

УДК 577.2

Уграицкая Василиса Маратовна

Студентка 2 курса магистратуры

“Зоотехния”

ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И.

Скрябина

Россия Москва

Храмов Алексей

Парамонович

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

Скрябина

РОЛЬ КАНАЛОВ ASIC В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Аннотация: В статье рассмотрена роль ASIC каналов в одном из наиболее важных чувств организмов. Показано как ASIC каналы участвуют в болевых состояниях, на чём основывается их вклад в болевые ощущения. Также приведена информация об актуальности изучения кислото-чувствительных ионных каналов на данный момент.

Ключевые слова: ASIC-каналы, боль, обезболивающие, патология, биомишени.

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 one of the most important senses of organisms. It is shown how ASIC channels are involved in pain states, on which their contribution to pain is based. Information is also provided on the relevance of studying acid-sensitive ion channels at the moment.

Keywords: ASIC channels, pain, painkillers, pathology, biomimicry.

Актуальность изучения ASIC каналов

Протон-активируемые каналы ASIC (Acid-Sensing Ion Channels) принадлежат к числу фармакологически-значимых нейрорецепторов, нарушение функционирования которых связано с развитием тяжелых патологических состояний, таких как ишемический инсульт, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, мигрень, глиобластома, эпилепсия, различные болевые состояния и др.

Проблема недостаточного знания и понимания работы рецепторов ASIC значительно сужает их терапевтический потенциал в качестве «биомишени» и связана как с весьма ограниченным числом специфичных лигандов, так и с недостатком знаний о взаимодействии каналов ASICs с лигандами. Не решен вопрос, как фармакологические данные, полученные в моделях грызунов, могут быть переведены в клинический аспект, так как модуляторы ASIC по-разному взаимодействуют с изоформами человека и грызунов. [8]

Изучение свойств химерных каналов, в состав которых входят субъединицы человека и крысы, поможет получить данные о сайтах связывания лигандов. Также химерные конструкции могут стать основой для получения гетеромерных белков, содержащих субъединицы неродственных рецепторов, которые, по-видимому, встречаются в организме. [9]

Боль

ASIC-каналы играют большую роль в восприятии боли. Это объясняется тем фактом, что при большом количестве повреждений, таких как ушибы, порезы, разрывы, воспаления и так далее, в повреждённой ткани наблюдается резкое понижение pH. [2]. В начале нового тысячелетия было

решено проверить предположение о участии ASIC-каналов в восприятии болевых ощущений в периферической нервной системе. Для этого добровольцам вкалывали кислый раствор в кожу, что вызывало боль. [6] При этом при введении следом блокатора ASIC-каналов, а именно, амилорида, блокировалось болевое ощущение. Важным условием эксперимента было соблюдение условия, при котором pH раствора был примерно 6.5, что соответствует диапазону pH₅₀ ASIC1a и ASIC3 каналов [4]. Как показали исследования, ASIC-каналы задействованы в распознавании различных моделей боли, таких как химическая, механическая, тепловая, воспалительная и др.. Учёным удавалось добиться обезболивающего эффекта при введении подопытным грызунам специфического ингибитора ASIC1a – пептида PcTX1, или введении антисмысловых олигонуклеотидов.[5, 3]

Было замечено, что ASIC-каналы участвуют также и в обработке болевых ощущений в головном мозге. При введении под оболочки мозга, то есть интратекально, псалмотоксина-1 наблюдалось снижение восприятия боли, такой как химическая, механическая, термальная, воспалительная и нейропатическая. [5,3].

Было выдвинуто предположение о взаимосвязи опиоидной системы и ASIC-каналами, так как при ингибировании ASIC1a каналов, например специфическим ингибитором PcTX1 наблюдалась активация эндогенного энкефалинового пути, что в дальнейшем приводило к повышению уровня мет-энкефалинов в цереброспинальной жидкости, что, видимо, и приводило к появлению обезболивающего действия. [5]

Исходя из всего вышеперечисленного, можно сделать вывод о том, что ASIC-каналы представляют важную и перспективную мишень для развития препаратов обезболивающего действия. Неспецифический ингибитор ASIC-каналов амилорид в 2012 году показал свою

эффективность в снижении болевых кожных ощущений, а также при мигренях [1].

Источники

1. 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
2. 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
3. Duan, B., Wu, L.-J., Yu, Y.-Q., Ding, Y., Jing, L., Xu, L., Chen, J., Xu, T.-L. (2007) Upregulation of acid-sensing ion channel ASIC1a in spinal dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity, *J. Neurosci.*, 27, 11139–11148.
4. Joeres Niko. Functional and pharmacological characterization of two different ASIC1a/2a heteromers reveals their sensitivity to the spider toxin PcTx1/ N.Joeres, K.Augustinowski, A.Neuhof, M.Assmann, S.Gründer// *Scientific Reports*
5. Mazzuca, M., Heurteaux, C., Alloui, A., Diochot, S., Baron, A., Voilley, N., Blondeau, N., Escoubas, P., Gélot, A., Cupo, A., et al. (2007) A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms, *Nat. Neurosci.*, 10, 943–945.
6. Yermolaieva, O., Leonard, A.S., Schnizler, M.K., Abboud, F.M., Welsh, M.J. (2004) Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 6752–6757.
7. 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
8. 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
9. Ziemann, A.E., Schnizler, M.K., Albert, 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.