

酸敏感离子通道的调控新进展

鲁璟一 肖哲曼 卢祖能

【中图分类号】 R33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)02-0161-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.02.024

酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)是一类由氢离子(H^+)激活的配体门控阳离子通道,是上皮钠离子通道/退化蛋白(ENaC/DEG)超家族一个分支。1980年 Krishtal 等^[1]在神经元上首次记录到了一种被 H^+ 激活的阳离子电流,猜测细胞膜上可能存在质子受体。1997年 Waldmann 等^[2]克隆了第 1 个被酸激活的通道蛋白,将其命名为酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)。此后,人们对 ASICs 的研究进展也更加迅速。在啮齿类动物中发现 4 种编码酸敏感离子通道的基因,分别为 AC-CN1、ACCN2、ACCN3 和 ACCN4,迄今为止已成功克隆了 6 种 ASICs 亚基蛋白,即 ASIC1a、ASIC1b (BNC2)、ASIC2a (MDEG1, BNC1)、ASIC2b (MDEG2)、ASIC3 (DRASIC)和 ASIC4。近年来,研究发现 ASICs 参与多种疾病的发生、发展过程,具有重要的生理和病理意义,已成为神经生物学中发展最为迅速的研究内容之一。本研究目的在于综述近年国内外酸敏感离子通道蛋白分布、功能及其调节机制的研究进展。

1 ASICs 的结构及分布

ASICs 在体内分布广泛,但其不同亚基存在着分布特异性。它们具有相同的拓扑结构:2 个疏水跨膜区域(TM)、一个短的胞内氨基末端(N 末端)、羧基末端(C 末端)和一个夹在疏水域之间的大的富含半胱氨酸的胞外环(ECD)。2007 年 Gouaux 等首次描绘酸敏感离子通道的三维结构,指

出其中大的 ECD 突出于膜外,3 个独立的亚基形成三聚体,共同构成了杯状的酸敏感离子通道。在原子层面酸敏感通道看起来像一个紧握的手,质子主要结合在酸囊袋、“手掌”、“腕关节”处(图 1)^[3]。

在神经系统中 ASIC1a 亚基主要在中枢的大脑皮质、海马、小脑、上丘脑、脊髓和外周的背根节神经元(DRG)等部位表达,在外周软骨组织、人类造骨细胞和味蕾细胞中也有表达,它遍及胞体并沿着轴突和树突的分支分布,但在突触小体或突触膜上分布很少^[5]。此外,在人的肠神经节细胞中也有 ASIC1a 亚基的表达。目前 ASIC1b 只发现存在于外周背根神经节中。ASIC2a 和 ASIC2b 亚基广泛分布于神经系统的各部分,包括人的肠神经节细胞。ASIC3 主要存在于外周背根神经节,也包括人的肠神经节细胞^[6],但也有报道显示 ASIC3 在中枢神经系统中也有表达^[7]。ASIC4 亚基在神经系统各个部位均有分布,在腺垂体中表达量尤其多^[8]。

非神经系统中也有 ASICs 的分布。曾报道在人的肺和睾丸,有 ASIC3 亚基 mRNA 的表达^[9]。在人的骨细胞中也发现了 ASICs 的存在^[10]。在味觉细胞中也有 ASICs 亚基的表达。

2 ASICs 的功能

在中枢神经系统中 ASICs 被认为参与了学习记忆过程,Welsh 等发现 ASIC1a 参与突触可塑性,证明其在学习记忆过程中发挥了作用^[11],且与惊恐和焦虑的产生也有一定

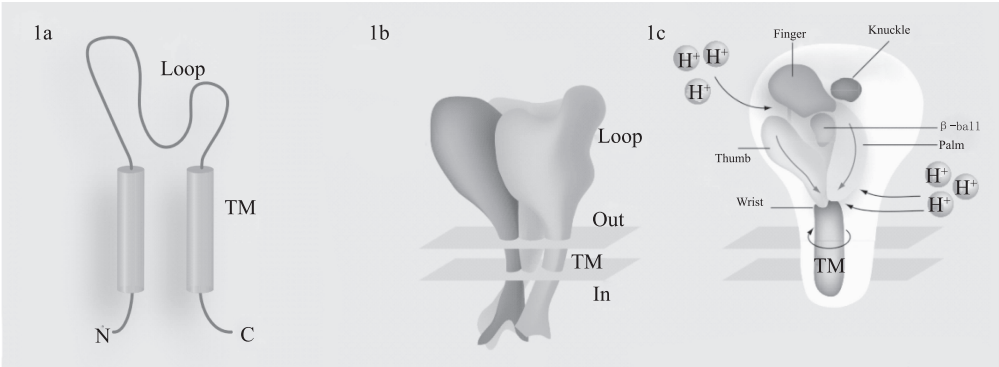


图 1 酸敏感离子通道的结构^[4] 1a 为酸敏感离子通道二维结构模拟图;1b 为酸敏感离子通道三维结构模拟图;1c 为酸敏感离子通道在原子层面看起来像一个紧握的手;(TM, transmembrane domain)为跨膜结构域;N(amino)为氨基;C(carboxy)为羧基

动性^[22],与其他内源性调控因子不同,胍丁胺直接在中性环境下激活 ASIC3,其主要通过与 ECD 上的质子独立配合基结合位点结合来实现此功能^[23]。

3.1.3 神经肽

氨基化合物 FMRF 及其类似物(神经肽 FF 和神经肽 AF)并不能直接激活 ASIC 通道,但能增强质子门控电流的强度,减慢 ASIC 电流的失活速度。另外,它们可以上调异聚体 ASIC 基因的表达^[24]。其中神经肽 FF 对 ASIC1a 作用甚轻而对 ASIC3 影响较大^[25]。

强啡肽是在中枢神经系统中大量表达的内源性神经肽,强啡肽 A 通过直接作用于通道而增强 ASIC1a 活性,大强啡肽也通过同样的方式促进酸诱导的神经元死亡^[25]。

3.1.4 局部缺血和炎症产物

炎症和缺血缺氧条件下机体产生许多代谢产物如花生四烯酸、乳酸盐、缓激肽和一氧化氮。乳酸可以通过螯合细胞外的二价金属阳离子(Ca^{2+} 和 Mg^{2+})而间接的上调 ASIC 电流。神经生长因子(NGF)和 5-HT 可以通过 ASIC3 编码基因的启动子,上调该通道的表达,其中 NGF 通过 TrkA/PKC 和 TrkB/JNK 两条信号通路作用于 ASIC3 编码基因启动子的 AP1 反应元件。5-HT₂ R 通过同源三聚体 $\text{G}_{q/11}$ 蛋白激活磷脂酶 $\text{C}\beta$ (PLC β),PLC β 胞膜上的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸[PI(4,5)P₂]水解成 2 个第二信使,即 1,4,5-三磷酸肌醇(IP₃)和二酰基甘油(DAG),IP₃ 释放内质网中储存的钙离子,DAG 激活蛋白激酶 C(PKC),PKC 通过酸敏感离子通道 C 末端的 PDZ 结合域与 PICK1 相互作用,增高酸敏感离子

通道活性和表达水平(图 3)^[25]。花生四烯酸(AA)可以直接调控 ASICs,背根感觉神经元中的 ASIC1a、ASIC2a 和 ASIC3 都是其作用位点,而对小脑蒲肯野神经元中的 ASIC 电流则表现为上调作用^[25]。

3.1.5 信号分子

一些信号分子也能通过磷酸化作用调控 ASIC 通道功能,例如 Ca^{2+} /CAMKII 可增加 ASIC 电流振幅,磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)被 TrkB 激活后可通过调控脑源性神经营养因子(BDNF),通过 Akt 蛋白增强 ASICs 的表达(图 3)^[25]。

PKC 降低 ASIC1 活性但增加 ASIC2 活性,寡肽片段 CFTR 是一种 PKC 调节剂,可以上调 ASIC1a/ASIC2a 共表达的 ASIC 通道,PKC 的激活剂 OAG 可以增强 30%左右的 ASIC2a 电流,而当 PDZ 域的蛋白 PICK1 与其共同作用时则可增加 3 倍左右的电流幅度。活性氧也能通过影响 ECD 中的半胱氨酸剩余物影响 ASIC 通道功能。NO、巯基还原剂谷胱甘肽增加 ASIC 电流,而过氧化氢只降低 ASIC1a 的表达^[20]。

大麻素-1 受体(CB₁ R)主要调节疼痛,它的激活剂 WIN55-212-2 可以可逆地减少大鼠外周感觉神经的 ASIC 电流振幅,CB₁ R 可以抑制腺苷环化酶(AC)引起的 cAMP 水平的减少,cAMP 通过抑制 PKA 与 AKAP150 的结合减少了 ASIC 电流的振幅^[20]。

3.2 药物和毒素

3.2.1 药物

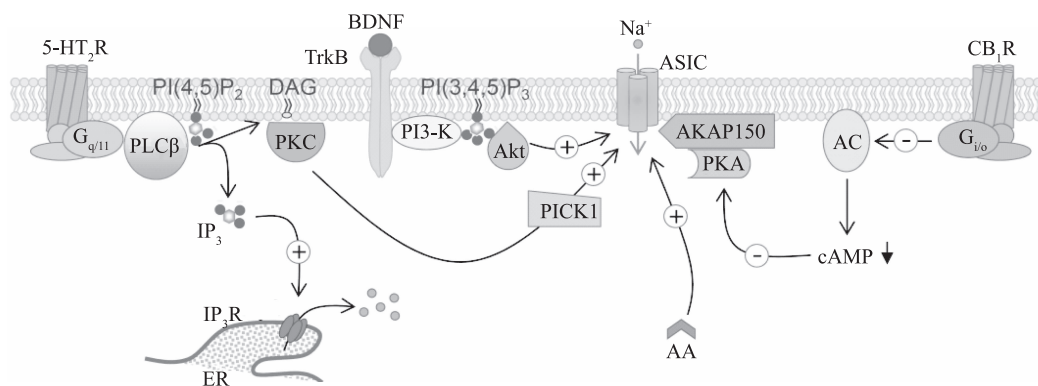


图 3 ASIC 通道相关的信号传导通路^[20] + (activate)为激活;-(inhibit)为抑制。5-HT₂ R (serotonin 2 receptor 5)为羟色胺受体 2; PLC β (phospholipase C β)为磷脂酶 C β ; PI (4, 5) P₂(phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate)为磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸; IP₃(inositol 1,4,5-trisphosphate)为 1,4,5-三磷酸肌醇; IP₃R(inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor)为 1,4,5-三磷酸肌醇受体; ER(endoplasmic reticulum)为内质网; PKC(protein kinase C)为蛋白激酶 C; DAG(diacylglycerol)为二酰基甘油; TrkB(tropomyosin-related kinase B)为原肌球蛋白相关激酶 B; BDNF(brain-derived neurotrophic factor)为脑源性神经营养因子; PI3-K(phosphatidylinositol 3-kinase)为磷脂酰肌醇 3-激酶; PI (3, 4, 5) P₃(phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate)为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸; Akt (serine/threonine kinase)为丝氨酸/苏氨酸激酶; PICK1 (protein interacting with C kinase 1)为蛋白激酶 C 相互作用蛋白 1; ASIC(acid-sensing ion channel)为酸敏感离子通道; AA(arachidonic acid)为花生四烯酸; AKAP150(A-kinase anchoring protein 150)为 A 型激酶锚定蛋白 150; cAMP(cyclic adenosine monophosphate)为环腺苷酸; PKA(cAMP-dependent protein kinase A, cAMP)为依赖性蛋白激酶 A; AC(adenylate cyclase)为腺苷酸环化酶; CB₁R(cannabinoid-1 receptor)为大麻素受体 1

表 1 酸敏感通道的分布,功能和调控因子

基因	蛋白	别名	激活 PH	激活剂	抑制剂	调节剂	分布	功能
ACCN2	ASIC1a	ASIC α BNAc2 α	6. 2-6. 8	MitTx	Amiloride, Mambalgin-1, PcTx1, A-317567, NSAIDs,Pb ²⁺ , Ni ²⁺ , Ca ²⁺ , Zn ²⁺	GMQ,强啡肽 A, FMRF 样神经肽, 乳酸, 花生四烯酸, 精胺, 含氮氧化物	CNS	突触可塑性, 学习与记忆, 恐惧, 中枢敏化作用, 视觉传导
							PNS	机械感觉
ACCN1	ASIC1b	ASIC β BNAc2 β	5. 1-6. 2	MitTx	Amiloride, Pb ²⁺ , Mambalgin-1,	GMQ, 含氮氧化物	PNS	
		MDEG1 BNAc1 α BNC1a			Amiloride, A-317567, Ca ²⁺ , Cd ²⁺	Zn ²⁺ ,含氮氧化物	CNS PNS	视觉传导,味觉传导 机械感觉, 动脉压力感受器反射
	ASIC2b	MDEG1 BNAc1 β					PNS/CNS	
ACCN3	ASIC3	DRASIC TNaC	6. 2-6. 7	GMQ, MitTx	Amiloride, APETx2, A-317567,Cd ²⁺ ,Gd ²⁺ , NSAIDs,Pb ²⁺ ,高渗	FMRF 样神经肽, 乳酸,花生四烯酸, 含氮氧化物	PNS	酸敏感性和炎性疼痛, 心脏疼痛, 继发性痛觉过敏
ACCN4	ASIC4	SPASIC					PNS, 腺垂体	

氨氯吡咪及其类似物是目前已知的一大类小分子 ASICs 抑制剂,对 H⁺ 引起的痛觉感受有抑制作用,可以阻断伤害感受神经末梢中的 Na⁺ /H⁺ 交换泵(NHE)。Amiloride 是一种氨氯吡咪类的利尿药,它是 ENaC 超家族的非特异阻断剂,微摩浓度的 Amiloride 可以浓度依赖性地抑制 ASIC 电流的幅值,而且可以可逆地抑制酸诱导的神经细胞膜兴奋性升高和细胞内 Ca²⁺ 浓度的升高^[13]。非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类具有解热、镇痛作用的药物,其作用机制主要是抑制花生四烯酸代谢过程中的环氧合酶(COX)。因此,NSAIDs 可以抑制炎症引起的感觉神经中 ASICs 表达量的增加^[13]。

A-317567 最初是作为尿激酶抑制剂设计合成的一个新 型萘咪类化合物,它可以浓度依赖性地抑制天然细胞中 ASIC1a 样、ASIC2a 样和 ASIC3 样电流^[13]。NS838 是一种新的小分子 ASICs 抑制剂,可以强力且特异地阻断 ASIC1a 或 ASIC3 亚基,可以有效地减轻病理性的疼痛^[26]。

3. 2. 2 毒素

在体外实验中一些毒液中提取的毒素也能抑制或激活 ASICs,并作为探索 ASIC 通道功能的实验工具被广泛使用,Psalmotoxin1(PcTx1)是一种存在于狼蛛毒液中碱性多肽毒,Mambalgin-1 是一种存在于黑眼镜蛇的毒液中的肽类,它们都可以特异地抑制 ASIC1 通道,MitTx 是一种德州珊瑚蛇体内的多肽毒素,可以在中性环境下激活 ASIC1a 和 ASIC1b 通道^[19]。APETx2 是一种特异性的 ASIC3 抑制剂,非天然小分子配体 2-肽-4-甲基喹啉(GMQ)可以在中性环境下持续地激活 ASIC3,PhcTx1 是一种人工萃取出的海葵毒素合成物,可以抑制大鼠 DRG 上的 ASIC 电流峰^[13] (表 1)。

综上所述,ASICs 在体内分布广泛,参与多种生理和病理过程,受细胞内、外多种调控因子的调控,与很多疾病都存

在一定的联系。研究 ASICs 的作用机制及信号通路对发现更多的神经精神疾病的治疗方法是很有意义的。但是,我们对 ASICs 在许多疾病中表达的调节机制仍处于探索之中,相关分子信号通路尚待更加深入、系统地研究。

参 考 文 献

[1] Krishtal OA,Pidoplichko VI. A receptor for protons in the nerve cell membrane[J]. Neuroscience,1980,5(12):2325-2327.

[2] Waldmann R,Champigny G,Bassilana F,et al. A proton-gated cation Channel involved in acid-sensing[J]. Nature,1997,386 (6621):173-177.

[3] Jasti J,Furukawa H,Gonzales EB,et al. Structure of acid-sensing ion Channel 1 at 1. 9 A resolution and low pH[J]. Nature, 2007,449(7160):316-323.

[4] No l J,Salinas M,Baron A,et al. Current perspectives on acid-sensing ion channels; new advances and therapeutic implications[J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2010,3(3):331-346.

[5] Alvarez DD,Krueger SR,Kolar A,et al. Distribution,subcellular localization and ontogeny of ASIC1 in the mammalian central nervous system[J]. J Physiol,2003,546(Pt 1):77-87.

[6] Ugawa S,Ueda T,Takahashi E,et al. Cloning and functional expression of ASIC-beta2, a splice variant of ASIC-beta[J]. Neuroreport,2001,12(13):2865-2869.

[7] Hruska-Hageman AM,Benson CJ,Leonard AS,et al. PSD-95 and Lin-7b interact with acid-sensing ion channel-3 and have opposite effects on H⁺ - gated current[J]. J Biol Chem,2004, 279(45):46962-46968.

[8] Lilley S,Letissier P,Robbins J. The discovery and characterization of a proton-gated Sodium current in rat retinal ganglion cells[J]. J Neurosci,2004,24(5):1013-1022.

[9] Babinski K,L KT,S gu la P. Molecular cloning and regional distribution of a human proton receptor subunit with biphasic functional properties[J]. J Neurochem,1999,72(1):51-57.

(上接第 164 页)

- [10] Jahr H, Van Driel M, Van Osch GJ, et al. Identification of acid-sensing ion channels in bone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1):349-354.
- [11] Wemmie JA, Chen J, Askwith CC, et al. The acid-activated ion Channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory[J]. *Neuron*, 2002, 34(3):463-477.
- [12] Pidoplichko VI, Aroniadou-Anderjaska V, Prager EM, et al. ASIC1a activation enhances inhibition in the basolateral amygdala and reduces anxiety[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(9):3130-3141.
- [13] Liu S, Cheng XY, Wang F, et al. Acid-sensing ion channels: potential therapeutic targets for neurologic diseases[J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4(1):10.
- [14] Duan B, Wu LJ, Yu YQ, et al. Upregulation of acid-sensing ion Channel ASIC1a in spinal dorsal Horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(41):11139-11148.
- [15] Hughes PA, Brierley SM, Young RL, et al. Localization and comparative analysis of acid-sensing ion Channel (ASIC1, 2, and 3) mRNA expression in mouse colonic sensory neurons within thoracolumbar dorsal root ganglia[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 500(5):863-875.
- [16] Yudin YK, Tamarova ZA, Krishtal OA. Peripherally applied neuropeptide SF is equally algogenic in wild type and ASIC3^{-/-} mice[J]. *Neurosci Res*, 2006, 55(4):421-425.
- [17] Ettaiche M, Deval E, Cougnon M, et al. Silencing acid-sensing ion Channel 1a alters cone-mediated retinal function[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(21):5800-5809.
- [18] Ugawa S, Inagaki A, Yamamura H, et al. Acid-sensing ion channel-1b in the stereocilia of mammalian cochlear hair cells[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(12):1235-1239.
- [19] Benarroch EE. Acid-sensing cation channels: structure, function, and pathophysiologic implications[J]. *Neurology*, 2014, 82(7):628-635.
- [20] Zha XM. Acid-sensing ion channels: trafficking and synaptic function[J]. *Mol Brain*, 2013, 6(1):1.
- [21] Staruschenko A, Dorofeeva NA, Bolshakov KV, et al. Subunit-dependent Cadmium and Nickel inhibition of acid-sensing ion channels[J]. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(1):97-107.
- [22] Duan B, Wang YZ, Yang T, et al. Extracellular spermine exacerbates ischemic neuronal injury through sensitization of ASIC1a channels to extracellular acidosis[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(6):2101-2112.
- [23] Li W G, Yu Y, Zhang Z D, et al. ASIC3 channels integrate agmatine and multiple inflammatory signals through the non-proton ligand sensing domain[J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1):88.
- [24] Vick JS, Askwith CC. ASICs and neuropeptides[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 94(2015):36-41.
- [25] Kweon HJ, Suh BC. Acid-sensing ion channels (ASICs): therapeutic targets for neurological diseases and their regulation[J]. *BMB Rep*, 2013, 46(6):295-304.
- [26] Munro G, Christensen JK, Erichsen HK, et al. NS383 selectively inhibits Acid-Sensing ion channels containing 1a and 3 subunits to reverse inflammatory and neuropathic hyperalgesia in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(2):135-145.

(2016-06-28 收稿)