

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 ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ОРГАНИЗМА

Аннотация: В статье рассмотрена роль ASIC каналов в развитии различных патологических состояний. Продемонстрирована их роль в аксональной дегенерации и в таких серьёзных заболеваниях как ишемия головного мозга и болезнь Паркинсона. Также показана роль ASIC каналов в эпилептических припадках.

Ключевые слова: ASIC-каналы, ишемия, патология, эпилепсия, болезнь Паркинсона.

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 development of various pathological conditions. Their role in axonal degeneration and in such serious diseases as cerebral ischemia and Parkinson's disease has been demonstrated. The role of ASIC channels in epileptic seizures is also shown.

Keywords: ASIC channels, ischemia, pathology, epilepsy, Parkinson's disease.

Участие ASIC каналов в нарушении аксональной дегенерации

Множество заболеваний, влияющих на работу цнс, вызывают изменение рН во внеклеточной среде. Сильное закисление приводит к аксональной дегенерации. ASIC-каналы вносят значительный вклад в восприятие повреждающих стимулов.

При удалении гена ASIC или блокировании каналов дегенеративные процессы в нервной ткани тормозились, из чего был сделан вывод, что блокада ASIC-каналов является нейропротекторным действием.(24) Когда больной мыши вводили вещество под названием амилорид, которое способно блокировать работу ASIC1a канала, у такой мыши миелин и в целом нейроны были в меньшей степени подвержены повреждениям в моделях острой боли.[4] . В настоящее время развивается направление по использованию ингибиторов ASIC1a для нейро- и миелопротекции при рассеянном склерозе.

Участие ASIC каналов в ишемии головного мозга

При разговоре о болезнях, приводящих к понижению рН или развивающихся на его фоне, наиболее ярким примером будет служить ишемия головного мозга, при которой происходит значительное снижение рН до 6.0. [9]. Молочная кислота, которая в большом количестве накапливается в мозге в связи с активными процессами анаэробного дыхания на фоне ухудшения поступления кислорода к клеткам мозга приводит к развитию ацидоза. Ацидоз приводит к запуску Ca^{2+} - опосредованных механизмов развития апоптоза, в которых Ca^{2+} , аккумулируясь внутри клеток запускает череду цитотоксических каскадов [10]. В конце второго тысячелетия основную роль в нейротоксических

процессах, вызванных ишемией учёные отводили глутаматным Ca^{2+} - проницаемым рецепторам. Учёные рассчитывали снизить нейротоксический эффект за счёт блокады этих рецепторов, однако результат не подтвердил их ожиданий [11]. На данный момент отдельную роль в развитии нейротоксического эффекта вследствие ацидоза на фоне ишемии отводят Ca^{2+} -протон-активируемым ионным каналам. При попытке проверить роль ASIC-каналов в развитии нейротоксического эффекта учёные исследовали человеческие и мышинные культуры кортикальных нейронов, инкубируя их в кислом растворе. Это приводило к активации ASICs и запуску глутамат-независимой гибели нервных клеток. Такого рода гибель удавалось блокировать за счёт блокаторов ASIC-каналов, таких как амилоид и псалмотоксин-1 (PsTX1). Такого рода гибель нейронов, вызванная ацидозом, не была характерна для ASIC1a-нокаутных культур [10, 5].

Не только ASIC1a гомомерные каналы имеют возможность пропускать Ca^{2+} , такой же способностью обладают и ASIC1a/2b гетеромеры [6]. Оба типа протон-активируемых каналов могут рассматриваться как потенциальный объект для разработки фармакологических мишеней в борьбе с последствиями инсульта и ишемии.

Участие ASIC каналов в болезни Паркинсона

Также нейропротекторное действие блокаторов ASIC1a рецепторов удалось обнаружить при изучении болезни Паркинсона. При этой болезни у человека нарушается работа дофаминэргических нейронов в substantia nigra [2]. Существуют исследования, подтверждающие, что эти нейроны экспрессируют ASIC1a каналы [7]. При инактивации этих каналов за счёт амилорида или псалмотоксина 1 у мышей, страдающих болезнью Паркинсона, наблюдалось нейропротекторное действие в области substantia nigra [1].

Участие ASIC каналов в эпилептических припадках

При эпилептическом припадке в мозге наблюдается снижение рН, из чего был сделан вывод, что в подобного рода процессах организма задействованы ASIC1 каналы. При ингибировании этих каналов у биологических объектов с эпилепсией снижалась сила и частота возникновения ПД и длительность деполяризации мембраны, что очень важно при лечении эпилепсии [3]. Но ингибирование различных ASIC-каналов в различных частях организма может привести к противоположным эффектам в борьбе с эпилепсией. Так, в ряде исследований, проведённых на ГАМК-эргических интернейронах демонстрировался ингибирующий эффект, оказываемый ASIC1a на развитие припадка [12]. Из этого можно сделать вывод, что роль ASIC-каналов в механизмах развития и подавления эпилептических припадков неоднозначна и зависит от множества факторов. Исследования в этой области продолжаются [8].

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. Dauer, W., Przedborski, S. (2003) Parkinson's disease: mechanisms and models, *Neuron*, 39, 889–909.
3. Dua, Y., Vohora, D. (2006) Anticonvulsant effect of amiloride in pentetrazole-induced status epilepticus in mice, *Pharmacol. Rep.*, 58, 242–245.
4. Friese, M.A., Craner, M.J., Etzen-sper ger, R., Vergo, S., Wemmie, J.A., Welsh, M.J., Vincent, A., Fugger, L. (2007) Acid-sensing ion channel-1 contributes to axonal degeneration in autoimmune inflammation of the central nervous system, *Nat. Med.*, 13, 1483–1489.
5. Li, T., Yang, Y., Canessa, C.M. (2011) Outlines of the pore in open and closed conformations describe the gating mechanism of ASIC1, *Nat. Commun.*, 2, 399.
6. 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
7. Wemmie, J.A., Askwith, C.C., La-mani, E., Cassell, M.D., Freeman, J.H., Welsh, M.J. (2003) Acid-sensing ion channel 1 is localized in brain regions with high synaptic density and contributes to fear conditioning, *J. Neurosci.*, 23, 5496–5502.
8. 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
9. Xiong Z.-G., Chu X.-P., Simon R.P. Acid sensing ion channels--novel therapeutic targets for ischemic brain injury / *Front. Biosci.* 2007. V. 12. P. 1376 – 1386
10. 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.
11. 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
12. Ziemann, A.E., Schnizler, M.K., Al-bert, G.W., Severson, M.A., Howard, M.A., Welsh, M.J., Wemmie, J.A. (2008) Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a, *Nat. Neurosci.*, 11, 816–822.