distinct roles of PI3K-Akt and MEK-ERK signalling pathways. *J Cell Mol Med* 13: 3251–3259, 2009.
902. Vergnolle N, Cenac N, Altier C, Cellars L, Chapman K, Zamponi GW, Materazzi S, Nassini R, Liedtke W, Cattaruzza F, Grady EF, Geppetti P, Bunnett NW. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonic-induced neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol* 159: 1161–1173, 2010.
903. Vergnolle N, Wallace JL, Bunnett NW, Hollenberg MD. Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. *Trends Pharmacol Sci* 22: 146–152, 2001.
904. Verma D, Gupta YK, Parashar A, Ray SB. Differential expression of L- and N-type voltage-sensitive calcium channels in the spinal cord of morphine + nimodipine treated rats. *Brain Res* 1249: 128–134, 2009.
905. Vial C, Roberts JA, Evans RJ. Molecular properties of ATP-gated P2X receptor ion channels. *Trends Pharmacol Sci* 25: 487–493, 2004.
906. Vikman KS, Rycroft BK, Christie MJ. Switch to Ca^{2+} -permeable AMPA and reduced NR2B NMDA receptor-mediated neurotransmission at dorsal horn nociceptive synapses during inflammatory pain in the rat. *J Physiol* 586: 515–527, 2008.
907. Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430: 748–754, 2004.
908. Voight EA, Kort ME. Transient receptor potential vanilloid-1 antagonists: a survey of recent patent literature. *Expert Opin Ther Pat* 20: 1107–1122, 2010.
909. Voilley N, de Weille J, Marnet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci* 21: 8026–8033, 2001.
910. Voitenko N, Gerber G, Youn D, Randic M. Peripheral inflammation-induced increase of AMPA-mediated currents and Ca^{2+} transients in the presence of cyclothiazide in the rat substantia gelatinosa neurons. *Cell Calcium* 35: 461–469, 2004.
911. Volonte C, Apolloni S, Skaper SD, Burnstock G. P2X7 receptors: channels, pores and more. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 11: 705–721, 2012.
912. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 73: 638–652, 2012.
913. Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 14: 2708–2723, 1994.
894. Vallbo AB, Olsson H, Wessberg J. Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. *J Neurophysiol* 81: 2753–2763, 1999.
895. Van den Wijngaert RM, Welting O, Bulmer DC, Wouters MM, Lee K, de Jonge WJ, Boeckstaens GE. Possible role for TRPV1 in neomycin-induced inhibition of visceral hypersensitivity in rat. *Neurogastroenterol Motil* 21: 863–e860, 2009.
896. Van Hoesen MW, Schiereck P, Stokhof AA, De Beer EL, Hak JB, Wesenhausen H, Bruens MG, te Koeze W, Crowe A. Effect of timing of transient diastolic changes in ventricular filling on LV performance in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 257: H305–H313, 1989.
897. Van Loo KM, Schaub C, Pernhorst K, Yaari Y, Beck H, Schoch S, Becker AJ. Transcriptional regulation of T-type calcium channel $\text{Ca}_v3.2$: bi-directionality by early growth response 1 (Egr1) and repressor element 1 (RE-1) protein-silencing transcription factor (REST). *J Biol Chem* 287: 15489–15501, 2012.
898. Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol* 165: 787–801, 2012.
899. Ver Donck A, Collins R, Rauck RL, Nitsescu P. An open-label, multicenter study of the safety and efficacy of intrathecal ziconotide for severe chronic pain when delivered via an external pump. *Neuromodulation* 11: 103–111, 2008.
900. Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Lai J, Porreca F. Spinal NK-1 receptor expressing neurons mediate opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance via activation of descending pathways. *Pain* 129: 35–45, 2007.
901. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, Brussee V, Compton SJ, Grady EF, Cirino G, Gerard N, Basbaum AI, Andrade-Gordon P, Hollenberg MD, Wallace JL. Proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) is a nociceptive receptor. *Nature* 391: 90–93, 1998.
922. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron* 46: 9–12, 2005.
923. Wang LN, Yang JP, Ji FH, Zhan Y, Jin XH, Xu QN, Wang XY, Zuo JL. Brain-derived neurotrophic factor modulates N-methyl-D-aspartate receptor activation in a rat model of cancer-induced bone pain. *J Neurosci Res* 90: 1249–1260, 2012.
924. Wang R, Lewin GR. The $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channel regulates temporal coding in mouse mechanoreceptors. *J Physiol* 589: 2229–2243, 2011.
925. Wang S, Dai Y, Fukuoka T, Yamanaka H, Kobayashi K, Obata K, Cui X, Tominaga M, Noguchi K. Phospholipase C and protein kinase A mediate bradykinin sensitization of TRPA1: a molecular mechanism of inflammatory pain. *Brain* 131: 1241–1251, 2008.
926. Wang W, Mei XP, Wei YY, Zhang MM, Zhang T, Xu LX, Wu SX, Li YQ. Neuronal NR2B-containing NMDA receptor mediates spinal astrocytic c-Jun N-terminal kinase activation in a rat model of neuropathic pain. *Brain Behav Immun* 25: 1355–1366, 2011.
927. Wang YT, Salter MW. Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. *Nature* 369: 233–235, 1994.
928. Wang YX, Pettus M, Gao D, Phillips C, Scott Bowersox S. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain* 84: 151–158, 2000.
929. Watanabe H, Vriens J, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Nilius B. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature* 424: 434–438, 2003.
930. Watanabe M, Mishina M, Inoue Y. Distinct spatiotemporal distributions of the N-methyl-D-aspartate receptor channel subunit mRNAs in the mouse cervical cord. *J Comp Neurol* 345: 314–319, 1994.
931. Wegierski T, Lewandrowski U, Muller B, Sickmann A, Walz G. Tyrosine phosphorylation modulates the activity of TRPV4 in response to defined stimuli. *J Biol Chem* 284: 2923–2933, 2009.
932. Wei H, Hämäläinen MM, Saarnilehto M, Koivisto A, Pertovaara A. Attenuation of mechanical hypersensitivity by an antagonist of the TRPA1 ion channel in diabetic animals. *Anesthesiology* 111: 147–154, 2009.
933. Weiss N, Black SA, Bladen C, Chen L, Zamponi GW. Surface expression and function of $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channels are controlled by asparagine-linked glycosylation. *Pflügers Arch*. In press.

915. Vulchanova L, Riedl MS, Shuster SJ, Buell G, Surprenant A, North RA, Elde R. Immunohistochemical study of the P2X2 and P2X3 receptor subunits in rat and monkey sensory neurons and their central terminals. *Neuropharmacology* 36: 1229–1242, 1997.
916. Waithe D, Ferron L, Page KM, Chaggar K, Dolphin AC. Beta-subunits promote the expression of Ca(V)2.2 channels by reducing their proteasomal degradation. *J Biol Chem* 286: 9598–9611, 2011.
917. Walder RY, Rasmussen LA, Rainier JD, Light AR, Wemmie JA, Sluka KA. ASIC1 and ASIC3 play different roles in the development of hyperalgesia after inflammatory muscle injury. *J Pain* 11: 210–218, 2010.
918. Waldmann R, Bassilana F, de Welle J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem* 272: 20975–20978, 1997.
919. Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 386: 173–177, 1997.
920. Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats PS, Mayo M, McGuire D, Ellis D, and Ziconotide Nonmalignant Pain Study Group. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 9: 75–86, 2006.
942. Westenbroek RE, Sakurai T, Elliott EM, Hell JW, Starr TV, Snutch TP, Catterall WA. Immunohistochemical identification and subcellular distribution of the alpha 1A subunits of brain calcium channels. *J Neurosci* 15: 6403–6418, 1995.
943. Wetzel C, Hu J, Riethmacher D, Benckendorff A, Harder L, Eilers A, Moshourab R, Kozlenkov A, Labuz D, Caspani O, Erdmann B, Machelska H, Heppenstall PA, Lewin GR. A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse. *Nature* 445: 206–209, 2007.
944. Weyerbacher AR, Xu Q, Tamasan C, Shin SJ, Inturrisi CE. N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) independent maintenance of inflammatory pain. *Pain* 148: 237–246, 2010.
945. Wheeler DB, Randall A, Tsien RW. Roles of N-type and Q-type Ca²⁺ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. *Science* 264: 107–111, 1994.
946. Wheeler DG, Groth RD, Ma H, Barrett CF, Owen SF, Safa P, Tsien RW. Ca(V)1 and Ca(V)2 channels engage distinct modes of Ca²⁺ signaling to control CREB-dependent gene expression. *Cell* 149: 1112–1124, 2012.
947. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. Regulation of mu-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* 65: 223–254, 2013.
948. Williams K. Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-aspartate receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. *Mol Pharmacol* 44: 851–859, 1993.
949. Williams K, Russell SL, Shen YM, Molinoff PB. Developmental switch in the expression of NMDA receptors occurs in vivo and in vitro. *Neuron* 10: 267–278, 1993.
950. Willow M, Gono T, Catterall WA. Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol* 27: 549–558, 1985.
951. Wilson SM, Brittain JM, Piekarz AD, Ballard CJ, Ripsch MS, Cummins TR, Hurley JH, Khanna M, Hammes NM, Samuels BC, White FA, Khanna R. Further insights into the antinociceptive potential of a peptide disrupting the N-type calcium channel-CRMP-2 signaling complex. *Channels* 5: 449–456, 2011.
952. Wong GY, Ganva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 60: 267–277, 2009.
953. Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology*
954. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152: S2–S15, 2011.
955. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306: 686–688, 1983.
956. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 120: 3742–3744, 2010.
957. Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 66: 105–108, 1996.
958. Wu H, Williams J, Nathans J. Morphologic diversity of cutaneous sensory afferents revealed by genetically directed sparse labeling. *eLife* 1: e00181, 2012.
959. Wu HC, Chang CH, Peng HY, Chen GD, Lai CY, Hsieh MC, Lin TB. EphrinB2 induces pelvic-urethra reflex potentiation via Src kinase-dependent tyrosine phosphorylation of NR2B. *Am J Physiol Renal Physiol* 300: F403–F411, 2011.
960. Wu LG, Borst JG, Sakmann B. R-type Ca²⁺ currents evoke transmitter release at a rat central synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4720–4725, 1998.
961. Wu LJ, Duan B, Mei YD, Gao J, Chen JG, Zhuo M, Xu L, Wu M, Xu TL. Character-
935. Weller K, Reeh PW, Sauer SK. TRPV1, TRPA1, and CB1 in the isolated vagus nerve-axonal chemosensitivity and control of neuropeptide release. *Neuropeptides* 45: 391–400, 2011.
936. Wemmie JA, Askwith CC, Lamani E, Cassell MD, Freeman JH Jr, Welsh MJ. Acid-sensing ion channel 1 is localized in brain regions with high synaptic density and contributes to fear conditioning. *J Neurosci* 23: 5496–5502, 2003.
937. Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci* 29: 578–586, 2006.
938. Wen XJ, Xu SY, Chen ZX, Yang CX, Liang H, Li H. The roles of T-type calcium channel in the development of neuropathic pain following chronic compression of rat dorsal root ganglia. *Pharmacology* 85: 295–300, 2010.
939. Westbrook GL, Mayer ML. Micromolar concentrations of Zn²⁺ antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature* 328: 640–643, 1987.
940. Westenbroek RE, Hell JW, Warner C, Dubel SJ, Snutch TP, Catterall WA. Biochemical properties and subcellular distribution of an N-type calcium channel alpha 1 subunit. *Neuron* 9: 1099–1115, 1992.
941. Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. Localization of Ca²⁺ channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J Neurosci* 18: 6319–6330, 1998.
964. Wu ZZ, Chen SR, Pan HL. Differential sensitivity of N- and P/Q-type Ca²⁺ channel currents to a mu opioid in isolectin B4-positive and -negative dorsal root ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 311: 939–947, 2004.
965. Xiao L, Cheng J, Zhuang Y, Qu W, Muir J, Liang H, Zhang D. Botulinum toxin type A reduces hyperalgesia and TRPV1 expression in rats with neuropathic pain. *Pain Med* 14: 276–286, 2013.
966. Xiao WH, Bennett GJ. Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 666–672, 1995.
967. Xiaoping G, Xiaofang Z, Yaguo Z, Juan Z, Junhua W, Zhengliang M. Involvement of the spinal NMDA receptor/PKCgamma signaling pathway in the development of bone cancer pain. *Brain Res* 1335: 83–90, 2010.
968. Xie RG, Zheng DW, Xing JL, Zhang XJ, Song Y, Xie YB, Kuang F, Dong H, You SW, Xu H, Hu SJ. Blockade of persistent sodium currents contributes to the riluzole-induced inhibition of spontaneous activity and oscillations in injured DRG neurons. *PLoS One* 6: e18681, 2011.
969. Xiong QJ, Hu ZL, Wu PF, Ni L, Deng ZF, Wu WN, Chen JG, Wang F. Acid-sensing ion channels contribute to the increase in vesicular release from SH-SY5Y cells stimulated by extracellular protons. *Am J Physiol Cell Physiol* 303: C376–C384, 2012.
970. Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, Minami M, Hey J, Wei WL, MacDonald JF, Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ, Simon RP. Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell* 118: 687–698, 2004.
971. Xu J, Chu KL, Brederson JD, Jarvis MF, McGaughy S. Spontaneous firing and evoked responses of spinal nociceptive neurons are attenuated by blockade of P2X3 and P2X2/3 receptors in inflamed rats. *J Neurosci Res* 90: 1597–1606, 2012.
972. Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji RR. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med* 16: 592–597, 2010.
973. Yagi J, Wenk HN, Naves LA, McCleskey EW. Sustained currents through ASIC3 ion channels at the modest pH changes that occur during myocardial ischemia. *Circ Res* 99: 501–509, 2006.
974. Yan X, Jiang E, Gao M, Weng HR. Endogenous activation of presynaptic NMDA receptors enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn in a rat model of neuropathic pain. *J Physiol* 591: 2001–2019, 2013.
975. Yang HB, Yang X, Cao J, Li S, Liu YN, Suo ZW, Cui HB, Guo Z, Hu XD. cAMP-dependent protein kinase activated Fyn in spinal dorsal horn to regulate NMDA
976. Yang J, Ellinor PT, Sather WA, Zhang JF, Tsien RW. Molecular determinants of Ca²⁺ selectivity and ion permeation in L-type Ca²⁺ channels. *Nature* 366: 158–161, 1993.
977. Yang J, Li Y, Zuo X, Zhen Y, Yu Y, Gao L. Transient receptor potential ankyrin-1 participates in visceral hyperalgesia following experimental colitis. *Neurosci Lett* 440: 237–241, 2008.
978. Yang K, Takeuchi K, Wei F, Dubner R, Ren K. Activation of group I mGlu receptors contributes to facilitation of NMDA receptor membrane current in spinal dorsal horn neurons after hind paw inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 670: 509–518, 2011.
979. Yang L, Stephens GJ. Effects of neuropathy on high-voltage-activated Ca²⁺ current in sensory neurones. *Cell Calcium* 46: 248–256, 2009.
980. Yang X, Yang HB, Xie QJ, Liu XH, Hu XD. Peripheral inflammation increased the synaptic expression of NMDA receptors in spinal dorsal horn. *Pain* 144: 162–169, 2009.
981. Yao ST, Barden JA, Lawrence AJ. On the immunohistochemical distribution of ionotropic P2X receptors in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neuroscience* 108: 673–685, 2001.

962. Wu LJ, Zhuo M. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 6: 693–702, 2009.
963. Wu ZZ, Cai YQ, Pan HL. A functional link between T-type calcium channels and mu-opioid receptor expression in adult primary sensory neurons. *J Neurochem* 109: 867–878, 2009.
984. Yeomans DC, Klukinov M. A rodent model of trigeminal neuralgia. *Methods Mol Biol* 851: 121–131, 2012.
985. Yeon KY, Sim MY, Choi SY, Lee SJ, Park K, Kim JS, Lee JH, Lee KM, Oh SB. Molecular mechanisms underlying calcium current modulation by nociceptin. *Neuroreport* 15: 2205–2209, 2004.
986. Yermolaieva O, Leonard AS, Schnitzler MK, Abboud FM, Welsh MJ. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6752–6757, 2004.
987. Yokoyama K, Kurihara T, Makita K, Tanabe T. Plastic change of N-type Ca channel expression after preconditioning is responsible for prostaglandin E₂-induced long-lasting allodynia. *Anesthesiology* 99: 1364–1370, 2003.
988. Yoshimura M, Jessell T. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. *J Physiol* 430: 315–335, 1990.
989. You H, Altier C, Zamponi GW. CCR2 receptor ligands inhibit Cav3.2 T-type calcium channels. *Mol Pharmacol* 77: 211–217, 2010.
990. You H, Gadotti VM, Petrov RR, Zamponi GW, Diaz P. Functional characterization and analgesic effects of mixed cannabinoid receptor/T-type channel ligands. *Mol Pain* 7: 89, 2011.
991. Yu S, Gao G, Peterson BZ, Ouyang A. TRPA1 in mast cell activation-induced long-lasting mechanical hypersensitivity of vagal afferent C-fibers in guinea pig esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 297: G34–G42, 2009.
992. Yu XM, Askalan R, Keil GJ 2nd, Salter MW. NMDA channel regulation by channel-associated protein tyrosine kinase Src. *Science* 275: 674–678, 1997.
993. Yu Y, Chen Z, Li WG, Cao H, Feng EG, Yu F, Liu H, Jiang H, Xu TL. A nonproton ligand sensor in the acid-sensing ion channel. *Neuron* 68: 61–72, 2010.
994. Yu Y, Li WG, Chen Z, Cao H, Yang H, Jiang H, Xu TL. Atomic level characterization of the nonproton ligand-sensing domain of ASIC3 channels. *J Biol Chem* 286: 24996–25006, 2011.
997. Yung KK. Localization of glutamate receptors in dorsal horn of rat spinal cord. *Neuroreport* 9: 1639–1644, 1998.
998. Yusuf SP, Goodman J, Pinnock RD, Dixon AK, Lee K. Expression of voltage-gated calcium channel subunits in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 311: 137–141, 2001.
999. Zaman T, Lee K, Park C, Paydar A, Choi JH, Cheong E, Lee CJ, Shin HS. Cav2.3 channels are critical for oscillatory burst discharges in the reticular thalamus and absence epilepsy. *Neuron* 70: 95–108, 2011.
1000. Zamponi GW. Regulation of presynaptic calcium channels by synaptic proteins. *J Pharmacol Sci* 92: 79–83, 2003.
1001. Zamponi GW, Bourinet E, Nelson D, Nargeot J, Snutch TP. Crosstalk between G proteins and protein kinase C mediated by the calcium channel α 1 subunit. *Nature* 385: 442–446, 1997.
1002. Zamponi GW, Currie KP. Regulation of Ca(V)2 calcium channels by G protein coupled receptors. *Biochim Biophys Acta* 1828: 1629–1643, 2013.
1003. Zamponi GW, Feng ZP, Zhang L, Pajouhesh H, Ding Y, Belardetti F, Pajouhesh H, Dolphin D, Mitscher LA, Snutch TP. Scaffold-based design and synthesis of potent N-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett* 19: 6467–6472, 2009.
1004. Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflügers Arch* 460: 395–403, 2010.
1005. Zamponi GW, Snutch TP. Decay of prepulse facilitation of N type calcium channels during G protein inhibition is consistent with binding of a single G β subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4035–4039, 1998.
1006. Zamponi GW, Soong TW, Bourinet E, Snutch TP. Beta subunit coexpression and the α 1 subunit domain I-II linker affect piperidine block of neuronal calcium channels. *J Neurosci* 16: 2430–2443, 1996.
1007. Zare L, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M, Rasoulzadeh B, Sheibani V, Sahraei H, Kaeidi A. Oleuropein, chief constituent of olive leaf extract, prevents the development of morphine antinociceptive tolerance through inhibition of morphine-induced L-type calcium channel overexpression. *Phytother Res* 26: 1731–1737, 2012.
1008. Zeng J, Thomson LM, Aicher SA, Terman GW. Primary afferent NMDA receptors increase dorsal horn excitation and mediate opiate tolerance in neonatal rats. *J Neurosci* 26: 12033–12042, 2006.
1009. Zha XM, Wemmie JA, Green SH, Welsh MJ. Acid-sensing ion channel 1a is a post-synaptic proton receptor that affects the density of dendritic spines. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 16556–16561, 2006.
1010. Zhang H, Maximov A, Fu Y, Xu F, Tang TS, Tkatch T, Surmeier DJ, Bezprozvanny I. Association of CaV1.3 L-type calcium channels with Shank. *J Neurosci* 25: 1037–1049, 2005.
1011. Zhang RX, Li A, Liu B, Wang L, Ren K, Zhang H, Berman BM, Lao L. IL-1 α alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats. *Pain* 135: 232–239, 2008.
1012. Zhang RX, Liu B, Li A, Wang L, Ren K, Qiao JT, Berman BM, Lao L. Interleukin 1 β facilitates bone cancer pain in rats by enhancing NMDA receptor NR-1 subunit phosphorylation. *Neuroscience* 154: 1533–1538, 2008.
1013. Zhang W, Shi CX, Gu XP, Ma ZL, Zhu W. Ifenprodil induced antinociception and decreased the expression of NR2B subunits in the dorsal horn after chronic dorsal root ganglia compression in rats. *Anesth Analg* 108: 1015–1020, 2009.
1014. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J* 24: 4211–4223, 2005.
1015. Zhang X, Li L, McNaughton PA. Proinflammatory mediators modulate the heat-activated ion channel TRPV1 via the scaffolding protein AKAP79/150. *Neuron* 59: 450–461, 2008.
1018. Zhao X, Yamazaki D, Kakizawa S, Pan Z, Takeshima H, Ma J. Molecular architecture of Ca²⁺ signaling control in muscle and heart cells. *Channels* 5: 391–396, 2011.
1019. Zhao YL, Chen SR, Chen H, Pan HL. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor activity in spinal cords: implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *J Biol Chem* 287: 25073–25085, 2012.
1020. Zhou HY, Chen SR, Byun HS, Chen H, Li L, Han HD, Lopez-Berestein G, Sood AK, Pan HL. N-methyl-D-aspartate receptor- and calpain-mediated proteolytic cleavage of K⁺-Cl⁻ cotransporter-2 impairs spinal chloride homeostasis in neuropathic pain. *J Biol Chem* 287: 33853–33864, 2012.
1021. Zhu W, Galoyan SM, Petruska JC, Oxford GS, Mendell LM. A developmental switch in acute sensitization of small dorsal root ganglion (DRG) neurons to capsaicin or noxious heating by NGF. *J Neurophysiol* 92: 3148–3152, 2004.
1022. Zhu W, Oxford GS. Differential gene expression of neonatal and adult DRG neurons correlates with the differential sensitization of TRPV1 responses to nerve growth factor. *Neurosci Lett* 500: 192–196, 2011.
1023. Zimmermann K, Hein A, Hager U, Kaczmarek JS, Turnquist BP, Clapham DE, Reeh PW. Phenotyping sensory nerve endings in vitro in the mouse. *Nature Protocols* 4: 174–196, 2009.
1024. Zotterman Y. Touch, pain and tickling: an electro-physiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J Physiol* 95: 1–28, 1939.
1025. Zurborg S, Yurgionas B, Jira JA, Caspani O, Heppenstall PA. Direct activation of the ion channel TRPA1 by Ca²⁺. *Nature Neurosci* 10: 277–279, 2007.