

Протончутливі іонні канали: роль у високорівневих мозкових функціях

В. І. Кравченко¹, А. В. Венгреньок², А. О. Чернінський²

¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка;

² Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: andrii.cherninskyi@biph.kiev.ua

Протончутливі іонні канали є іонотропними рецепторами, що генерують катіонний струм у відповідь на порівняно швидке зниження позаклітинного рН. Їх виявлено у мембранах нейронів та гліальних клітин. У периферичній нервовій системі протончутливі канали беруть участь, зокрема, у ноцицепції. Більш важливим є їхнє значення у функціонуванні центральної нервової системи. Показана експресія цих каналів у регіонах головного мозку, що залучені до виконання системних, інтегративних функцій. Наш огляд присвячений ролі протончутливих каналів у здійсненні таких високорівневих процесів обробки інформації як регуляція емоційних станів, затухання страху, просторова пам'ять та різні форми навчання.

Ключові слова: протончутливі іонні канали; анксиолітична дія; просторова пам'ять; асоціативне навчання; страх; залежність.

ВСТУП

Протончутливі іонні канали (ASIC, acid-sensing ion channels) – це іонотропні рецептори, лігандом яких є протони H^+ . Історія їх дослідження почалася у 1980 р., коли вперше були виявлені струми, ініційовані закисленням позаклітинного середовища нейрональної мембрани [1]. Наразі ASIC відносять до надродини епітеліальних натрієвих каналів та дегенеринів (ENaC/DEG) [2]. Функціональний канал утворюється як гомо- або гетеротримерна структура. Нині відомо вісім типів субодиниць ASIC, структура яких кодується п'ятьма генами (ASIC1-5); частина з них є результатом альтернативного сплайсингу. У головному мозку ссавців найбільш поширені варіанти ASIC1a, ASIC2a та ASIC2b [3].

У периферичній нервовій системі ASIC беруть участь у сенсорних процесах, таких як ноцицепція, механо- та хемочутливість [4]. Вони виявлені у більшості регіонів головного мозку ссавців: корі великих півкуль, мозочку, стовбурі, мигдалині, гіпокампі, структурах

© В. І. Кравченко, А. В. Венгреньок, А. О. Чернінський

проміжного мозку, стріатумі, нюховій цибулині та ін. [5]. Протони не працюють як головні синаптичні нейромедіатори, проте активність ASIC може забезпечувати суттєвий компонент постсинаптичних потенціалів (до 10% їхньої амплітуди). Це зумовлено, зокрема, тим, що значна кількість нейромедіаторів є кислотами (глутамат, ГАМК тощо). ASIC беруть участь у процесах синаптичної пластичності – як короткочасної, так і довготривалої [5]. Експресія цих каналів у таких важливих для складної поведінки структурах, як гіпокамп і мигдалина, вказує на залученість у регуляції високорівневих процесів на кшталт навчання, емоційної реактивності тощо.

Методи вивчення ролі ASIC у високорівневих мозкових процесах

Для дослідження ролі ASIC у складній поведінці лабораторних тварин застосовують кілька головних підходів. Передусім, це генетичні маніпуляції для створення тварин з порушеними [6], або надмірно експресованими [7] генами, що кодують субодиниці ASIC,

або такими самими локальними ефектами в певних ділянках мозку [8, 9]. Іншим підходом є гостре фармакологічне пригнічення [10] або активація [11] цих каналів. Для модуляції активності ASIC використовують низку природних або штучних фармакологічних агентів: блокатори (амілорид, А-317567, мамбалгіни, новітня сполука 5b тощо), активатори (іони амонію, GMQ) або ж сполуки із активністю, що залежить від стану каналу (псалмотоксин-1) [12, 13]. Введення таких сполук може бути як системним (внутрішньовенно [14] або внутрішньоочеревинно [15]), так і локальним у певні мозкові структури [11].

Далі ми розглянемо наявні відомості щодо участі мозкових ASIC у організації різних форм поведінки.

Тривожна та подібна до депресії поведінка

Дослідження нового середовища є однією з базових вроджених форм поведінки, характерних для гризунів. Відкрите поле і припіднятий хрестоподібний лабіринт (або його різновид – припіднятий нуль-подібний лабіринт, *elevated zero maze*) належать до двох методик, що найчастіше використовуються в будь-якій батареї поведінкових тестів. Обидві методики дають змогу оцінити як загальний рівень локомоторної активності (сумарну пройдену відстань), так і рівень тривожної поведінки [16]. Відкрите поле являє собою арену порівняно великого розміру із високими стінами, що не дають можливості з неї вистрибнути. При поміщенні тварини в установку у неї виникають дві протилежні мотивації: спрямована на дослідження нової обстановки та уникнення новизни, яка може потенційно бути небезпечною. Що більш тривожною є тварина, то більше переважають ознаки страху, які призводять до зниження дослідницької поведінки. Це виявляється зменшенням швидкості переміщення та переважним перебуванням біля стінок установки, тобто зменшене відвідування центру арени. Припіднятий хрестоподібний лабіринт являє собою два перехрещені рукави, один з яких

закритий стінками. Закритий рукав дає тварині можливість уникати яскравого світла і відкритого простору, тобто проявляти захисну поведінку. Вихід до відкритого рукава є проявом дослідницької поведінки. На відміну від відкритого поля, до описаних вище двох мотивацій долучається страх висоти, долання якого проявляється у загляданні вниз. Маркерами тривожності в інших поведінкових тестах є такі [17]:

- довший час знерухомлення в резервуарі з водою, з якого неможливо втекти, у тесті з вимушеним плаванням,
- довший час знерухомлення після підвішування за хвіст над поверхнею,
- менша латентність переходу в темну зону із освітленого простору.

Дослідниками отримано чимало відомостей щодо впливу модуляції активності ASIC на поведінку у таких тестах (таблиця). Узагальнивши ці дані, можемо зазначити, що генетичні або фармакологічні маніпуляції з мозковими ASIC1/2 (як позитивні, так і негативні) не істотно впливають на базову локомоторну активність у простих тестах на дослідження довкілля.

Певний виняток становить праця Fedoriuk і співавт. [15], в якій показано суттєве зниження сумарного переміщення тварин під впливом системної блокади ASIC1a. Це можна пояснити відносно високою дозою блокатора ASIC1a (10 мкмоль/кг). Дані інших авторів [8, 10, 20] підтверджують ідею про анксиолітичний ефект інактивації ASIC, наявність якого додатково доводять кілька стресіндукуючих тестів [19]. На противагу цьому, Pidoplichko і співавт. [11] виявили, що локальна активація ASIC в базолатеральній мигдалині при введенні амонію призводить до посилення тривожної поведінки у щурів, а фармакологічне пригнічення цих каналів має протилежний ефект. Найбільш вірогідним поясненням такої невідповідності є зміни активності ASIC в інших, окрім мигдалини, ділянках мозку при системному введенні фармакологічних засобів (5b) у [15]. У базово-

Вплив активації або інактивації протончутливих іонних каналів на тривожну поведінку лабораторних тварин

Поведінкові ефекти	Об'єкт та методи дослідження	Джерело
Немає істотної різниці у припіднятому хрестоподібному лабіринті	Миші; ASIC ^{-/-} та надекспресія	Wemmie і співавт., 2003 [6] Wemmie і співавт., 2004 [7]
Немає різниці у пройденій відстані у відкритому полі, збільшення часу перебування у центрі арени	Миші; ASIC1a ^{-/-}	Coryell і співавт., 2007 [10] Harmata 2022 [18]
Зменшений час знерухомлення у тестах вимушеного плавання та утримання за хвіст	Миші; ASIC1a ^{-/-}	Coryell і співавт., 2009 [8]
Зменшений час знерухомлення у тесті вимушеного плавання	Миші; фармакологічне блокування ASIC (псалмотоксин або А-317567 в.м.ш.)	
Відновлення часу знерухомлення у тесті вимушеного плавання	Ре-експресія ASIC1a у базолатеральній мигдалині у мишей з ASIC1a ^{-/-}	
Немає різниці в припіднятому нуль-подібному лабіринті	Миші; фармакологічні блокування (псалмотоксин-1 в.м.ш. та А-317567 в.о.) або активація (амілорид в.о.) ASIC	Dwyer і співавт., 2009 [19]
Немає різниці у відкритому полі та припіднятому хрестоподібному лабіринті Зменшений час знерухомлення у тесті вимушеного плавання	Миші; ASIC1a ^{-/-} , ASIC2 ^{-/-} , ASIC12 ^{-/-}	Price і співавт., 2014 [20]
Немає різниці у пройденій відстані у відкритому полі, зменшення часу перебування у центрі арени	Щури; фармакологічне блокування ASIC (псалмотоксин-1) у базолатеральній мигдалині	Pidoplichko і співавт., 2014 [11]
Немає різниці у пройденій відстані у відкритому полі, збільшення часу перебування у центрі арени	Активація ASIC (іони амонію) у базолатеральній мигдалині	
Немає різниці у пройденій відстані у відкритому полі	Миші; ASIC1a ^{-/-}	Yu і співавт., 2018 [22]
Зменшення пройденієї відстані у відкритому полі, немає різниці в часі перебування у центрі арени	Щури; фармакологічне блокування SIC1a (речовина 5b в.о.)	Fedoriuk і співавт., 2020 [15]

*в.м.ш. – внутрішньомозковошлуночково; в.о. – внутрішньоочеревинно; ASIC^{x-/-} – генетична інактивація відповідних субодниць; напівжирним виділено результати на користь гіпотези про анксиолітичну дію блокування ASIC

латеральній мигдалині ASIC беруть участь у розвитку як збудливих, так і гальмівних постсинаптичних потенціалів з результируючим гальмівним ефектом [11]. Водночас у гіпокампі інактивація ASIC викликає гальмування [21], що проявляється в загальному зниженні рухової активності та відповідному зменшенні пікової частоти гіпокампального θ -ритму у тесті відкрите поле [22].

Поведінка тварин у відкритому полі дозозалежно змінюється під впливом етанолу. Так, за помірних доз (1–1,5 г/кг) він є стимулятором, натомість, у вищих дозах (2–2,5 г/кг) чинить седативний ефект [18]. Тварини з інактивованим ASIC1a демонструють вищий рівень локомоторної активності за помірних доз, крім того, для досягнення седативного ефекту їм потрібні більші дози алкоголю [18]. Показано, що викликані закисленням ASIC-струми в нейронах базолатеральної мигдалини дозозалежно потенціюються дією етанолу [18], відтак, вплив цієї речовини на мозкову активність може бути, принаймні частково, опосередкованим функціонуванням ASIC1a. Стимулюючу дію етанолу можна розглядати як антидепресантну; при цьому блокування ASIC1a її посилює.

Зазначену анксиолітичну дію блокування ASIC намагаються використати з практичною метою: розробляються методи фармакологічної презентації блокатора цих каналів амilorиду назально [23, 24], які потребують подальшого клінічного випробування.

Моторна активність та процедурне навчання

Відомо, що ASIC1a широко експресується в нейронах стріатуму [25], які беруть участь у контролі рухів та процедурному навчанні. Як ми згадували вище, загальна рухова активність у тестах відкрите поле та хрестоподібний припіднятий лабіринт здебільшого не зазнає змін внаслідок модуляції активності ASIC. Перші експерименти показали однакову результативність у прискорюваному ротород-тесті у мишей як контрольних, так і без ASIC1a [26]. Це було підтверджено пізніше

у праці Yu і співавт. [27]. Проте підвищення складності моторного завдання виявляє гіршу успішність у тварин з ASIC1a^{-/-} порівняно з контрольними. Тренування впродовж 3–5 днів покращували координацію рухів мутантних тварин, зменшуючи різницю з контролем. Реекспресія ASIC1a в нейронах дорсального стріатуму знімала такий дефіцит рухового навчання [27]. Гостре пригнічення активності ASIC1a за допомогою ін'єкції псалмотоксину в дорсальний стріатум не вплинуло на результативність у тесті на баланс, але знизило ефективність навчання під час тривалого тренування. Разом ці дані вказують на істотну роль ASIC1a у процедурному навчанні та пам'яті.

Просторова пам'ять та навчання

Ранні роботи Wemmie і співавт. [26] показали різницю в проходженні водного лабіринту Морріса між мишами з ASIC1a^{+/+} і ASIC1a^{-/-}, яка стає помітною, починаючи з 3-го дня тренування. Результативність виконання тесту можна нормалізувати збільшенням інтенсивності тренувань. Однак подальші експерименти не підтвердили таку різницю, показавши однакову продуктивність у водному лабіринті контрольних та мишей з ASIC1a^{-/-} [28]. Дещо незвичний зв'язок ASIC і просторової пам'яті показано в праці Wang і співавт. [29], де автори виявили, що вживання з їжею олії волоського горіха покращує результативність у водному лабіринті Морріса. Додавання цієї речовини в середовище для культивування нейронів гіпокампа призводить до збільшення експресії ASIC2a і ASIC4. Автори дійшли висновку, що споживання олії волоського горіха може допомогти запобігти погіршенню когнітивних функцій, але велике питання полягає в тому, чи може будь-який компонент цієї олії проникнути через систему травлення та гематоенцефалічний бар'єр.

Негативно-емоційна поведінка та реакції страху

Мигдалина є важливою структурою, яка бере участь в емоційних реакціях, особливо

негативних, а також є одним із осередків високої експресії ASIC [6]. Це є причиною, чому роль ASIC у реакціях страху, емоційному навчанні та затуханні активно вивчається протягом останніх десятиліть. Для дослідження вродженого страху використовують ароматичну сполуку триметилтіазолін (“запах хижака”), який є компонентом фекалій лисиці [30]. Було показано, що як глобальна втрата ASIC1a [10, 20], або ASIC2, або обох [20], так і часткова втрата ASIC1a у більшості, але не всіх, нейронів [31], а також гостра інактивація їх псалмотоксином [10] зменшують реакцію завмирання у відповідь на пред’явлення триметилтіазоліну. Такий ефект не знімається відновленням ASIC1a в базолатеральній мигдалині. Це підтверджує ідею про те, що вроджені страхові реакції здебільшого залежать від ліжкового ядра кінцевої смуги, ніж від мигдалини [32]. Іншою формою безумовного страху є реакція завмирання у відповідь на больовий подразник, яким був електричний струм. Вона також зменшена у мишей з ASIC1a^{-/-}, і цей ефект залишається після повторної експресії ASIC1a в базолатеральній мигдалині [32].

Складнішою є роль ASIC у формуванні набутих емоційних реакцій. У найпоширенішій парадигмі тварину в перший день (тренування) поміщають в експериментальну установку, в якій звуковий сигнал поєднується із відчутним ударом електрострумом. Через певний час (зазвичай 1-2 доби) тестують контекстну (тварину поміщають в ту саму установку) та стимулзумовлену (в іншій камері пред’являють асоційований із струмом звук) пам’ять. Критерієм успішності запам’ятовування є тривалість завмирання. Експерименти виявили дефіцит емоційнозумовленого навчання в мутантних тварин з ASIC1a^{-/-} [6, 20], ASIC2^{-/-} і ASIC1/2^{-/-} [20], і протилежну картину у тварин із надмірною експресією ASIC1a [7]. Це стосувалося як контекстного, так і стимулзумовленого страху. Відновлення експресії ASIC1a в базолатеральній мигдалині мишей

з ASIC1a^{-/-} усувало дефіцит навчання, але лише контекстзалежного, як згадувалося вище [32]. Подальші експерименти показали, що таке формування асоційованої зі страхом пам’яті залежить від довготривалої потенціації в синапсах між кортикальними нейронами та базолатеральною мигдалиною, а також у внутрішньоамігдалярних синапсах з ГАМК-ергійними нейронами (медіальна частина центральної мигдалини), на формування якої впливає активність ASIC1a [33].

Вплив етанолу на ASIC1a-струми у базолатеральній мигдалині змінює динаміку емоційно зумовленого навчання [18]. Як у контрольних, так і у ASIC1a^{-/-} тварин, високі дози етанолу (1,5 г/кг) збільшують завмирання на етапі тренування, що можна пояснити седативною дією алкоголю. Подібно до описаного вище, тварини з ASIC1a^{-/-} демонстрували виражені дефіцити обох форм пам’яті, а вплив етанолу на етапі тренування посилював цей ефект (зауважимо, що на момент тестування алкоголь не вводився). Особливо вираженими були зміни контекстзумовленого завмирання, яке знижувалося практично до нуля в обох групах тварин [18].

Протилежний ефект виявило гостре фармакологічне блокування ASIC1a через системне введення сполуки 5b: збільшення тривалості зумовленого контекстом, але не умовним стимулом, завмирання [15]. Імовірними поясненнями такої неузгодженості можуть бути вплив на інші, окрім мигдалини, мозкові структури, релевантні до формування пам’ятних слідів (як вентральний гіпокамп, див. далі), або функціональною гетерогенністю мигдалини.

Крім навчання, важливим питанням є затухання реакції страху, яке на практиці пов’язане з корекцією посттравматичного стресового розладу. У цьому аспекті найбільш важливою структурою є вентральний гіпокамп. На ефективність затухання впливала локальна генетична (за допомогою вірусного вектора) або гостра фармакологічна (ін’єкція псалмотоксину) інактивація ASIC1a

у вентральному гіпокампі. Згадані процедури не впливали на затухання за умов їх локалізації в дорсальному гіпокампі, медіальній префронтальній корі чи базолатеральній мигдалині [34]. Миші з загальмованими у вентральному гіпокампі ASIC1a продемонстрували порушення затухання страху (значно триваліше завмирання під час “пригадування” порівняно з контролем). І навпаки – надмірна експресія ASIC1a в цій ділянці призвела до стимулювання затухання [34]. Автори запропонували модель, в якій постсинаптична активація ASIC1a посилює експресію мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у вентральному гіпокампі, який змінює функціонування рецепторів NMDA в синапсах між вентральним гіпокампом та медіальною префронтальною корою.

ASIC також відіграють роль в умовно-рефлекторному формуванні смакової відрази. У експерименті позитивний смаковий стимул (сахарин) поєднували з індукованим негативним станом (внутрішньоочеревинне введення LiCl). Порушення функціонування ASIC1a (як генетичне, так і фармакологічне), подібно описаному вище, заважає згасанню, не змінюючи при цьому процес навчання [35]. Затухання можна відновити повторною експресією ASIC1a в острівцевій корі, проекції якої до базолатеральної мигдалини вважаються важливими для навчання на основі смаку [36]. Цікаво, що ASIC1a в острівцевій корі необхідний для довготривалої депресії, але не для довготривалої потенціації [35].

Особливим видом страху є паніка, викликана диханням повітрям із збільшеним вмістом CO₂. Це єдиний страх, який можуть відчувати люди з ураженою мигдалиною [37]. Збільшення концентрації CO₂ у вдихуваному повітрі призводить до істотного зниження рН у мигдалині [38]. Завмирання є типовою поведінковою реакцією на гіперкапнію, яка стає помітною при збільшенні рівня CO₂ до приблизно 10%. Цей тип поведінки порушений у мишей з генетично виключеними ASIC1a, ASIC2 і ASIC1/2, а також у мишей

з ASIC1a^{+/+} внаслідок фармакологічного блокування каналів (псалмотоксин і А-317567, внутрішньошлуночково) [38, 20]. Характерно, що вентиляція легень за гіперкапнією не зазнавала змін внаслідок пригнічення ASIC1a. Крім того, ураження мигдалини у мишей призводило до зменшення завмирання із одночасним посиленням стрибальної поведінки [39], що вказує на подвійну роль цієї структури у реагуванні на CO₂. Загалом описані результати підтверджують анксиолітичну дію блокування ASIC1a [19]. Цікаво, що фармакологічне блокування ASIC2/3 (амілорид, APETx2) у блакитному місці стовбура головного мозку порушує структуру циркадної ритміки, зменшуючи тривалість неспання та швидкої фази сну [40]. Блакитне місце відоме як структура, що залучена до CO₂-залежної модуляції респіраторної ритміки та циклу сон–неспання.

Навчання з позитивним підкріпленням

Навчання на основі негативних та позитивних стимулів має відмінні нейронні субстрати. ASIC інтенсивно експресуються в низці структур, що належать до мозкової системи підкріплення, наприклад, у прилеглому ядрі [6]. Було виявлено, що роль ASIC у навчанні на основі позитивних стимулів залежить від порядку слідування умовних (УП) і безумовних (БП) подразників. У класичному зумовленні, коли УП (звук і світло) повністю передують БП (висококалорійна харчова домішка), тварини з ASIC1a^{+/+} демонструють кращу здатність до навчання, ніж з ASIC1a^{-/-} [41]. Ця різниця зникає, якщо БП та УП частково збігаються в часі. Неочікувано, але коли УП і БП починаються синхронно (тобто УП втрачає частину своєї інформативності, оскільки вони подаються одночасно), навчання відбувається ефективніше у тварин з генетично виключеним ASIC1a. У разі пред’явлення подразників у випадковому порядку такий ефект був відсутній, тому це, ймовірно, пов’язано з певним типом зумовлення. Ці дані вказують на інтригуючу нову роль ASIC1a у

функції обчислення ймовірності підкріплення мозковими системами винагороди.

Адиктивна поведінка

Згадуване вище прилегле ядро залучене до формування залежності, особливо пов'язаної з дією кокаїну [43]. Хронічне системне його введення призводить до збільшення експресії ASIC1 у цій структурі, а також у дорсальному стріатумі, що забезпечує контроль рухів [44]. Гостра ін'єкція кокаїну викликала дозозалежне збільшення локомоторної активності у контрольних мишей з ASIC1a^{-/-} і ASIC2^{-/-} [45]. У тварин без ASIC1a такий приріст був найнижчим на фоні всіх доз препарату. У них був також найпомітнішим ефект сенсibiliзації після п'яти днів послідовних прийомів кокаїну з наступним двотижневим періодом відміни. У разі нокауту гена ASIC2 ефект сенсibiliзації спостерігався лише протягом короткого періоду одразу після ін'єкції. Локальне порушення ASIC1a в прилеглому ядрі збільшило схильність до місць, асоційованих з кокаїном, а відновлення цього гена за допомогою вірусного вектора зменшило час перебування у "кокаїновому" відсіку камери [9]. Ці ефекти супроводжувалися змінами в глутаматній системі та щільності дендритних шипиків нейронів прилеглої ядра. Цікаво і важливо, що надмірна експресія ASIC1a призводить до зниження споживання кокаїну в тесті на самовведення у щурів, що являє собою інтерес для розробки терапевтичної стратегії боротьби з наркотичною залежністю [9]. Водночас інші автори показали збільшення направленої на пошук кокаїну поведінки у щурів із надмірно експресованим ASIC1a в прилеглому ядрі [46], що вказує на необхідність подальших досліджень у цьому напрямку. Експресія ASIC1a в нейронах структур мозкової системи винагороди зумовлює цікавість до них як до потенційної фармакологічної мішені для коригування і інших залежностей, зокрема від опіоїдів [47]. Вище ми зазначали, що у тварин з ASIC1a^{-/-} зміна стимулюючої дії етанолу на седативну

відбувається за більших доз цієї речовини порівняно із контрольними тваринами [18]. У людей такий ефект розглядається як фактор ризику щодо синдрому алкогольної залежності. Цікаво, що тварини з ASIC1a^{-/-} повільніше досягають ранніх стадій поведінкового прояву алкогольної інтоксикації та довше будуть у них, внаслідок чого перебувають менший час в стадіях більшої інтоксикації [18]. Ці дані відкривають новий напрямок у дослідженні механізмів синдрому алкогольної залежності.

ВИСНОВОК

Накопичені за десятиліття дані щодо значення ASIC у роботі головного мозку вказують на те, що ці канали беруть участь у багатьох важливих процесах, які мають поведінковий прояв, включно з різними формами навчання. Розлади роботи ASIC пов'язані з деякими змінами поведінкових функцій та патологіями, в тому числі з формуванням залежностей та тривожних розладів, а відтак – вивчення їхньої ролі у регуляції високорівневих мозкових функцій є актуальним завданням сучасної нейронауки.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**V. I. Kravchenko, A. V. Venhreniuk,
A. O. Cherninskyi**

ACID-SENSING ION CHANNELS: THE ROLE IN HIGHER ORDER BRAIN FUNCTIONS

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv;

² Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

e-mail: andrii.cherninskyi@biph.kiev.ua

Acid-sensing ion channels (ASICs) are ionotropic receptors that generate an inward cationic current in response to a relatively rapid drop in extracellular pH. They were found in

the membranes of neurons and glial cells. In the peripheral nervous system, ASICs are involved, in particular, in nociception. More intriguing is the role of these channels in the functioning of the central nervous system. They are widely expressed in brain regions involved in systemic, integrative functions. This review is devoted to the role of ASICs in the implementation of higher-order information processing like emotional regulation, fear extinction, spatial memory, and different forms of learning.

Key words: acid-sensing ion channels; anxiolytic action; spatial memory; associative learning; fear; addiction.

REFERENCES

- Krishtal O, Pidoplichko V. A receptor for protons in the nerve cell membrane. *Neuroscience*. 1980;5:2325-7.
- Hill A, Ben-Shahar Y. The synaptic action of degenerin/epithelial sodium channels. *Channels (Austin)*. 2018; 12(1):262-75.
- Zha X. Acid-sensing ion channels: trafficking and synaptic function. *Mol Brain*. 2013 Jan 2;6:1.
- Carattino M, Montalbetti N. Acid-sensing ion channels in sensory signaling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Mar 1;318(3):F531-43.
- Storozhuk M, Cherninskiy A, Maximyuk O, Isaev D, Krishtal O. Acid-sensing ion channels: Focus on physiological and some pathological roles in the brain. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(9):1570-89.
- Wemmie J, Askwith C, Lamani E, Cassell M, Freeman J, Welsh M. Acid-sensing ion channel 1 is localized in brain regions with high synaptic density and contributes to fear conditioning. *J Neurosci*. 2003 Jul 2;23(13):5496-502.
- Wemmie J, Coryell M, Askwith C, Lamani E, Leonard A, Sigmund C, Welsh M. Overexpression of acid-sensing ion channel 1a in transgenic mice increases acquired fear-related behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 9;101(10):3621-6.
- Coryell M, Wunsch A, Haeflner J, Allen J, Schnizler M, Ziemann A, et al. Acid-sensing ion channel-1a in the amygdala, a novel therapeutic target in depression-related behavior. *J Neurosci*. 2009 Apr 29;29(17):5381-8.
- Kreple C, Lu Y, Taugher R, Schwager-Gutman A, Du J, Stump M, et al. Acid-sensing ion channels contribute to synaptic transmission and inhibit cocaine-evoked plasticity. *Nat Neurosci*. 2014 Aug;17(8):1083-91.
- Coryell M, Ziemann A, Westmoreland P, Haeflner J, Kurjakovic Z, Zha X, et al. Targeting ASIC1a reduces innate fear and alters neuronal activity in the fear circuit. *Biol Psychiatr*. 2007 Nov 15;62(10):1140-8.
- Pidoplichko V, Aroniadou-Anderjaska V, Prager E, Figueiredo T, Almeida-Suhett C, Miller S, Braga M. ASIC1a activation enhances inhibition in the basolateral amygdala and reduces anxiety. *J Neurosci*. 2014 Feb 26;34(9):3130-41.
- Baron A, Lingueglia E. Pharmacology of acid-sensing ion channels - physiological and therapeutical perspectives. *Neuropharmacology*. 2015;94:19-35.
- Buta A, Maximyuk O, Kovalskyy D, Sukach V, Vovk M, Ievglevskiy O, et al. Novel potent orthosteric antagonist of ASIC1a prevents NMDAR-dependent LTP induction. *J Med Chem* 2015;58:4449-61.
- Qi X, Jian-Fei L, Zi-Yue H, Yi-Jun L, Lu-Bing C, Xin-Lan W, et al. Pharmacological validation of ASIC1a as a druggable target for neuroprotection in cerebral ischemia using an intravenously available small molecule inhibitor. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 24;13:849498.
- Fedoriuk M, Stefanenko M, Bohovyk R, Cherninskiy A, Maximyuk O, Isaev D, Platonov M, Krishtal O. Pharmacological blockade of acid sensing ion channels normalizes emotionally conditioned learning disturbed due to epileptic status. *Fiziol Zh*. 2020;66(5):11-6.
- La-Vu M, Tobias B, Schuette P, Adhikari A. To approach or avoid: An introductory overview of the study of anxiety using rodent assays. *Front Behav Neurosci*. 2020 Aug 26;14:145.
- Harro J. Animals, anxiety, and anxiety disorders: How to measure anxiety in rodents and why. *Behav Brain Res*. 2018 Oct 15;352:81-93.
- Harmata G, Chan A, Merfeld M, Taugher-Hebl R, Harijan A, Hardie J, et al. Intoxicating effects of alcohol depend on acid-sensing ion channels. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Oct 15.
- Dwyer J, Rizzo S, Neal S, Lin Q, Jow F, Arias R, et al. Acid sensing ion channel (ASIC) inhibitors exhibit anxiolytic-like activity in preclinical pharmacological models. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Mar;203(1):41-52.
- Price M, Gong H, Parsons M, Kundert J, Reznikov L, Bernardinelli L, et al. Localization and behaviors in null mice suggest that ASIC1 and ASIC2 modulate responses to aversive stimuli. *Genes Brain Behav*. 2014 Feb;13(2):179-94.
- Ievglevskiy O, Isaev D, Netsyk O, Romanov A, Fedoriuk M, Maximyuk O, et al. Acid-sensing ion channels regulate spontaneous inhibitory activity in the hippocampus: possible implications for epilepsy. *Philos Trans Roy Soc Lond B Biol Sci*. 2016 Aug 5;371(1700):20150431.
- Fedoriuk MP, Cherninskiy AO, Maximyuk OP, Isaev DS, Bogovyk RI, Venhreniuk AV, Boyko OM, Krishtal OO. Inhibition of brain ASICs affects hippocampal theta-rhythm and openfield behavior in rats. *Fiziol Zh*. 2019; 65(1):15-19.
- Yellepeddi V, Sayre C, Burrows A, Watt K, Davies S, Strauss J, Battaglia M. Stability of extemporaneously compounded amiloride nasal spray. *PLoS One*. 2020 Jul 10;15(7):e0232435.
- Azzeh M, Battaglia M, Davies S, Strauss J, Dogra P, Yellepeddi V. Novel intranasal treatment for anxiety disorders using amiloride, an acid-sensing ion channel antagonist: Pharmacokinetic modeling and simulation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jun;60(6):253-63.
- Jiang Q, Li M, Papasian C, Branigan D, Xiong Z, Wang J, Chu X. Characterization of acid-sensing ion channels in medium spiny neurons of mouse striatum. *Neuroscience*. 2009 Aug 4;162(1):55-66.
- Wemmie J, Chen J, Askwith C, Hruska-Hageman A, Price

- M, Nolan B, et al. The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron*. 2002 Apr 25;34(3):463-77.
27. Yu Z, Wu Y, Wang Y, Liu D, Song X, Jiang Q, et al. The acid-sensing ion channel ASIC1a mediates striatal synapse remodeling and procedural motor learning. *Sci Sign*. 2018 Aug 7;11(542):eaar4481.
 28. Wu P, Huang Y, Chen C, Hsu T, Lin Y, Weng J, Chien T, Cheng I, Lien C. Acid-sensing ion channel-1a is not required for normal hippocampal LTP and spatial memory. *J Neurosci*. 2013 Jan 30;33(5):1828-32.
 29. Wang L, Yi Y, Yao Y, Feng G, Shu C, Wang H, Zhang X. Walnut oil improves spatial memory in rats and increases the expression of acid-sensing ion channel genes *Asic2a* and *Asic4*. *Food Sci Nutr*. 2018 Nov 28;7(1):293-301.
 30. Rosen J, Asok A, Chakraborty T. The smell of fear: innate threat of 2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline, a single molecule component of a predator odor. *Front Neurosci*. 2015 Aug 25;9:292.
 31. Taugher R, Lu Y, Fan R, Ghobbeh A, Kreple C, Faraci F, Wemmie J. ASIC1A in neurons is critical for fear-related behaviors. *Genes Brain Behav*. 2017 Nov;16(8):745-55.
 32. Coryell M, Wunsch A, Haenfler J, Allen J, McBride J, Davidson B, Wemmie J. Restoring acid-sensing ion channel-1a in the amygdala of knock-out mice rescues fear memory but not unconditioned fear responses. *J Neurosci*. 2008 Dec 17;28(51):13738-41.
 33. Chiang P, Chien T, Chen C, Yanagawa Y, Lien C. ASIC-dependent LTP at multiple glutamatergic synapses in amygdala network is required for fear memory. *Sci Rep*. 2015 May 19;5:10143.
 34. Wang, Q, Wang Q, Song X, Jiang Q, Wu Y, Li Y, Yuan T, Zhang S, Xu N, Zhu MX, Li W, Xu T. Fear extinction requires ASIC1a-dependent regulation of hippocampal-prefrontal correlates. *Sci Advanc*. 2018;4.
 35. Li W, Liu M, Deng S, Liu Y, Shang L, Ding J, Hsu T, Jiang Q, Li F, Zhu M, Xu T. ASIC1a regulates insular long-term depression and is required for the extinction of conditioned taste aversion. *Nat Commun*. 2016 Dec 7;7:13770.
 36. Kayyal H, Yiannakas A, Kolatt Chandran S, Khamaisy M, Sharma V, Rosenblum K. Activity of insula to basolateral amygdala projecting neurons is necessary and sufficient for taste valence representation. *J Neurosci*. 2019 Nov 20;39(47):9369-82.
 37. Feinstein J, Buzza C, Hurlemann R, Follmer R, Dahdaleh N, Coryell W, Welsh M, Tranel D, Wemmie J. Fear and panic in humans with bilateral amygdala damage. *Nat Neurosci*. 2013 Mar;16(3):270-2.
 38. Ziemann A, Allen J, Dahdaleh, Drebot I, Coryell M, Wunsch A, Lynch C, Faraci F, Howard M, Welsh M, Wemmie J. The amygdala is a chemosensor that detects carbon dioxide and acidosis to elicit fear behavior. *Cell*. 2009 Nov 25;139(5):1012-21.
 39. Taugher R, Dlouhy B, Kreple C, Ghobbeh A, Conlon M, Wang Y, Wemmie J. The amygdala differentially regulates defensive behaviors evoked by CO₂. *Behav Brain Res*. 2020 Jan 13;377:112236.
 40. Mir F, Jha S. *Locus coeruleus* acid-sensing ion channels modulate sleep-wakefulness and state transition from NREM to REM sleep in the rat. *Neurosci Bull*. 2021 May;37(5):684-700.
 41. Ghobbeh A, Taugher R, Alam S, Fan R, LaLumiere R, Wemmie A. A novel role for acid-sensing ion channels in Pavlovian reward conditioning. *Genes Brain Behav*. 2019 Sep;18(7):e12531.
 42. Bocchio M, Nabavi S, Capogna M. Synaptic plasticity, engrams, and network oscillations in amygdala circuits for storage and retrieval of emotional memories. *Neuron*. 2017 May 17;94(4):731-43.
 43. Schall T, Wright W, Dong Y. Nucleus accumbens fast-spiking interneurons in motivational and addictive behaviors. *Mol Psychiatr*. 2021 Jan;26(1):234-46.
 44. Zhang G, Mao L, Wang J, Chu X. Upregulation of acid-sensing ion channel 1 protein expression by chronic administration of cocaine in the mouse striatum *in vivo*. *Neurosci Lett*. 2009 Aug 14;459(3):119-22.
 45. Jiang Q, Wang C, Fibuch E, Wang J, Chu X. Differential regulation of locomotor activity to acute and chronic cocaine administration by acid-sensing ion channel 1a and 2 in adult mice. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:170-8.
 46. Gutman A, Cosme C, Noterman M, Worth W, Wemmie J, LaLumiere R. Overexpression of ASIC1A in the nucleus accumbens of rats potentiates cocaine-seeking behavior. *Addict Biol*. 2020 Mar;25(2):e12690.
 47. Alasmari F, Sari D, Alhaddad H, Al-Rejaie S, Sari Y. Interactive role of acid sensing ion channels and glutamatergic system in opioid dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Apr;135:104581.

Матеріал надійшов
до редакції 24.11.2022