

УДК 577.2

Уграицкая Василиса Маратовна  
Студентка 2 курса магистратуры  
“Зоотехния”

ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И.

Скрябина

Храмов Алексей

Парамонович

доцент, к.б.н. ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И.

Скрябина

## РОЛЬ КАНАЛОВ ASIC В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

**Аннотация:** В статье рассмотрена роль ASIC каналов в основных процессах, происходящих в организме. ASIC каналы принимают участие в синаптической передаче сигнала. Также они принимают участие в нейропластичности и памяти. Были найдены подтверждения участия кислоточувствительных каналов в развитии тревожных состояний, а также в обучение и механорецепции.

**Ключевые слова:** ASIC-каналы, механорецепция, обучение, синапс, рН, ЦНС.

**Authors:**

**Hramov Alexey Paramonovich**

**Russia, Moscow Associate**

**Professor, Candidate of Biological Sciences,**

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education**

**Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA**

**by K.I. Skryabin**

**Vasilisa Maratovna Ugraitskaya**

**2nd year student of the Master's degree in "Animal Science"**

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education**

**Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA**

**by K.I. Skryabin**

**Abstract:** The article considers the role of ASIC channels in the main processes occurring in the body. ASIC channels are involved in synaptic signal transmission. They also take part in neuroplasticity and memory. Evidence has been found of the involvement of acid-sensitive channels in the development of anxiety states, as well as in learning and mechanoreception.

**Keywords:** ASIC channels, mechanoreception, learning, synapse, pH, CNS.

## **Участие в синаптической передаче сигнала. ASIC каналы в мозге**

ASIC каналы в большом количестве обнаруживаются на постсинаптической мембране и телах нейронов в ЦНС, где, согласно многим исследованиям, принимают участие в передаче нервного импульса [12]. Чаще всего в ЦНС, в местах наибольшего скопления нейронов, присутствует ASIC1a субъединица. Именно она в составе гетеромеров и в виде гомомера в основном принимает участие в появлении протон-вызванных токов. [11;15].

В зависимости от отдела мозга различается уровень экспрессии ASIC каналов. Наибольшее количество ASIC1a субъединиц обнаружено в амигдале, центральном сером веществе спинного мозга, 3ем слое соматосенсорной коры, стриатуме и поясной извилине.[2,11,3].

На данный момент считается, что большинство трансмембранных токов ЦНС носят смешанный характер. В основные составляющие смешанного тока принято включать: ток через гомомерные ASIC1a и гетеромерные ASIC1a/2a, ASIC1a/2b каналы [8,9].

В различных структурах мозга также различается соотношение тех или иных токов.

В качестве примера можно привести клетки Пуркинье мозжечка, где выделили ASIC1a гомомерный и ASIC1a/2b гетеромерные компоненты [1]; в корзинчатых клетках гиппокампа в основном экспрессируется ASIC1a гомомерные каналы; средние шипиковые нейроны стриатума в основном демонстрируют ASIC1a вызванный компонент; все остальные нейроны экспрессируют ASIC1a и ASIC2 субъединицы [13].

В периферической нервной системе также представлены ASIC1, 2, 3 каналы в большом количестве в основном на аксонах и телах нейронов. В

мозге же для этих каналов характерна скорее соматодендритная локализация.

ASIC1a каналы участвуют в проведении внутрь клетки  $Ca^{2+}$ , который, исходя из некоторых исследований, принимает непосредственное участие в нормальном развитии межнейронных каналов. Это было продемонстрировано за счёт направленного отключения гена *acsn2* в гиппокампе мыши, после чего наблюдалось снижение плотности дендритных шипиков. [17]

Прежде не удавалось зафиксировать токи, вызванные протонами, до выхода статьи, где доказывалось, что протон отвечает всем критериям нейромедиатора.[6]

Сами же критерии для причисления вещества к медиаторам были опубликованы в 2001 году [10].

- 1) протоны присутствуют внутри синаптических везикул и в пресинаптическом окончании.
- 2) протоны выделяются из клетки во время её стимуляции
- 3) для протонов характерен их специфический рецептор, а именно, ASIC, который принимает участие в создании возбуждающих постсинаптических токов.
- 4) эндогенное введение протонов соответствует тому же эффекту, что и эндогенное действие протонов.
- 5) как и у прочих медиаторов, у протонов есть метод понижения их концентрации в синаптической щели (по аналогии с обратным захватом нейромедиаторов). Во время передачи нервного сигнала внутри синаптической щели на некоторое время понижается рН, которое затем постепенно приходит в норму. Подобной эффект достигается с помощью некоторых механизмов: диффузия протонов, буферизация рН, активность мембранных ионных обменников.

б) в случае блокировки специфических рецепторов (ASIC каналы) к медиатору (протонам), действие медиатора прекращается.

Таким образом, протон может быть отнесён к медиаторам, однако, с поправкой на то, что его выделение опосредовано выделением какого-либо другого медиатора.

### **Участие ASIC каналов в нейропластичности**

В исследовании, проведённом в 2006 году была продемонстрирована способность каналов после оверэкспрессии субъединицы ASIC1a в гиппокампальных срезах мыши приводить к увеличению плотности дендритных шипиков на 20% [17]. В свою очередь при выключении гена, ответственного за экспрессию этой субъединицы, наблюдался противоположный эффект со снижением плотности шипиков более чем на 30%. В исследовании [8]

гиппокампальные культуры выдерживали в растворе с pH 6.0 и обнаружили, что после таких манипуляций в количество шипиков и их длина снижались. В том случае, если срез находились в кислом растворе 60 и 90 минут, плотность шипиков снижалась на 21% и 31% соответственно. При этом, когда ген ASIC1a выключали, нейроны не страдали потерей синаптических контактов, вызванной ацидозом. Исходя из этих двух исследований можно сделать вывод, что ASIC-каналы способны принимать участие в перестройке синапсов.

### **Участие ASICs в обучении, памяти и тревожных состояниях**

Важной частью жизни любого животного является способность оценивать происходящее по степени опасности для жизни, обучаться на сделанных ошибках и запоминать необходимые алгоритмы и важные единицы

информации для существования. Одной из основных составляющих мозга, принимающей участие в ощущении тревоги является амигдала или, так называемое, миндалевидное тело, где были обнаружены ASIC1a каналы. В исследовании [3] учёные заметили значительное снижение частоты возникновения тревожного поведения у мышей, нокаутных по гену ASIC1a в тесте “открытое поле”, а также в ответ на такие раздражающие факторы, как резкий звук или запах хищного животного. Внутрицеребральное введение специфического ингибитора ASIC1a каналов также приводило к снижению тревожного поведения. В другом исследовании пошли от обратного и усилили экспрессию этих каналов, что привело к усилению чувства тревоги [11], при этом, усиление экспрессии этих каналов не влияло на возникновение необоснованной тревоги [3].

ASIC-каналы также принимают участие в развитии CO<sub>2</sub>-тревоги, которая развивается в ответ на повышение концентрации углекислого газа в крови. В случае, если человеку с тревожным расстройством дают вдыхать углекислый газ, у человека развиваются панические атаки [18]. Повышение процента содержания CO<sub>2</sub> в воздухе приводило к снижению значения pH в мозге, что приводило к возникновению тревожного поведения. Проявление тревожного поведения значительно ослаблялось при введении буферного раствора, который поддерживал нормальный pH в области амигдалы, но если происходило снижение pH в данной области, воспроизводился эффект от CO<sub>2</sub>.

Выводом может служить суждение о том, что одним из молекулярных механизмов появления страха и тревоги служит работа ASIC-каналов в ответ на понижение pH в связи с повышением концентрации CO<sub>2</sub> в крови.[18]

ASIC-каналы широко встречаются в сером веществе мозга, а также там, где имеется высокая плотность синаптических контактов. Участие каналов в процессах обучения демонстрируется в эксперименте 2002 года [1], в котором у мышей отключали ASIC1a ген, который активно экспрессируется в молекулярном слое мозжечка [11] там, где расположены клетки Пуркинье. Мыши, нокаутные по гену ASIC1a гораздо хуже избегали перiorбитальный шок, который следовал за звуковым сигналом. Мыши дикого типа успевали моргнуть перед тем, как начнётся раздражающее воздействие, а нокаутные мыши, напротив, обучались избеганию в два раза хуже, несмотря на то, что у них не наблюдалось ухудшения слуха, чувствительности или мигательного рефлекса [11].

У линий мышей с удалённым геном ASIC1a наблюдалось также ухудшение запоминания выученных навыков. В эксперименте с водным лабиринтом Морриса со спрятанной платформой и контрольная и экспериментальная группы мышей демонстрировали примерно схожие возможности к обучению, но мыши с удалённым геном ASIC1a забывали выученный навык гораздо быстрее, чем мыши дикого типа.

### **Роль каналов ASIC в механорецепции**

ASIC-каналы участвуют в сенсорной деятельности живых организмов. Их способность запускать ионный ток в ответ на изменение уровня pH в организме даёт им возможность участвовать в механорецепции. Наиболее важную роль в сенсорной деятельности млекопитающих играют ASIC3 каналы, которые были найдены в таких важнейших механосенсорных структурах, располагающихся в коже, как тельца Мейснера или нервные окончания Меркеля, а также в нервных окончаниях, которые находятся вокруг волосяной луковицы. Помимо чувствительности кожи, ASIC3 каналы также присутствуют в отделах желудочно-кишечного тракта, где выполняют механочувствительную функцию [14]. На данный момент ясно,

что ASIC-рецепторы принимают непосредственное участие в сенсорных комплексах, но то, что ещё не показана активация ASIC-каналов в ответ на механическое раздражение, оставляет открытым вопрос об их прямом участии в механочувствительности.

Некоторые исследования продемонстрировали участие ASIC3 каналов в восприятии слуха и даже зрительных раздражителей. Эти каналы располагаются в клетках спирального ганглия, а также в Кортиевом органе, которые располагаются во внутреннем ухе. У мышей дефицитных по ASIC3 каналам наблюдалась потеря слуха в начале жизни, однако, спустя два месяца слух восстанавливался. В связи с тем, что в передаче сигнала нейронам в сетчатке глаза важную роль играет pH внеклеточной среды, при инактивации ASIC3 каналов наблюдалось ухудшение зрения с характеристиками, схожими с глаукомой и хронической ишемией, что было связано с нарушением во внутреннем сегменте палочек. [5]

Не случайно в настоящее время так активно ведутся исследования ASIC-каналов в направлении создания новых анальгетиков. Периферические ASIC3 каналы принимают непосредственное участие в восприятии боли, а также в воспалительных процессах. [16].



## ИСТОЧНИКИ:

1. Allen, N.J., Attwell, D. (2002) Modulation of ASIC channels in rat cerebellar Purkinje neurons by ischaemia-related signals, *J. Physiol.*, 543, 521–529.
2. Alvarez de la Rosa D., Krueger S.R., Kolar A., Shao D., Fitzsimonds R.M., Canessa C.M. Distribution, subcellular localization and ontogeny of ASIC1 in the mammalian central nervous system / *J. Physiol.* 2003. V. 546. № 1. P. 77 – 87
3. Coryell M.W., Ziemann A.E., Westmoreland P.J., Haenfler J.M., Kurjakovic Z., Zha X. ming, Price M., Schnizler M.K., Wemmie J.A. Targeting ASIC1a Reduces Innate Fear and Alters Neuronal Activity in the Fear Circuit / *Biol. Psychiatry.* 2007. V. 62. № 10. P. 1140 – 1148
4. Coryell, M.W., Wunsch, A.M., Haenfler, J.M., Allen, J.E., McBride, J.L., Davidson, B.L., Wemmie, J.A. (2008) Restoring Acid-sensing ion channel-1a in the amygdala of knockout mice rescues fear memory but not unconditioned fear responses, *J. Neuro sci.*, 28, 13738–13741.
5. Deval E., Gasull X., Noël J., Salinas M., Baron A., Diochot S., Lingueglia E. Acidsensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain / *Pharmacol. Ther.* 2010. V. 128. № 3. P. 549 – 558
6. Dua, Y., Vohora, D. (2006) Anticonvulsant effect of amiloride in pentetrazoleinduced status epilepticus in mice, *Pharmacol. Rep.*, 58, 242–245.
7. Jiang, Q., Li, M.-H., Papiasian, C.J., Branigan, D., Xiong, Z.-G., Wang, J.Q., Chu, X.-P. (2009) Characterization of acid-sensing ion channels in medium spiny neurons of mouse striatum, *Neuroscience*, 162, 55–66.
8. Jing, L., Chu, X.-P., Jiang, Y.-Q., Collier, D.M., Wang, B., Jiang, Q., Snyder, P.M., Zha, X.-M. (2012) N-glycosylation of acid-sensing ion channel 1a regulates its trafficking and acidosis-induced spine remodeling, *J. Neurosci.*, 32, 4080–409
9. Sherwood T.W., Lee K.G., Gormley M.G., Askwith C.C. Heteromeric ASIC channels composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death / *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 26. P. 9723 – 9734
10. Synapses, eds Cowan WM, Südhoff TC, Stevens CF, Davies K (Johns Hopkins University Press, Baltimore), pp 1–87.
11. Wemmie J. a, Askwith C.C., Lamani E., Cassell M.D., Freeman J.H., Welsh M.J. Acidsensing ion channel 1 is localized in brain regions with high synaptic density and contributes to fear conditioning/ *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 13. P. 5496 – 5502
12. Wemmie, J.A., Chen, J., Askwith, C.C., Hruska-Hageman, A.M., Price, M.P., Nolan, B.C., Yoder, P.G., Lamani, E., Hoshi, T., Freeman, J.H., et al. (2002) The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory, *Neuron*, 34, 463–477.
13. Weng J.Y., Lin Y.C., Lien C.C. Cell type-specific expression of acid-sensing ion channels in hippocampal interneurons / *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 19. P. 6548–6558
14. Wetzl, C., Hu, J., Riethmacher, D., Benckendorff, A., Harder, L., Eilers, A., Moshourab, R., Kozlenkov, A., Labuz, D., Caspani, O., et al. (2007) A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse, *Nature*, 445, 206–209.
15. Xiong, Z.-G., Zhu, X.-M., Chu, X.-P., Minami, M., Hey, J., Wei, W.-L., MacDonald, J.F., Wemmie, J.A., Price, M.P., Welsh, M.J., et al. (2004) Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels, *Cell*, 118, 687–698.
16. Yen Y.T., Tu P.H., Chen C.J., Lin Y.W., Hsieh S.T., Chen C.C. Role of acid-sensing ion channel 3 in sub-acute-phase inflammation / *Mol. Pain.* 2009. V. 5. № 1. P. 1 – 16 187. Yu Y., Chen Z., Li W., Cao H., Feng E., Yu F., Liu H., Jiang H., Xu T. A nonproton ligand sensor in the acid-sensing ion channel / *Neuron.* 2010. V. 68. P. 61–72
17. Zha X.M., Wemmie J.A., Welsh M.J. ASIC1a is a postsynaptic proton receptor that influences the density of dendritic spines/ *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. V. 103. № 44. P. 16556 – 16561
18. Ziemann A.E., Allen J.E., Dahdaleh N.S., Drebot I.I., Coryell M.W., Wunsch A.M., Lynch C.M., Faraci F.M., Howard M. a, Welsh M.J., Wemmie J. a. The amygdala is a chemosensor that detects carbon dioxide and acidosis to elicit fear behavior / *Cell.* Elsevier Ltd. 2009. V. 139. № 5. P. 1012 – 1021