

УДК 577.25

Храмов Алексей

Парамонович

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

Скрябина

Уграицкая Василиса Маратовна

Студентка 2 курса магистратуры

“Зоотехния”

ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И.

Скрябина

РОЛЬ КАНАЛОВ ASIC В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ.

Аннотация: В этой статье приведены обзорные сведения о роли ASIC каналов в физиологических процессах таких как страх, нейропластичности, обучении, памяти и целостности сетчатки.

Ключевые слова: ASIC-каналы, память, нейропластичность, страх.

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: This article provides an overview of the role of ASIC channels in physiological processes such as fear, neuroplasticity, learning, memory, and retinal integrity.

Keywords: ASIC channels, memory, neuroplasticity, fear.

Роль каналов ASIC в физиологических процессах

ASIC каналы широко представлены в ЦНС и ПНС. Там они участвуют в проведении Na^+ и Ca^{2+} в нейроны в ответ на закисление внеклеточной среды. Решающее значение в работе нейронов имеет поддержание стабильной концентрации протонов снаружи и внутри нейронов.

В норме в головном мозге поддерживается pH на уровне 7,3 во внеклеточной среде, а значение внутриклеточного pH соответствует примерно 7,0. [1;2;11]

При патологических состояниях, таких как ишемия головного мозга, эпилептический припадок или черепно-мозговая травма, в нервной ткани может развиваться ацидоз, то есть общее закисление среды так как копятся протоны. [5;9;12;15;14;17;13]

Участие ASIC1a в синаптической пластичности, обучении и памяти

В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что каналы ASIC присутствуют в синаптических сайтах и способствуют синаптической передаче. Было показано, что ASIC каналы могут взаимодействовать с белком постсинаптической плотности 95 (PSD-95), а также с белком, который взаимодействует с C-киназой. [19;20;8]

Высокочастотная стимуляция (HFS) приводит к усилению возбуждающих постсинаптических потенциалов (EPSP) в срезах гиппокампа мышей дикого типа.

Но потенцирование EPSP быстро способно снижаться до исходного уровня в гиппокампах мышей, которые были лишены ASIC1a каналов.

Позже была выдвинуто предположение, что ASICa каналы способны влиять на NMDA-рецепторы. Это предположили из-за того, что у мышей, нокаутированных по ASIC1a антагонист рецептора NMDA D-2-амино-5-фосфоновальдегид (D-APV) не ингибировал суммирование EPSP в срезах гиппокампа. [19]

При ухудшении функционирования ASIC-каналов начинается снижение обучаемости и памяти, которые связаны с развитием болезни Альцгеймера. [10]

Важнейшим фактором патологии болезни Альцгеймера является бета-пептид амилоид. Наномолярные концентрации этого пептида подавляют активность активируемых кислотой токов в нейронах мозга мыши и в клетках СНО, которые и экспрессируют ASIC1a каналы.

Бета-амилоидный пептид не только уменьшает амплитуду токов, но также и замедляет активацию каналов.

Есть предположение, что изменение активности ASIC1a каналов позволит вмешаться в течение болезни Альцгеймера.

Роль каналов ASIC в чувстве страха.

Было замечено, что огромное количество ASIC1a каналов располагается в участках мозга, которые замешаны в чувстве страха. Например, их обнаружили в большом количестве в амигдале.

Мыши, у которых отсутствовал ASIC1a канал гораздо медленнее и слабее формировался страх к какому-либо контексту или к раздражителю. [18]

На мышах также было продемонстрировано снижение необоснованного страха во время акустического испуга в открытом поле и при наличии запаховых молекул, сигнализирующих о наличии хищника. [4]

При этом, если у организма экспрессировалось большое количество ASIC канала, у них усиливался страх. [5]

Активность ASIC1a каналов способствует поведению, которое вызывается повышением концентрации в крови испытуемого CO₂. Это поведение является страхом.[20]

Поведение обусловленное страхом развивается у мышей при вдыхании CO₂ и падении pH мозга. При этом, если подавить активность ASIC1a канала или полностью лишить их организм, поведение, обусловленное страхом, снижается. Микроинъекции прямо в амигдалу, приводят к поведению как при вдыхании CO₂.

Всё вышеперечисленное свидетельствует об участии ASIC каналов в поведении, вызванном страхом, и о том, что амигдала обладает хемочувствительностью.

Роль каналов ASIC в поддержании целостности сетчатки.

В одном исследовании было показано влияние ASIC2 на защиту сетчатки от дегенерации, которую вызывает свет.

Оказалось, что каналы ASIC2a и ASIC1b экспрессируются на фоторецепторах сетчатки и на самих нейронах сетчатки мыши. Подавление работы ASIC2 у мышей привело к усилению визуальной трансдукции. Это удалось продемонстрировать за счёт электроретинограммы, где было замечено увеличение стержня a- и b- волн.

Мыши, у которых отсутствует ASIC2, больше подвержены дегенерации сетчатки, вызванной светом. Исходя из этого было сделано предположение, что канал ASIC2 является отрицательным модулятором фототрансдукции стержня и, следовательно, ASIC2 каналы позволяют поддерживать сетчатку в целостности.[7]

Нокаун ASIC1a антисмысловыми олигонуклеотидами и блокада ASIC1a специфическим ингибитором PcTx1 уменьшали фотопические а- и b-волны и колебательные потенциалы. Это открытие позволяет предположить, что ASIC1a участвует в нормальной активности сетчатки.

От 2 до 3 месяцев у мышей с нокаутом наблюдалось умеренное увеличение амплитуды а-волны скотопической электроретинограммы и сопутствующее увеличение амплитуды b-волны без изменения структуры сетчатки.

У 8-месячных мышей наблюдалось значительное уменьшение скотопических а- и b-волн соответственно, а также уменьшение амплитуд колебательного потенциала, связанное с полной дезорганизацией сетчатки и дегенерацией внутренних сегментов стержня. В возрасте 8 и 12 месяцев, GFAP и Окрашивание TUNEL выявило повышенную регуляцию GFAP экспрессия в клетках Мюллера и наличие апоптотических клеток во внутренней и внешней сетчатке [7]. Таким образом, ASIC3 также, по-видимому, необходим для поддержания целостности сетчатки.

ИСТОЧНИКИ:

1. Back T, Hoehn M, Mies G, et al. Penumbra tissue alkalosis in focal cerebral ischemia: relationship to energy metabolism, blood flow, and steady potential. *Ann Neurol* 2000; 47: 485-92
2. Chesler M. The regulation and modulation of pH in the nervous system. *Prog Neurobiol* 1990; 34: 401-27.
3. Coryell MW, Wunsch AM, Haenfler JM, et al. Restoring Acid-sensing ion channel-1a in the amygdala of knock-out mice rescues fear memory but not unconditioned fear responses. *J Neurosci* 2008; 28: 13738-41.
4. Coryell MW, Ziemann AE, Westmoreland PJ, et al. Targeting ASIC1a Reduces Innate Fear and Alters Neuronal
5. Crowell JW, Kaufmann BN. Changes in tissue pH after circulatory arrest. *Am J Physiol* 1961; 200: 743-5.
6. Ettaiche M, Deval E, Pagnotta S, Lazdunski M, Lingueglia E. Acid-sensing ion channel 3 in retinal function and survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2417-26.
7. Ettaiche M, Guy N, Hofman P, Lazdunski M, Waldmann R. Acid-sensing ion channel 2 is important for retinal function and protects against light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 2004; 24: 1005-12
8. 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* 2002; 361: 443-50.
9. Ljunggren B, Norberg K, Siesjo BK. Influence of tissue acidosis upon restitution of brain energy metabolism following total ischemia. *Brain Res* 1974; 77: 173-86.
10. Maysami S, Branigan D, Simon RP, Xiong ZG. Amyloid beta peptide modulates the activity of acid-sensing ion channels in neurons. *Society for Neuroscience Annual Meeting* 237.8. 2009.
11. Nedergaard M, Kraig RP, Tanabe J, Pulsinelli WA. Dynamics of interstitial and intracellular pH in evolving brain infarct. *Am J Physiol* 1991; 260: R581-8.
12. Rehncrona S. Brain acidosis. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 770-6.
13. Revici E, Stoopen E, Frenk E, Ravich RA. The painful focus. II. The relation of pain to local physico-chemical changes. *Bull Inst Appl Biol* 1949; 1: 21.
14. Siesjo BK, Katsura K, Kristian T. Acidosis-related damage. *Adv Neurol* 1996; 71: 209-33.
15. Siesjo BK. Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem Pathol* 1988; 9: 31-88.
16. Sutherland SP, Cook SP, McCleskey EW. Chemical mediators of pain due to tissue damage and ischemia. *Prog Brain Res* 2000; 129: 21-38
17. Tombaugh GC, Sapolsky RM. Evolving concepts about the role of acidosis in ischemic neuropathology. *J Neurochem* 1993; 61: 793- 803.
18. 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* 2003; 23: 5496-502.
19. Wemmie JA, Chen J, Askwith CC, et al. The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron* 2002; 34: 463-77.
20. Zha XM, Costa V, Harding AM, Reznikov L, Benson CJ, Welsh MJ. ASIC2 subunits target acid-sensing ion channels to the synapse via an association with PSD-95. *J Neurosci* 2009; 29: 8438-46.