



УДК 577.25:57.053

## ЗНАЧЕНИЕ рН-СЕНСОРОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

© 2020 г. О. В. Серова\*, #, Е. А. Ганцова\*, И. Е. Деев\*, А. Г. Петренко\*

*\*ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10*

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

После доработки 25.12.2019 г.

Принята к публикации 31.12.2019 г.

Поддержание гомеостаза рН имеет жизненно важное значение для всех клеток млекопитающих, так как ионы водорода и гидроксидов выполняют важные функции в регуляции метаболизма. На сегодняшний день считается, что в нервной системе поддержание рН в нейтральном диапазоне (рН 7.2–7.6) является абсолютно необходимым для ее нормального функционирования, при этом малые изменения рН влияют на возбудимость нейронов, синаптическую передачу, транспорт нейромедиаторов и межклеточную коммуникацию. Чувствительность к изменению рН среды является особенностью многих мембранных белков, которые играют ключевую роль в нейротрансмиссии. Исследования последних лет выявили наличие в нервной системе белковых молекул, являющихся сенсорами существенного изменения рН внеклеточной среды как в кислую (до рН 5), так и щелочную (до рН 9) область. Установлено, что изменение рН внеклеточной среды вызывает различные клеточные ответы, в которых участвуют ионные каналы, ионотропные рецепторы, G-белок-сопряженные рецепторы, коннексины и рецепторные тирозинкиназы. Наличие данных белков в нервной системе позволяет предположить, что локальные сдвиги кислотно-щелочного равновесия являются одним из ключевых факторов, регулирующих нейрональную активность. В настоящем обзоре описаны свойства нейрональных рН-чувствительных белков.

*Ключевые слова:* кислотно-щелочной баланс, рН в нервной системе, рН-сенсоры, IRR

DOI: 10.31857/S0132342320040260

### ВВЕДЕНИЕ

Поддержание гомеостаза рН имеет жизненно важное значение для всех клеток млекопитающих, так как ионы водорода и гидроксидов выполняют важные функции в регуляции метаболизма. Процессы, которые протекают в зависимости от баланса кислотно-щелочного равновесия, включают в себя: протонирование и депротонирование молекул белков, регуляцию ферментативной активности, модуляцию мембранной текучести, поддержание ионного статуса клеточных метаболитов,

передачу сигнала внутри и между клетками, синтез АТФ, контроль синтеза ДНК и белков, регуляцию клеточного объема, апоптоз, посттрансляционную модификацию белков и сортировку липидов.

Экспериментально установлено, что изменение рН внеклеточной среды вызывает различные клеточные ответы, в которых участвуют ионные каналы, ионотропные рецепторы, G-белоксопряженные рецепторы, рецепторные тирозинкиназы, коннексины. Наличие данных белков в нервной системе позволяет предположить, что локальные сдвиги кислотно-щелочного равновесия являются одним из ключевых факторов, регулирующих нейрональную активность. В настоящем обзоре описаны свойства нейрональных рН-сенсоров и данные, свидетельствующие в пользу данной гипотезы.

**Поддержание гомеостаза рН в нервной системе.** Показатели рН крови и, особенно, мозга поддерживаются на достаточно стабильном уровне [1–3]. В регуляции кислотно-щелочного равновесия задействованы несколько механизмов, связанных с буферными свойствами крови, выделительной функ-

Сокращения: ASIC (acid-sensing ion channels) – кислото-чувствительный ионный канал; RTN (retrotrapezoid nucleus), Kir (Inwardly-rectifying potassium channels) – калиевые каналы внутреннего выпрямления; VGCC (voltage-gated calcium channel) – потенциал-зависимый кальциевый канал; NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) – рецептор N-метил-D-аспартата; GABA receptor (gamma-aminobutyric acid receptor) – рецептор гамма-аминомасляной кислоты; IRR (insulin receptor-related receptor) – рецептор, подобный рецептору инсулина; IR (insulin receptor) – рецептор инсулина; IGF-IR (insulin-like growth factor I receptor) – рецептор инсулиноподобного фактора роста I; IGF-I (insulin-like growth factor I) – инсулиноподобный фактор роста I; NGF (nerve growth factor) – фактор роста нервов.

# Автор для связи: (эл. почта: oxana.serova@gmail.com).

цией почек, газообменом в легких. Буферные свойства обусловлены содержанием в крови или других жидкостях бикарбонатов, неорганических фосфатов и белков, которые соединяются с избытком кислот или оснований и образуют вещества, не влияющие на pH. Почки регулируют кислотно-щелочное равновесие, увеличивая или снижая концентрацию ионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}^+$  в жидкостях организма. При этом изменения pH происходят медленно – в течение нескольких часов или даже суток. Намного более быстрая регуляция pH (несколько минут) происходит с помощью газообмена. В зависимости от состояния кислотно-щелочного равновесия дыхательный цикл меняется так, чтобы через усиление или ослабление поступления кислорода и выделения углекислого газа нормализовать кислотно-щелочной баланс мозга.

Изменение pH (или  $\text{pCO}_2$ ) в нервной системе вызывает скоординированный ответ, который модулирует контроль дыхания для поддержания уровня артериального  $\text{pCO}_2$ . Это явление известно как центральная хеморецепция и включает активацию нейронов, чувствительных к ионам  $\text{H}^+$  или  $\text{CO}_2$  посредством нескольких пока мало изученных молекулярных механизмов в разных участках заднего мозга, включая *retrotrapezoid nucleus (RTN)*, *parafacial respiratory group (pFRG)*, *Bötzing nucleus*, *pre-Bötzing complex (preBötC)*, *rostral and caudal ventral respiratory group (rVRG and cVRG)*, *caudal nucleus tractus solitarius (cNTS)*, *lateral hypothalamus (LHA)*, *fastigial nucleus (FN)*, *medullary raphe* и *locus coeruleus* [4, 5]. На молекулярном уровне чувствительность нейронов к изменениям pH определяется экспрессией ионных каналов, ионотропных рецепторов, G-белоксопосредованных рецепторов. Недавние исследования указывают также на важную роль астроцитов в поддержании физиологического уровня pH в мозге. Предложено несколько механизмов хеморецепции астроцитов. К изменению концентрации  $\text{H}^+$  могут быть чувствительны ионные каналы TRP (transient receptor potential channels, каналы транзиентного рецепторного потенциала), экспрессирующиеся на поверхности астроцитов [6],  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые  $\text{K}^+$  каналы, потенциал-зависимые  $\text{K}^+$  каналы и калиевые каналы  $\text{Kir}$  [7]. Карбоангидраза в клетке катализирует превращение  $\text{CO}_2$  в угольную кислоту, которая в свою очередь диссоциирует с образованием  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}^+$ . Повышение внутриклеточной концентрации ионов  $\text{H}^+$  может активировать ионные каналы, транспортеры и обменники, вызывая таким образом клеточный ответ на повышение  $\text{pCO}_2$  [5].  $\text{CO}_2$  может напрямую воздействовать на коннексины (connexins) pH-чувствительных астроцитов. Также было показано, что закисление активирует  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -котранс-

портер в астроцитах ствола мозга, что приводит к увеличению транспорта ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки. Повышение внутриклеточного  $\text{Na}^+$  активирует  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, действующий в обратном направлении,  $\text{Na}^+$  выводится из клетки взамен на ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к увеличению экзоцитоза везикул, содержащих АТФ [8]. АТФ, в свою очередь, приводит к активации хемочувствительных нейронов RTN [9, 10]. Далее будут подробно рассмотрены pH-чувствительные белки, экспрессирующиеся в мозге.

## СЕНСОРЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО pH В МОЗГЕ

### Ионные каналы

**ASICs.** Ответ нейронов на закисление внеклеточной среды был обнаружен более 25 лет назад, но до сих пор остается до конца непонятной физиологическая значимость данного наблюдения [11]. Ключевыми рецепторами внеклеточных протонов являются ионные каналы ASIC (acid-sensing ion channels) (табл. 1). Эти каналы принадлежат к семейству дегенерин/эпителиальных  $\text{Na}^+$  каналов и широко экспрессируются в нервной системе животных. Известно семь изоформ ASIC, кодируемых четырьмя генами ASIC1a, ASIC1b, ASIC1b2, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3 и ASIC4 [12]. Данные каналы функционируют как гомо-, так и гетеро-мультимеры. Гомомультимеры ASIC1a, активируясь внеклеточными протонами, проводят ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  [13], ASIC1b проводит ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , тогда как другие формы проводят только ионы  $\text{Na}^+$  [14]. Разные изоформы ASIC обладают различной pH-чувствительностью (табл. 1), ASIC1a и ASIC3 активируются при понижении pH ниже 7, ASIC1b – при pH ниже 6.5, ASIC2a – при pH ниже 5 [15].

В настоящее время показано, что ионные каналы ASIC опосредуют большинство физиологических и патологических функций, связанных с ацидозом. Так было показано, что ASIC1a канал опосредует клеточную смерть, вызванную ацидозом при ишемической болезни [12, 13]. Механизм активации ASIC в ишемическом мозге, приводящий к клеточной смерти, довольно сложен и предполагает участие эндогенных аминов и других pH-чувствительных белков, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция и клеточной смерти [12]. Также ASIC каналы играют различные роли в патофизиологии боли, ишемических ударах и психиатрических заболеваниях [16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли ASIC каналов в хеморецепции в различных областях мозга. Закисление в области латерального гипоталамуса стимулирует дыхание посредством активации ASIC1a канала на поверхности орексиновых нейронов [17]. Роль ASIC в регуляции дыхания показана также в ней-

Таблица 1. Сенсоры pH в нервной системе

		pH <sub>0.5</sub> /pK <sub>a</sub>	Эффект pH	Ссылки
<b>Ионные каналы</b>				
ASICs	ASIC1a	5.8–6.6	Активируется при понижении внеклеточного pH < 7	[15]
	ASIC1b	6.1–6.2	Активируется при понижении внеклеточного pH < 6.5	
	ASIC2a	4.5–4.9	Активируется при понижении внеклеточного pH < 5	
	ASIC3	6.4–6.6	Активируется при понижении внеклеточного pH < 7	
K <sub>2p</sub> каналы	TASK-1	7.3	Ингибируются понижением внеклеточного pH < 8.4	[21]
	TASK-3	6.0–6.6	Ингибируются понижением внеклеточного pH < 7.4	[22, 123]
	TASK-2	8.0–8.3	Ингибируется при понижении внеклеточного pH < 9.1	[23, 124]
	TALK-1	–	Активируется при повышении внеклеточного pH > 7.8 (max выше 10)	[35]
	TALK-2	9.5	Активируется при повышении внеклеточного pH > 7.8 (max выше 10)	[36]
	TREK-1	7.3	Активируется при повышении внеклеточного pH > 6.9	[37]
		6.0	Активируется при понижении внутриклеточного pH < 7.2	[38]
	TREK-2	7.3	Активируется при понижении внеклеточного pH < 8.5	[37]
		–	Активируется при понижении внутриклеточного pH < 7.2	[39]
	TRESK	–	Активируется при повышении внеклеточного pH в диапазоне 5.6–9	[40]
		–	Активируется при повышении внутриклеточного pH в диапазоне 5.6–9	
Kir	Kir1.1	6.5–7.2	Ингибируются понижением внутриклеточного pH	[48]
	Kir2.3	6.8–7.4	Ингибируются понижением внеклеточного pH < 7–7.5	[48]
		6.7	Ингибируются понижением внутриклеточного pH < 7	[48]
	Kir2.4	7.14	Активируется при повышении внеклеточного pH > 6 (max 8.5–9)	[125]
		6.0–6.1	Ингибируются понижением внутриклеточного pH	[48]
	Kir4.1	6.7–7.1	Ингибируются понижением внутриклеточного pH	
	Kir4.1–Kir5.1	6.8–7.5	Ингибируются понижением внутриклеточного pH	
	Kir4.2–Kir5.1	7.6	Ингибируются понижением внутриклеточного pH	
	Kir6.1	7.1	Активируются понижением внутриклеточного pH	[14]
Kir6.2	7.2	Активируются понижением внутриклеточного pH	[14]	
Потенциал-зависимые K <sup>+</sup> каналы	Kv1.2	4.9	Активируется при повышении внеклеточного pH > 4	[45, 46, 48]
	Kv1.3	–	Активируется при повышении внеклеточного pH	[44]
	Kv1.4	6.3/7.5	Активируется при повышении внеклеточного pH > 5.5	[45, 48]
	Kv1.5	6.2–7.2	Активируется при повышении внеклеточного pH > 5.5	[46, 48]
	Kv2.1	<6.2	Активируется при повышении внеклеточного pH	[48]
	Kv11.1	–	Ингибируются понижением внеклеточного pH от 8.5 до 6.5	[47]
TRPs	TRPV1	5.4	Активируются при повышении внеклеточного pH	[126]
	TRPV4	5–5.4	Активируются при повышении внеклеточного pH	[127]
	TRPC4	7.2	Активация при понижении pH ниже 8.0, 6.5–6.0 максимум активации, ингибирование <6.0–4.2	[49]
		(активация)		
		5.2	(ингибирование)	

Таблица 1. Продолжение

		$pH_{0.5}/pK_a$	Эффект pH	Ссылки
	TRPC5	7.3 (активация) 6.0 (ингибирование)	Активация при понижении pH ниже 8.0, 6.5 – максимум активации, ингибирование <6.5–5.5	[49]
	TRPC6	5.7	Ингибируется при понижении внеклеточного pH	[49]
	TRPP2	7.5 (активация)	Активируется при повышении pH выше 6.0, максимум активации 9.0, дальнейшее понижение pH до 10.0 ингибирует канал	[52]
<b>Ионотропные рецепторы</b>				
GABA	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$ $\alpha 3\beta 2\gamma 2$	7.7	Ингибируется при понижении pH в диапазоне от 8.5 до 6.4	[56]
NMDAR		6.9–7.3	Ингибирование при понижении pH от 8.4 до 6	[65, 66]
P2X	P2X <sub>1</sub>	6.3	Ингибирование при понижении внеклеточного pH	[59]
	P2X <sub>2</sub>	7.1–7.3	Активируется при понижении pH	[59]
	P2X <sub>3</sub>	6.0	Ингибирование при понижении pH	[59]
	P2X <sub>4</sub>	6.8	Ингибирование при понижении pH	[59]
	P2X <sub>5</sub>	–	Ингибирование при понижении pH в диапазоне от 8 до 5.5	[128]
	P2X <sub>7</sub>	6.1	Ингибирование при понижении pH	[59]
	P2X <sub>2/3</sub>	–	Активируется при pH 6.3, ингибируется при pH 8.3	[59]
	P2X <sub>2/6</sub>	7.1 (активации)	Активируется при понижении pH от 8 до 6.3, при понижении pH ниже 6.3 ингибируется	[60]
	P2X <sub>1/5</sub>	–	Ингибируется при pH выше и ниже 7.3	[59]
<b>G-белоксопряженные рецепторы</b>				
GPCRs	OGR1	7.48	Активируется при понижении внеклеточного pH, максимум 6.8–7, при pH < 6.5 ингибирование	[70]
	GPR4	7.55	Активируется при понижении внеклеточного pH, максимум 6.8–7, при pH < 6.5 ингибирование	[70]
	TDAG8	7.0–7.1	Активируются при понижении внеклеточного pH, 6.5–6.8 – максимум, ниже 6.5 ингибирование	[72]
	G2A	–	Активируются при понижении внеклеточного pH ниже 7.6	[71]
<b>Рецепторные тирозинкиназы (РТК)</b>				
РТК	IRR	8.4	Активируются при повышении внеклеточного pH выше 7.9	[77]
	ErbB2	8.6	Активируются при повышении внеклеточного pH выше 8	[96]
	c-Met	8.4	Активируются при повышении внеклеточного pH выше 8	[102]
<b>Другие белки</b>				
Connexins	Cx26	7.2–7.3	Активируется при повышении внеклеточного pH выше 6.6	[112]

Таблица 1. Окончание

		pH <sub>0.5</sub> /pK <sub>a</sub>	Эффект pH	Ссылки
Receptor guanylyl cyclase	Cx43		Активируется при повышении внеклеточного pH от 7.4 до 8.5	[111]
	Cx45	7.0	Активируется при повышении внутриклеточного pH > 6.4	[115]
	Cx57	7.4	Активируется при повышении внутриклеточного pH > 7.2	[114]
	Cx50 > Cx46 > > Cx45 > Cx26 > > Cx37 > Cx43 > > Cx40 > Cx32	7.2–6.5	Ингибирование при понижении внутриклеточного pH	[113]
	GCY-14		Активируется в диапазоне pH 8–10.9	[118]
	Cl <sup>-</sup> channel	SsCl	7.55	Активируется при повышении внеклеточного pH > 6.5
	pHCl	7.33	Активируется при повышении внеклеточного pH > 6.5	[130]

ронах NTS (nucleus tractus solitarius) [18] и вентролатеральной медуллы (VLM) [19]. Закисление вентролатеральной медуллы крысы путем микроинъекций искусственной спинномозговой жидкости с pH 6.5 стимулировало дыхание, амилорид и PcTx1 ингибировали этот эффект, что предполагает участие гомомерного ASIC1a или гетеромерного ASIC1a/2 каналов в центральной хеморецепции [19].

**Two-Pore Domain Potassium Channels (K<sub>2P</sub> channels).** Другим примером ионных каналов, реагирующих на изменение pH, являются двупоровые калиевые каналы TASK, TALK, TREK. В нервной системе обнаруживаются pH-чувствительные каналы TASK-1, TASK-2 и TASK-3. Причем TASK-2 экспрессируется только в некоторых областях ствола головного мозга, включая RTN (retrotrapezoid nucleus) [20]. RTN – это кластер нейронов, которые активируются при гиперкапнии (повышенном содержании CO<sub>2</sub> в крови) и стабилизируют артериальное P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, регулируя вентиляцию легких. Для этих каналов токи максимальны при щелочных значениях pH, при уменьшении pH проводимость каналов значительно уменьшается. Было показано, что для TASK-1 при pH 7.7 наблюдается 90% тока от максимально возможного, тогда как при pH 6.7 только 10% [21]. В случае TASK-3 при понижении внеклеточного pH с 7.2 до 6.4 и до 6.0 наблюдалось понижение тока на 74 и 96% соответственно [22]. TASK-2 демонстрирует 90% от максимально возможного тока при pH 8.8 и только 10% при pH 6.5 [23].

Для каналов TASK-1 и TASK-3 был обнаружен остаток гистидина в позиции 98, отвечающий за pH чувствительность канала, он располагается рядом с ионо-проводящей порой. Мутация этого остатка приводит к потере pH чувствительности ка-

налов [22]. Механизм pH чувствительности TASK-2 отличается. В аналогичной позиции канала TASK-2 располагается остаток аспарагина, замена которого на гистидин приводит к парадоксальному уменьшению pH-чувствительности канала. Было показано, что несколько заряженных аминокислотных остатков из петли между первым трансмембранным доменом и доменом, образующим пору, вносят значительный вклад в pH-чувствительность канала [24]. Предполагается, что физиологическая роль каналов TASK заключается в контроле клеточной возбудимости [25]. Было показано, что повышенная экспрессия TASK, в частности, TASK-3 вносит вклад в K<sup>+</sup> зависимый апоптоз нейронов мозжечка [26]. Апоптоз может быть предотвращен, если клетки культивировать при кислых значениях pH, ингибирующих активность TASK [26]. О физиологической важности TASK-3 свидетельствует также повышенная экспрессия ионного канала в различных видах опухолей человека [27, 28].

Специфичная экспрессия и экспериментальные данные с нокаутными животными указывают на то, что TASK-2 является одним из главных медиаторов респираторной хемочувствительности, способности мозга чувствовать CO<sub>2</sub> и/или pH и в соответствии с этим менять дыхание, регулируя таким образом газовый состав крови и pH [29, 30]. Было показано что ионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> могут напрямую регулировать активность хемочувствительных нейронов RTN, предположительно, посредством TASK-2 [31].

TASK-1 и TASK-3 мРНК была обнаружена в нейронах locus coeruleus и raphe nuclei [32]. Недавние исследования указывают на то, что TASK-1 и TASK-3 также вносят вклад в центральную регуляцию дыхания, действуя совместно в восприя-

тии локальных изменений рН в нейронах VLM. Блокирование TASK путем микроинъекции неселективного антагониста TASK bupivacaine (BUP), специфического антагониста TASK-1 anandamide (AEA) или специфического антагониста TASK-3 рутения красного (RR) в VLM увеличивало разрядку диафрагмального нерва (iPND), сокращало время вдоха (Ti) и увеличивало активность дыхательного центра (iPND/Ti). Микроинъекция щелочной искусственной спинномозговой жидкости уменьшала активность дыхательного центра, данный эффект был ингибирован добавлением AEA [33]. Кроме того, у мышей с двойным нокаутом по генам, кодирующим TASK-1 и TASK-3, наблюдался респираторный фенотип, отличный от фенотипов с одиночными нокаутами TASK-1 и TASK-3. Данный фенотип характеризовался заметно увеличенным дыхательным объемом и аномальным увеличением вентиляции при гипероксии (100% O<sub>2</sub>). TASK-1 и TASK-3, по-видимому, выполняют различные специфические задачи в сложных процессах, лежащих в основе хеморецепции и дыхательного контроля [34].

Также рН-чувствительностью обладают каналы TALK-1, TALK-2 (TASK-4). Эти каналы активируются при защелачивании внеклеточной среды в диапазоне рН 7.5–10. Чувствительность к рН TALK-1 и TALK-2 смещена в щелочную сторону по сравнению с TASK-1, TASK-3, а также TASK-2. Их токи в значительной степени (TALK-1) или почти полностью (TALK-2) ингибируются при физиологическом значении рН 7.4, и максимальная активация достигается выше рН 10 [35, 36]. Ионные каналы TREK-1 и TREK-2 чувствительны к изменениям как внеклеточного, так и внутриклеточного рН. TREK-1 активируется при повышении внеклеточного рН > 6.9, достигая максимума активации при рН около 8. TREK-2 наоборот активируется при понижении рН ниже 8.5, с максимумом активации при рН около 6 [37]. При этом внутриклеточное закисление ниже рН 7.2 вызывает активацию обоих каналов [38, 39].

Каналы TRESK блокируются внеклеточным и внутриклеточным подкислением и активируются внеклеточным и внутриклеточным подщелачиванием среды [40]. Изменения внеклеточного рН от 7.3 до 5.6 и 8.9 приводили к ингибированию (80%) и усилению (120%) токов TRESK соответственно, от активности канала, наблюдаемой при рН 7.3. Такой же эффект наблюдался при изменениях внутриклеточного рН. Изменения рН от 7.3 до 5.6 и 8.9 привели к ингибированию (39%) и усилению (140%) токов TRESK соответственно [40]. TRESK является основным фоновым каналом K<sub>2р</sub> в нейронах DRG, нокаут гена TRESK показал, что этот канал играет роль в регуляции возбудимости нейронов DRG [14].

**Калиевые каналы Kir.** Еще одними калиевыми каналами, реагирующими на изменение рН, являются калиевые каналы Kir (Inwardly-rectifying potassium channels). Эти каналы характеризуются тем, что входящий ток ионов калия проходит через них с большей легкостью, чем выходящий. Семейство каналов Kir состоит по крайней мере из 16 различных субъединиц, которые разделяют на семь подсемейств (Kir1.x–Kir7.x). Все Kir каналы состоят из 4 α-субъединиц, образующих гомомерные или гетеромерные каналы, обладающие различными свойствами [41]. Калиевые каналы Kir регулируют различные процессы, включая клеточную возбудимость, сосудистый тонус, сердечный ритм [41]. Kir2.3 экспрессируется в мозге, главным образом, в переднем мозге и обонятельной луковице. Внеклеточные протоны ингибируют токи Kir2.3, в то же время при щелочном рН 8.5 наблюдалось увеличение входящего тока [42]. Kir2.3 может активироваться также при увеличении внутриклеточного рН в диапазоне от 6 до 7. Калиевый канал Kir 2.4 активируется при повышении внеклеточного рН > 6, достигая максимума при рН 8.5–9. В мозге экспрессируются также чувствительные к рН калиевые каналы Kir1.1, Kir4.1, Kir4.2, Kir5.1, Kir6.1, Kir6.2. Эти каналы высокочувствительны к изменениям внутриклеточного рН в области физиологических значений. Активность калиевых каналов Kir1.1, Kir4.1, Kir4.2 и Kir5.1 ингибируется при понижении внутриклеточного рН. Kir6.1 и Kir6.2 активируются при понижении внутриклеточного рН, достигая максимума активации при рН 6.5–6.8, при дальнейшем понижении рН канал ингибируется [14]. Kir5.1 субъединицы не образуют функциональные гомомеризуются с Kir4.1 субъединицами в астроцитах, *in situ* гибридизацией показан высокий уровень экспрессии Kir4.1 и Kir5.1 в RTN. В RTN астроцитах были зарегистрированы рН-чувствительные токи, которые ингибировались при добавлении специфических ингибиторов Kir4.1 и Kir5.1 каналов [43]. Таким образом, гетеромерные Kir4.1–Kir5.1 каналы рассматриваются как возможные кандидаты на роль рН-сенсоров в RTN астроцитах. Так как эти каналы чувствительны к изменениям внутриклеточного рН, предполагается, что эффект наблюдаемый в RTN астроцитах опосредован Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> котранспортером [43].

**Потенциал-зависимые K<sup>+</sup> каналы (Kv).** Другими рН-чувствительными молекулами в нейронах являются Kv каналы. Каналы Kv, состоящие из субъединиц, содержащих шесть трансмембранных сегментов, регулируются изменениями мембранного потенциала. Инактивация активированного канала Kv1.3 задерживается при снижении внеклеточного рН [44], тогда как инактивацию каналов Kv1.2, Kv1.4, Kv1.5 и Kv11.1 ускоряет внеклеточный

ацидоз [44–47], но чувствительность к изменениям pH широко варьируется среди субъединиц Kv каналов. Kv1.2 и Kv2.1 относительно нечувствительны к ингибированию при понижении внеклеточного pH, с pK 5 и < 6.2 [48]. Напротив, Kv1.4 и Kv1.5 более чувствительны к ингибированию при понижении внеклеточного pH, с pK 6.3 [45] и 6.2–7.2 [48] соответственно. Интересно, что Kv1.4, по-видимому, очень чувствителен к ингибированию при понижении внутриклеточного pH с pK 7.5 [48]. Влияние кислотного pH на токи Kv1.2 зависит от потенциала, чем более положительный потенциал, тем меньше ингибирование. Тогда как влияние кислотного pH на токи Kv1.4 не зависело от напряжения [45].

Роль Kv-каналов в центральной хеморецепции не ясна. То, что эти каналы обладают чувствительностью к изменениям как внутриклеточного, так и внеклеточного pH, делает их возможными мишенями в условиях гиперкапнии. Было показано, что ингибиторы Kv-каналов ТЕА и 4-аминопиридин уменьшают эффект гиперкапнии на хемочувствительные нейроны области LC и NTS, что предполагает участие Kv-каналов в хеморецепции [48].

**TRPs.** К изменению концентрации  $H^+$  могут быть чувствительны ионные каналы TRP (transient receptor potential channels, каналы транзientного рецепторного потенциала). Выделяют семь семейств TRP каналов: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP, TRPML и TRPN. Эти каналы широко экспрессируются на плазматической мембране в различных клетках, включая нейроны. Также многообразны внеклеточные стимулы, активирующие TRP-каналы. К pH-чувствительным относятся TRPV1, TRPV4, TRPC4, TRPC5 и TRPC6 каналы. TRPV1 – неселективный катионный канал, который активируется при pH ниже 6 и преимущественно проводит ионы  $Ca^{2+}$ . По некоторым данным TRPV1 может проводить ионы  $H^+$ , вызывая внутриклеточное закисление, что может активировать другие ионные каналы, чувствительные к внутриклеточному pH [14]. Подобно TRPV1 канал TRPV4 также активируется при понижении pH ниже 6. Каналы TRPC4 и TRPC5 активируются при более физиологических значениях pH от 7.4 до 6.5. При дальнейшем понижении pH ниже 6.5–6.0 наблюдается ингибирование каналов. TRPC6 – ингибируется при понижении pH [49]. Исследования указывают на роль каналов TRP в ответе на изменение pH/pCO<sub>2</sub> в глиальных клетках, предполагается активация каналов при понижении внутриклеточного pH [6]. При этом в нейронах locus coeruleus (LC), которые участвуют в регуляции дыхания в ответ на повышение pCO<sub>2</sub> в крови, было показано, что TRPC5 канал активируется внеклеточным и  $Ca^{2+}$ -зависимым внутриклеточным закислением [50]. Применение специфиче-

ских ингибиторов TRPC каналов SKF-96365, в присутствии которых LC нейроны не реагировали на изменение pH, свидетельствует о роли каналов TRPC в хеморецепции в LC нейронах [50]. С применением капсаицина специфического агониста TRPV1 был показан незначительный вклад каналов TRPV1 в центральную хеморецепцию [51]. В отличие от ионных каналов TRPV1, TRPV4, TRPC4, TRPC5 и TRPC6 ионный канал TRPP2 активируется щелочным pH.

При экспрессии TRPP2 в НЕК293Т клетках наблюдалось увеличение токов в диапазоне pH от 8 до 9, дальнейшее повышение pH до 10, уменьшало TRPP2 токи [52]. TRPP2 экспрессируется во многих тканях, включая мозг. Однако роль TRPP2 в центральной хеморецепции остается предметом изучения.

### *Ионотропные рецепторы*

**GABA.** Одним из рецепторов, реагирующих на изменение pH, является GABA<sub>A</sub> рецептор. GABA<sub>A</sub> рецептор представляет собой ионотропный рецептор, эндогенный лиганд которого ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота) является главным ингибиторным нейротрансмиттером центральной нервной системы. При активации GABA<sub>A</sub> рецепторы селективно проводят ионы  $Cl^-$ , что приводит к гиперполяризации нейрона и ингибированию синаптической передачи. GABA<sub>A</sub> рецепторы состоят из пяти субъединиц. Существование шести  $\alpha$ , трех  $\beta$ , трех  $\gamma$ , одной  $\delta$ , одной  $\epsilon$ , одной  $\theta$ , одной  $\pi$  и трех  $\rho$  субъединиц обуславливает многообразие GABA<sub>A</sub> рецепторов с различным составом субъединиц, с различной локализацией и с отличающимися фармакологическими свойствами [53]. Однако большинство GABA<sub>A</sub> рецепторов состоят из двух  $\alpha$ , двух  $\beta$  и одной  $\gamma_2$  субъединицы. Изменения pH вызывают аллостерические изменения молекулы рецептора, приводящие к изменению лиганд-зависимой активности. Интересно, что в зависимости от состава субъединиц, разные формы рецепторов обладают разной чувствительностью к изменению pH внеклеточной среды. В общих случаях наблюдается уменьшение активности рецептора при кислых значениях pH, тогда как в некоторых случаях этот эффект минимален [54, 55]. По сравнению с контролем при pH 7.3 при повышении pH до 8.4 ток GABA был увеличен в 3 и 2.6 раза в GABA рецепторах  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  и  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  соответственно. Подкисление внеклеточного pH имело противоположный эффект, при pH 6,4 токи GABA понижались в 2 раза [56].

Прямых доказательств роли GABA рецептора как pH-сенсора в центральной хеморецепции нет. Однако известно, что ГАМК-синтезирующие нейроны ингибируют серотониновые нейроны, которые играют важную роль в хеморецепции pH/CO<sub>2</sub>

в области *medullary raphe*, при участии  $GABA_A$  и  $GABA_B$  рецепторов.  $CO_2$  ингибирует в свою очередь ГАМК-синтезирующие нейроны, таким образом при изменении  $pH/CO_2$  помимо непосредственной активации серотониновых нейронов отсутствует эффект их ингибирования, что в результате стимулирует дыхание [57].

**P2X.** Пуриноцепторы P2X представляют собой АТФ-зависимые ионотропные каналы. При связывании внеклеточного АТФ P2X неселективно проводят ионы  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Субъединицы P2X образуют гомо- или гетеротримеры. На данный момент идентифицированы семь субъединиц P2X (P2X<sub>1</sub>–P2X<sub>7</sub>). Их мембранная топология характеризуется двумя трансмембранными доменами, между ними располагается очень длинная внеклеточная полипептидная петля, которая состоит из примерно 280 аминокислот и богата цистеином. N- и C-концы белка ориентированы внутрь клетки [58]. На изменения  $pH$  реагируют P2X<sub>1</sub>, P2X<sub>2</sub>, P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>5</sub> и P2X<sub>7</sub> субъединицы [14, 59]. Понижение  $pH$  снижает эффективность связывания АТФ гомомультимерных рецепторов P2X<sub>1</sub>, P2X<sub>3</sub>, P2X<sub>4</sub>, P2X<sub>5</sub> и P2X<sub>7</sub>, повышение  $pH$  не оказывает никакого эффекта. Напротив, подкисление сенсibiliзирует гомомультимерные рецепторы P2X<sub>2</sub> к активирующему действию АТФ, тогда как при щелочных значениях  $pH$  выше 7.5 эффективность действия агониста на гомомультимерные рецепторы P2X<sub>2</sub> снижается [14]. Субъединицы P2X специфически экспрессируются в различных частях мозга, встречаются как гомо- так и гетеромультимерные комплексы, которые различаются  $pH$ -чувствительными свойствами. Гетеромультимерный комплекс P2X<sub>2/6</sub> активируется при понижении  $pH$  от 8 до 6.3 и ингибируется при дальнейшем понижении  $pH$  ниже 6.3 [60]. Гетеромультимерный комплекс P2X<sub>2/3</sub> также активируется при понижении  $pH$  от 8.3 до 6.3 [59]. Комплекс P2X<sub>1/5</sub> ингибируется при  $pH$  выше и ниже 7.3 [59]. Высокая экспрессия P2X<sub>2</sub> в областях мозга, отвечающих за респираторную активность, включая *preBötC* и *VRG* [61], делают P2X<sub>2</sub> вероятным кандидатом на роль  $pH$ -сенсора, играющего роль в центральной хеморецепции. Хотя прямых доказательств этого нет, многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о роли пуриновых рецепторов в опосредовании клеточного ответа хемочувствительных респираторных нейронов на увеличение концентраций  $H^+$  и  $CO_2$ . Увеличение внеклеточной концентрации АТФ в ответ на изменение  $pH/pCO_2$  в респираторных областях мозга активирует пуриновые рецепторы и соответствующие сигнальные пути, что в результате стимулирует дыхание [10, 62, 63].

**NMDAR.** Еще одними рецепторами, реагирующими на изменение внеклеточного  $pH$ , являются

NMDAR рецепторы (N-methyl-D-aspartate receptors). NMDAR рецепторы участвуют в контроле формирования памяти, пластичности синаптических связей, неправильная работа рецепторов, как гипер-активация, так и гипо-активация связана со многими неврологическими и психиатрическими заболеваниями, включая патологическую боль, эпилепсию, болезнь Альцгеймера, шизофрению, депрессию и слабоумие [64]. NMDAR рецепторы представляют собой большие гетеротетрамерные мембранные комплексы. Различные лиганды и аллостерические соединения, связываясь с большими внеклеточными доменами рецепторов, регулируют активность трансмембранного домена, представляющего собой ионный канал. Активность NMDAR рецепторов сильно зависит от изменения внеклеточного  $pH$ . При  $pH$  8.4 рецепторы полностью активированы, тогда как понижение  $pH$  до 6 полностью ингибирует рецептор [65–67]. Есть данные, свидетельствующие о том, что значительная часть постсинаптического тока NMDAR зависит от внеклеточного защелачивания, генерируемого  $Ca^{2+}$ -АТФазой плазматической мембраны (PMCA) [68]. Ингибирование NMDAR рецепторов при внеклеточном ацидозе способствует уменьшению повреждений кортикальных нейронов, вызванных токсичным воздействием глутамата [67]. Показано, что астроциты в области продолговатого мозга мыши могут синтезировать, хранить и высвобождать D-серин, агонист NMDAR, в ответ на повышение уровня  $CO_2$ . Введение D-серина увеличивало частоту дыхания мышей, блокирование NMDAR ингибировало этот эффект, что свидетельствует о роли NMDAR в центральной хеморецепции [69].

#### *G-белоксопряженные рецепторы*

К G-белоксопряженным рецепторам, реагирующим на понижение  $pH$ , относятся рецепторы мини-семейства G2A/OGR1, включающего G2A, GPR4, OGR1/GPR68 и TDAG8/GPR65. Первыми G-белоксопряженными рецепторами, реагирующими на изменение  $pH$ , были обнаружены рецепторы OGR1 и GPR4. При  $pH$  7.8 рецепторы неактивны, тогда как при  $pH$  6.8 полностью активированы. Однако понижение  $pH$  вызывает различные клеточные ответы. При активации OGR1 наблюдается образование инозитол фосфата, тогда как активация GPR4 стимулирует образование cAMP [70]. Рецептор G2A, активируясь внеклеточными протонами, вызывает образование инозитол фосфата [71], в то время как активация TDAG8 приводит к накоплению cAMP [72]. Стоит отметить, что активация рецептора G2A протонами, а также его принадлежность этому мини-семейству рецепторов ставится под сомнение некоторыми авторами [73].



Считается, что рецепторы семейства G2A/OGR1 вовлечены в поддержание кислотно-основного гомеостаза. Ранние исследования указывают на важнейшие функции рецепторов в организме. Так была продемонстрирована важная роль OGR1 в костной и мышечной тканях, GPR4 в эндотелиальной ткани сосудов, TDAG8 в иммунной системе [73]. Известно, что OGR1 экспрессируется в нервной системе, однако функция рецептора в мозге не изучена, также как и его способность активироваться протонами [73]. Было показано, что TDAG8 экспрессируется в мозге, а именно в переднем мозге, и активируется при кислых значениях pH. При активации рецептора наблюдается увеличение концентрации cAMP и pCREB [74]. Недавние исследования показали важнейшую роль GPR4 в мозге. GPR4 экспрессируется в хемосенсорных нейронах RTN (retrotrapezoid nucleus), которые поддерживают кислотно-щелочной баланс в организме, посредством регуляции дыхания. Удаление гена GPR4 приводило к нарушению ацидоз-зависимой активации RTN нейронов и увеличению частоты случаев удушья. Таким образом, GPR4, наряду с упомянутым выше ионным каналом TASK-2, также экспрессирующимся в RTN нейронах, является одним из главных медиаторов респираторной хемочувствительности [30].

#### Рецепторные тирозинкиназы

**IRR.** Рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR) является членом минисемейства рецептора инсулина, которое также включает рецептор инсулина (IR) и рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR). Рецепторы минисемейства рецептора инсулина существуют на мембране в виде гомологичных димеров, соединенных дисульфидными связями. При созревании оба мономера подвергаются протеолиту в примембранной зоне внеклеточной части. В результате молекула рецептора состоит из двух пар ковалентно связанных  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Во внеклеточной N-концевой части  $\alpha$ -субъединицы у всех трех рецепторов находятся два лейцин-богатых домена L1 и L2, между которыми располагается фуриноподобный богатый цистеином домен C. Далее следуют три фибронектиновых повтора III типа FnIII-1, FnIII-2 и FnIII-3. C-концевая внутриклеточная часть  $\beta$ -субъединицы содержит каталитический домен, способный фосфорилировать тирозин, что является общим свойством рецепторных тирозинкиназ.

Физиологическая роль рецептора IRR до недавнего времени была неизвестна, так как попытки найти природный лиганд рецептора белковой или пептидной природы были безуспешными [75]. Нами было установлено, что IRR может напрямую активироваться слабощелочной внеклеточной средой pH > 7.9. Активация IRR щелочной

средой специфична, дозозависима, а также обусловливается конформационными изменениями во внеклеточной части рецептора при повышении pH внеклеточной среды [76, 77].

Очевидный фундаментальный интерес представляет вопрос, чем определяются столь разительные отличия функций рецепторов IR и IGF-IR, имеющих белковые лиганды, с одной стороны, и IRR, с другой.

Эксперименты с химерными белками, в которых отдельные домены IRR были заменены на гомологичные участки рецепторов IR и IGF-IR [78–80], продемонстрировали важнейшую роль внеклеточных доменов L1C, L2 в pH-чувствительности рецептора. Также была показана роль фибронектиновых доменов в активации рецептора IRR. Замена FnIII-2 и FnIII-3 доменов гомологичными участками IR приводила к значительному снижению или исчезновению pH-чувствительности химерного рецептора [81], а мутации аминокислотных остатков, потенциальных сайтов гликозилирования, на Ala в химерных белках, приводили к частичному восстановлению pH-чувствительности [82]. Предполагается, что активация IRR включает два отдельных pH-зависимых центра в эктодомене рецептора, которые действуют совместно, индуцируя конформационные изменения в молекуле IRR, приводящие к автофосфорилированию внутриклеточных киназных доменов рецептора [81].

Функцию IRR как сенсора щелочной внеклеточной среды подтверждают физиологические эксперименты. У мышей с направленной инактивацией гена *insrr*, кодирующего рецептор IRR, наблюдалось нарушение регуляции кислотно-щелочного равновесия. У мышей, нокаутных по гену *insrr*, щелочная нагрузка на организм сопровождалась метаболическим ацидозом и пониженной секрецией бикарбоната в мочу [77]. Животные дикого типа и с нокаутом гена *insrr* по-разному реагировали на острый экспериментальный алкалоз, вызванный введением бикарбоната в кровь. Интересно, что у мышей с нокаутом IRR, также как и у мышей дикого типа, наблюдается компенсация алкалоза, судя по снижению pH крови, однако это происходит не вследствие секреции избыточного бикарбоната в мочу, а в результате повышения концентрации CO<sub>2</sub> в крови, что, по-видимому, вызвано замедлением дыхания или ускорением метаболизма [83].

В отличие от своих близких гомологов рецепторов IR и IGF-IR, которые экспрессируются в широком спектре тканей и клеток, экспрессия IRR специфична, рецептор обнаруживается в некоторых органах, в определенных типах клеток. Наибольшее количество IRR было обнаружено в почке. В меньших концентрациях мРНК IRR была обнаружена в мозге, желудке, поджелудочной железе.

В нервной системе мРНК IRR обнаружена в сенсорных и симпатических нейронах, где IRR коэкспрессируется с тирозинкиназным рецептором фактора роста нервов (NGF) TrkA [75]. Экспрессия IRR и TrkA появляется на перинатальной стадии развития в базальных нейронах переднего мозга, причем мРНК обоих рецепторов обнаруживается в развивающейся нервной системе только совместно. Также имеются данные об экспрессии IRR в холинергических нейронах переднего мозга, где также наблюдается коэкспрессия с рецептором TrkA [75]. Кроме того, IRR был обнаружен в нейробластомах. Экспрессия IRR значительно коррелировала с благоприятным прогнозом в случае нейробластомы [84].

По данным Allen Brain Atlas (<http://mouse.brain-map.org>) наибольшая экспрессия IRR наблюдается в области таламуса, а именно в области PVT – paraventricular nucleus of thalamus, меньшее количество обнаружено в областях ствола мозга, Area Postrema и область ядра XII пары черепных нервов. Область PVT вносит вклад в регуляцию поведения, стресса, мотивации, настроения, аппетита. Также представлены анатомические данные, которые показывают, что PVT передает информацию от нейронов, участвующих в висцеральной или гомеостатической функции [85, 86]. Area postrema (AP), область продолговатого мозга, является одним из циркумвентрикулярных органов, обеспечивающих связь между центральной нервной системой и кровеносной системой в области, где гемато-энцефалический барьер является наиболее проницаемым. AP обеспечивает передачу информации о химическом составе крови в другие области нервной системы.

Местоположение AP за пределами гематоэнцефалического барьера делает этот участок мозга жизненно важным в управлении автономными функциями центральной нервной системы, AP участвует в вегетативном контроле многих физиологических систем, включая сердечно-сосудистую систему и системы, контролирующие питание и обмен веществ [87]. Известно, что AP отвечает за рвотный рефлекс и образует комплекс с соседней областью NTS, которая участвует в регуляции дыхания и поддержании рН [88]. По данным электронного ресурса (<http://www.emouseatlas.org>) IRR также обнаружен на эмбриональной стадии развития мыши в большом количестве в ганглиях тройничного нерва (trigeminal V ganglion), языкоглоточного нерва (glossopharyngeal IX ganglion), спинномозгового нерва (dorsal root ganglion) и поджелудочной железе, в меньшем количестве в почечных канальцах. Также экспрессия IRR была показана в нейронах спинномозговых ганглиев взрослых мышей (6–8 недель) с использованием метода РНК-секвенирования отдельных клеток, причем в этих же клетках наблюдается высокий уровень экспрессии рецептора TrkA [89]. С использованием метода RT-PCR

(reverse transcription PCR) была показана экспрессия рецептора IRR, а также других членов семейства IR и IGF-IR, в одноклеточных эмбрионах мыши и бластоцистах, что также предполагает роль рецептора в развитии организма [90].

Так как IRR и TrkA располагаются рядом на хромосоме и имеют общие регуляторные элементы, расположенные между этими двумя генами, было предположено, что IRR не играет специфической роли в нервной системе, и его присутствие определяется только экспрессией TrkA [91]. Тем не менее, значительные изменения внеклеточного рН в нервной ткани происходят как во время нормального физиологического функционирования, так и при патологических состояниях, таких как эпилепсия, инсульт, диабет и др. Значительный алкалоз в тканях периферической или центральной нервной системы может наблюдаться во время гипогликемии, ишемии или почечной недостаточности. В частности, алкалоз тканей является одним из отличительных признаков повреждения головного мозга, вызванного гипогликемией [92]. Можно предположить, что одной из функций IRR является нейропротекторная передача сигнала, способствующая выживанию клетки, в ответ на острый алкалоз нервных тканей в результате патофизиологических состояний.

У мышей, нокаутных по гену IRR, был обнаружен поведенческий фенотип, заключающийся в дефиците агрессивно-оборонительного поведения животных [93]. Насколько данный фенотип связан с функцией IRR в качестве физиологического сенсора рН, остается предметом изучения.

**ErbB2 и c-Met.** ErbB2 является онкогенной рецепторной тирозинкиназой, связанной с раком молочной железы. Он является членом минисемейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Минисемейство EGFR состоит из четырех членов ErbB1–4. ErbB2 в настоящее время рассматривается как рецептор-сирота, поскольку сам по себе он не связывает EGF-подобные лиганды и может быть активирован только тогда, когда сверхэкспрессируется в злокачественных клетках или находится в комплексе с ErbB3, другим членом минисемейства EGFR. Как показали структурные исследования, ErbB2 не способен связывать лиганд, поскольку его внеклеточный лиганд-связывающий домен уже находится в конформации, связанной с лигандом, тем самым блокируя доступ любого другого пептидного лиганда в эту область [94]. Активация ErbB2 происходит при нефизиологически высоких уровнях экспрессии (например, в раковых клетках), что приводит к фосфорилированию лиганд-независимого рецептора. Активация ErbB2 наблюдалась в клетках рака мочевого пузыря, легких, желудка, яичников, простаты и молочной железы. Это явление связано с амплификацией гена ErbB2, что приводит к сверхэкспрессии белка ErbB2

на поверхности клетки [95]. Недавние исследования показали, что ErbB2 может быть активирован обработкой внеклеточной слабощелочной средой ( $\text{pH} > 8$ ). Таким образом, был описан новый лиганд-независимый механизм активации рецептора ErbB2 [96]. ErbB2 экспрессируется в нервной ткани в небольшом количестве. ErbB2 экспрессируется в мозжечке [97]. Экспрессия ErbB2 и ErbB3 наблюдается в ганглиях спинного мозга зрелой крысы, тогда как ErbB1 и ErbB4 демонстрировали низкую экспрессию. При повреждении периферического нерва наблюдалось значительное увеличение экспрессии ErbB2 и ErbB3 по сравнению с неповрежденным нервом [98].

Известно, что ErbB рецепторы экспрессируются в Шванновских клетках, и их экспрессия регулируется при повреждениях нервной ткани [99]. Недавние исследования показали, что активация рецептора ErbB2 в Шванновских клетках способствует увеличению регенерации спинномозговых аксонов при повреждениях [100].

Другой активируемой щелочью рецепторной тирозинкиназой является с-Met (Met). Met был обнаружен в качестве рецептора для фактора роста гепатоцитов (HGF), также известного как фактор рассеяния (SF). Связывание лиганда активирует Met-киназный домен, путем димеризации Met-субъединиц и приводит к аутофосфорилированию. Было показано, что активация сигнального пути Met ведет к широкому спектру клеточных реакций, включая ангиогенез, заживление ран, регенерацию тканей, пролиферацию, выживание, рассеяние, подвижность и инвазию [101]. Используя иммуноаффинную хроматографию с антифосфотирозинным антителом, было обнаружено фосфорилирование эндогенного Met-рецептора при щелочной обработке в клеточной линии САК1-1. Активация Met щелочью наблюдается при  $\text{pH} > 8.0$  и является дозозависимой. Специфичность ответа Met на щелочь была подтверждена обработкой с ингибитором Met киназы SU11274, а также с помощью нокаута Met-рецептора с использованием системы редактирования генома CRISPR/CAS9. Оба подхода полностью блокировали фосфорилирование Met в клетках САК1-1 в ответ на обработку клеток щелочной средой [102].

Рецептор Met экспрессируется как в центральной, так и в периферической нервной системе [103, 104]. Рецепторная тирозинкиназа Met участвует во многих процессах развития нервной системы, включая миграцию клеток, развитие дендритов и аксонов и синаптогенез [105, 106]. Экспрессия Met была обнаружена на пренатальной стадии развития в стволе мозга: включая субпопуляцию нейронов в черепных ядрах (cranial motor nuclei) (nVII, nA и nXII), подгруппу B6 dorsal raphe, ядре Баррингтона и в небольшом подмножестве нейронов в ядре одиночного тракта (nucleus of sol-

itary tract). В отличие от Met, ни полноразмерная форма, ни известные сплайсированные формы HGF не были обнаружены в пренатальном стволе мозга. Была выявлена экспрессия HGF в тканях-мишенях Met-экспрессирующих нейронов ствола мозга, что позволило предположить, что MET в этих нейронах может активироваться HGF из периферических источников [107]. Также можно предположить лиганд-независимый способ активации рецептора Met в стволе мозга. Вместе эти данные предполагают, что передача сигналов MET может влиять на развитие нейронов, которые участвуют в центральной регуляции желудочно-кишечной функции, движения языка, глотания, речи, стресса и настроения. Исследования долгосрочных изменений экспрессии мРНК белка HGF и его рецептора Met после повреждения спинного мозга у крыс выявили увеличение экспрессии как HGF, так и Met. Экспрессия мРНК HGF была значительно увеличена через 7 дней после травмы в поврежденном сегменте, а пик был через 7 дней. Экспрессия мРНК Met была повышена через 1 день после повреждения и достигла пика через 14 дней [108].

Изменения экспрессии рецепторов ErbB и Met в поврежденных тканях, по-видимому, играют важную роль в последующей регенерации нервной ткани. Алкалоз тканей, возникающий при некоторых повреждениях мозга может быть фактором, активирующим рецепторы ErbB2 и Met, которые активируют процессы регенерации.

### *Коннексыны*

Коннексыны – семейство мембранных белков, образующих коннексоны. Субъединица коннексина состоит из четырех трансмембранных доменов, двух внеклеточных петель, одной внутриклеточной петли, при этом оба конца белка ориентированы внутрь клетки. Шесть субъединиц белка образуют коннексон. Коннексоны соседних клеток образуют непрерывный канал (гемиканал), который осуществляет трансмембранный транспорт маленьких молекул, таких как АТФ,  $\text{NAD}^+$ , глутамат, простагландин E2, глюкоза. В человеческом геноме обнаружена 21 изоформа коннексинов, которые широко экспрессируются во многих тканях организма [109]. Коннексыны играют важную роль в развитии и гомеостазе организма [109, 110]. Было обнаружено, что гемиканал, образуемый коннексином Sx43, экспрессируемый в HeLa клетках, активируется щелочной внеклеточной средой при повышении внеклеточного pH от 7.4 до 8.5. Активация канала приводит к притоку ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку [111]. К pH-чувствительному каналу относится также Sx26. При pH 8 канал активен, тогда как понижение pH до 6.5 ингибирует канал [112]. Sx26, наряду с другими коннексинами чувствителен также к изменению

внутриклеточного рН. Внутриклеточное закисление ингибирует каналы, образованные коннексинами  $Cx50 > Cx46 > Cx45 > Cx26 > Cx37 > Cx43 > Cx40 > Cx32$ . Самый чувствительный к изменению рН  $Cx50$  ( $pK_a$  7.2), далее каналы расположены в порядке уменьшения рН-чувствительности, для  $Cx32$   $pK_a$  6.5 [113]. Каналы, образованные  $Cx45$  и  $Cx57$  активируются при повышении внутриклеточного рН выше 6.4 и 7.2 соответственно [114, 115]. Высокая экспрессия коннексинов  $Cx26$ ,  $Cx32$ ,  $Cx36$ ,  $Cx43$  в хемосенсорных областях мозга предполагает их участие в центральной хеморецепции [109]. Кроме того, коннексины рН-чувствительных астроцитов могут напрямую взаимодействовать с  $CO_2$ . Так в коннексинах 26, 30, 32 ( $Cx26$ ,  $Cx30$ ,  $Cx32$ ) содержится сайт связывания  $CO_2$ . При повышении  $pCO_2$  гемиканалы открываются и высвобождают АТФ [116, 117], который в свою очередь активирует хемочувствительные нейроны RTN [9, 10].

#### Рецепторные гуанилатциклазы

Было обнаружено, что трансмембранная рецепторная гуанилатциклаза GCY-14, экспрессирующаяся в хемосенсорных нейронах *C. elegans*, чувствует щелочной рН в диапазоне от 8 до 10.9. При активации GCY-14 образуется циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), который связывается с сGMP-зависимыми каналами, которые в свою очередь проводят ионы  $Ca^{2+}$  внутрь клетки, что приводит к активации нейрона [118]. Рецепторные гуанилатциклазы состоят из большого лиганд-связывающего внеклеточного домена, одного трансмембранного домена, внутриклеточного домена, подобного киназному и C-концевому гуанилатциклазного домена. Сайт-направленным мутагенезом показана роль остатка His174 во внеклеточном домене GCY-14 в рН-чувствительности белка. У животных экспрессируются семь форм мембранных гуанилатциклаз GC-A, GC-B, GC-C, GC-D, GC-E, GC-F и GC-G. Есть данные, что GC-D активируется  $CO_2$  или  $HCO_3^-$ , а GC-G –  $HCO_3^-$  [119].

#### Лиганд-зависимые хлоридные каналы

рН-чувствительные  $Cl^-$ -каналы являются членами семейства лиганд-зависимых ионных каналов. Их мембранная топология характеризуется четырьмя трансмембранными доменами и большой внеклеточной N-концевой частью. У беспозвоночных известны два рН-чувствительных  $Cl^-$ -канала рНCl и SsCl, которые активируются внеклеточным щелочным рН (при повышении рН больше 6.5). Хлоридный канал рНCl экспрессируется в нейронах дрозофилы. При экспрессии

рНCl в *Xenopus oocytes* или клетках насекомых Sf9 наблюдались  $Cl^-$  токи при изменении рН от нейтральных значений до 9.0, тогда как внеклеточное закисление до рН 5.8 ингибировало эти токи. Хлоридный канал SsCl клеща *Sarcoptes scabiei*, экспрессированный в *Xenopus oocytes* также обратимо активировался внеклеточным щелочным рН [120].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках основной догмы гомеостаза считается, что рН крови и внеклеточной среды организма должен быть близким к нейтральным величинам, а отклонения в физиологических условиях минимальными. Непрерывный процесс метаболизма и поступление пищи вызывают сдвиги кислотно-щелочного равновесия и требуют удаления избыточных кислот или оснований. В рамках целостного организма выведение части кислот или оснований в малом объеме невозможно без экстремальных изменений рН выводимых экстракорпоральных жидкостей, в частности почечного фильтрата [121]. Также направленное изменение рН необходимо для осуществления определенных внеклеточных функций, таких как пищеварение. В рамках одной клетки возможны изменения рН в органеллах от кислого (лизосомы) до щелочного (митохондрии). Таким образом, при жестком контроле рН основных жидкостей организма, в отдельных локациях возможны существенные сдвиги кислотно-щелочного равновесия.

На сегодняшний день считается, что в нервной системе поддержание рН в нейтральном диапазоне (рН 7.2–7.6) является абсолютно необходимым для ее нормального функционирования, при этом малые изменения рН влияют на возбудимость нейронов, синаптическую передачу, поглощение нейромедиаторов и межклеточную коммуникацию [2, 3]. Чувствительность к изменению рН среды является особенностью многих мембранных белков, которые играют ключевую роль в нейротрансдукции. Кроме того, было предположено, что малые градиенты рН могут иметь значение в процессах нейрональной дифференцировки, развития, обучения и памяти [3].

В частности, основной причиной колебаний рН в синапсах является сильное закисление синаптических везикул вакуолярной  $H^+$ -АТФазой, которая обеспечивает энергией процесс загрузки нейротрансмиттеров в синаптические везикулы. Экзоцитоз синаптических везикул приводит к высвобождению протонов в синаптическую щель. Таким образом, синаптическая передача вызывает относительно короткое, но сильное закисление синаптической щели. Повышенная синаптическая/нейрональная активность также может вызвать закисление внеклеточной среды в связи с повышенным клеточным метаболизмом [122]. Из-

вестно также, что различные патологические состояния такие как ишемия, воспаления, рак или травмы связаны с понижением внеклеточного pH [3].

Исследования последних лет выявили наличие в нервной системе белковых молекул, являющихся сенсорами существенного изменения pH внеклеточной среды как в кислую (до pH 5), так и щелочную (до pH 9) область. Экспрессию данных белков в нервной системе в рамках современных представлений о контроле кислотного-щелочного баланса объяснить сложно. Не исключено, что в нервной системе возможны локальные изменения pH, как в нормальных, так и патологических условиях, которые в настоящее время являются малоизученными и недооцененными.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 19-04-01042, грант РФФИ № 19-04-00815, грант РФФИ № 18-04-01369, грант РФФИ № 17-00-00486 и грант РФФИ № 19-34-90177).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не содержит исследований с использованием людей или животных в качестве объектов исследования.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tortora G.J., Derrickson B.* // Principles of Anatomy & Physiology. 13th ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2012.
2. *Chesler M.* // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. P. 1183–1221.
3. *Obara M., Szeliga M., Albrecht J.* // *Neurochem. Int.* 2008. V. 52. P. 905–919.
4. *Nattie E., Li A.* // *Compr. Physiol.* 2012. V. 2. P. 221–254.
5. *Guyenet P.G., Bayliss D.A.* // *Neuron.* 2015. V. 87. P. 946–961.
6. *Hirata Y., Oku Y.* // *Cell Calcium.* 2010. V. 48. P. 124–132.
7. *Mulkey D.K., Wenker I.C.* // *Exp. Physiol.* 2011. V. 96. P. 400–406.
8. *Turovsky E., Theparambil S.M., Kasymov V., Deitmer J.W., Del Arroyo A.G., Ackland G.L., Corneveaux J.J., Allen A.N., Huettelmann M.J., Kasparov S., Marina N., Gourine A.V.* // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 10750–10758.
9. *Gourine A.V., Kasymov V., Marina N., Tang F., Figueiredo M.F., Lane S., Teschemacher A.G., Spyer K.M., Deisseroth K., Kasparov S.* // *Science.* 2010. V. 329. P. 571–575.
10. *Kasymov V., Larina O., Castaldo C., Marina N., Patrushev M., Kasparov S., Gourine A.V.* // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 435–441.
11. *Kryshchal O.A., Trinus K.F., Dashkin A.N.* // *Nei-rofiziologija.* 1982. V. 14. P. 209–211.
12. *Wang Y.Z., Xu T.L.* // *Mol. Neurobiol.* 2011. V. 44. P. 350–358.
13. *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., Simon R.P.* // *Cell.* 2004. V. 118. P. 687–698.
14. *Holzer P.* // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. P. 283–332.
15. *Wemmie J.A., Taugher R.J., Kreple C.J.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. P. 461–471.
16. *Wemmie J.A., Price M.P., Welsh M.J.* // *Trends Neurosci.* 2006. V. 29. P. 578–586.
17. *Song N., Zhang G., Geng W., Liu Z., Jin W., Li L., Cao Y., Zhu D., Yu J., Shen L.* // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e39982.
18. *Huda R., Pollema-Mays S.L., Chang Z., Alheid G.F., McCrimmon D.R., Martina M.* // *J. Physiol.* 2012. V. 590. P. 4761–4775.
19. *Song N., Guan R., Jiang Q., Hassanzadeh C.J., Chu Y., Zhao X., Wang X., Yang D., Du Q., Chu X.P., Shen L.* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 38777.
20. *Gestreau C., Heitzmann D., Thomas J., Dubreuil V., Bandulik S., Reichold M., Bendahhou S., Pierson P., Sterner C., Peyronnet-Roux J., Benfriha C., Tegtmeier I., Ehnes H., Georgieff M., Lesage F., Brunet J.-F., Goridis C., Warth R., Barhanin J.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 2325–2330.
21. *Duprat F., Lesage F., Fink M., Reyes R., Heurteaux C., Lazdunski M.* // *EMBO J.* 1997. V. 16. P. 5464–5471.
22. *Kim Y., Bang H., Kim D.* // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 9340–9347.
23. *Reyes R., Duprat F., Lesage F., Fink M., Salinas M., Farman N., Lazdunski M.* // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 30863–30869.
24. *Morton M.J., Abohamed A., Sivaprasadarao A., Hunter M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 16102–16106.
25. *Millar J.A., Barratt L., Southan A.P., Page K.M., Fyffe R.E., Robertson B., Mathie A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 3614–3618.
26. *Lauritzen I., Zanzouri M., Honore E., Duprat F., Ehrengruber M.U., Lazdunski M., Patel A.J.* // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 32068–32076.
27. *Pei L., Wiser O., Slavin A., Mu D., Powers S., Jan L.Y., Hoey T.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 7803–7807.
28. *Mu D., Chen L., Zhang X., See L.H., Koch C.M., Yen C., Tong J.J., Spiegel L., Nguyen K.C., Servoss A., Peng Y., Pei L., Marks J.R., Lowe S., Hoey T., Jan L.Y., McCombie W.R., Wigler M.H., Powers S.* // *Cancer Cell.* 2003. V. 3. P. 297–302.
29. *Wang S., Benamer N., Zanella S., Kumar N.N., Shi Y., Bevgut M., Penton D., Guyenet P.G., Lesage F., Gestreau C., Barhanin J., Bayliss D.A.* // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 16033–16044.
30. *Kumar N.N., Velic A., Soliz J., Shi Y., Li K., Wang S., Weaver J.L., Sen J., Abbott S.B., Lazarenko R.M.,*

- Ludwig M.G., Perez-Reyes E., Mohebbi N., Bettoni C., Gassmann M., Suply T., Seuwen K., Guyenet P.G., Wagner C.A., Bayliss D.A. // *Science*. 2015. V. 348. P. 1255–1260.
31. Goncalves C.M., Mulkey D.K. // *J. Physiol.* 2018. V. 596. P. 4033–4042.
32. Enyedi P., Czirjak G. // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 559–605.
33. Wang X., Guan R., Zhao X., Zhu D., Song N., Shen L. // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 285.
34. Buehler P.K., Bleiler D., Tegtmeier I., Heitzmann D., Both C., Georgieff M., Lesage F., Warth R., Thomas J. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017. V. 244. P. 17–25.
35. Girard C., Duprat F., Terrenoire C., Tinel N., Fosset M., Romey G., Lazdunski M., Lesage F. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. V. 282. P. 249–256.
36. Decher N., Maier M., Dittrich W., Gassenhuber J., Bruggemann A., Busch A.E., Steinmeyer K. // *FEBS Lett.* 2001. V. 492. P. 84–89.
37. Sandoz G., Douguet D., Chatelain F., Lazdunski M., Lesage F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 14628–14633.
38. Maingret F., Patel A.J., Lesage F., Lazdunski M., Honore E. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 26691–26696.
39. Lesage F., Terrenoire C., Romey G., Lazdunski M. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 28398–28405.
40. Sano Y., Inamura K., Miyake A., Mochizuki S., Kitada C., Yokoi H., Nozawa K., Okada H., Matsushime H., Furuchi K. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 27406–27412.
41. Hibino H., Inanobe A., Furutani K., Murakami S., Findlay I., Kurachi Y. // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 291–366.
42. Coulter K.L., Perier F., Radeke C.M., Vandenberg C.A. // *Neuron*. 1995. V. 15. P. 1157–1168.
43. Wenker I.C., Krenesz O., Nishiyama A., Mulkey D.K. // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 104. P. 3042–3052.
44. Somodi S., Varga Z., Hajdu P., Starkus J.G., Levy D.I., Gaspar R., Panyi G. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2004. V. 287. P. C1067–C1076.
45. Ishii K., Nunoki K., Yamagishi T., Okada H., Taira N. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. V. 296. P. 405–411.
46. Steidl J.V., Yool A.J. // *Mol. Pharmacol.* 1999. V. 55. P. 812–820.
47. Jiang M., Dun W., Tseng G.N. // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. P. H1283–H1292.
48. Putnam R.W., Filosa J.A., Ritucci N.A. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2004. V. 287. P. C1493–C1526.
49. Semtner M., Schaefer M., Pinkenburg O., Plant T.D. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 33868–33878.
50. Cui N., Zhang X., Tadepalli J.S., Yu L., Gai H., Petit J., Pamulapati R.T., Jin X., Jiang C. // *J. Neurophysiol.* 2011. V. 105. P. 2791–2801.
51. Tani M., Kotani S., Hayakawa C., Lin S.T., Irie S., Ikeda K., Kawakami K., Onimaru H. // *Pflugers Arch.* 2017. V. 469. P. 327–338.
52. Shimizu T., Higuchi T., Fujii T., Nilius B., Sakai H. // *Pflugers Arch.* 2011. V. 461. P. 507–513.
53. Olsen R.W., Sieghart W. // *Neuropharmacology*. 2009. V. 56. P. 141–148.
54. Mercik K., Pytel M., Cherubini E., Mozrzymas J.W. // *Neuropharmacology*. 2006. V. 51. P. 305–314.
55. Dietrich C.J., Morad M. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 16044–16052.
56. Huang R.Q., Dillon G.H. // *J. Neurophysiol.* 1999. V. 82. P. 1233–1243.
57. Icceman K.E., Corcoran A.E., Taylor B.E., Harris M.B. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014. V. 203. P. 28–34.
58. Habermacher C., Dunning K., Chataigneau T., Grutter T. // *Neuropharmacology*. 2016. V. 104. P. 18–30.
59. Khakh B.S., Burnstock G., Kennedy C., King B.F., North R.A., Seguela P., Voigt M., Humphrey P.P. // *Pharmacol. Rev.* 2001. V. 53. P. 107–118.
60. King B.F., Townsend-Nicholson A., Wildman S.S., Thomas T., Spyer K.M., Burnstock G. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 4871–4877.
61. Funk G.D. // *Compr. Physiol.* 2013. V. 3. P. 331–363.
62. Wenker I.C., Sobrinho C.R., Takakura A.C., Moreira T.S., Mulkey D.K. // *J. Physiol.* 2012. V. 590. P. 2137–2150.
63. Sobrinho C.R., Wenker I.C., Poss E.M., Takakura A.C., Moreira T.S., Mulkey D.K. // *J. Physiol.* 2014. V. 592. P. 1309–1323.
64. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. P. 383–400.
65. Tang C.M., Dichter M., Morad M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990. V. 87. P. 6445–6449.
66. Traynelis S.F., Cull-Candy S.G. // *Nature*. 1990. V. 345. P. 347–350.
67. Giffard R.G., Monyer H., Christine C.W., Choi D.W. // *Brain Res.* 1990. V. 506. P. 339–342.
68. Chen H.Y., Chesler M. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 873–877.
69. Beltran-Castillo S., Olivares M.J., Contreras R.A., Zuniga G., Llona I., von Bernhardt R., Eugenin J.L. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 838.
70. Ludwig M.G., Vanek M., Guerini D., Gasser J.A., Jones C.E., Junker U., Hofstetter H., Wolf R.M., Seuwen K. // *Nature*. 2003. V. 425. P. 93–98.
71. Murakami N., Yokomizo T., Okuno T., Shimizu T. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 42484–42491.
72. Wang J.Q., Kon J., Mogi C., Tobo M., Damirin A., Sato K., Komachi M., Malchinkhuu E., Murata N., Kimura T., Kuwabara A., Wakamatsu K., Koizumi H., Ueda T., Tsujimoto G., Kurose H., Sato T., Harada A., Misawa N., Tomura H., Okajima F. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 45626–45633.
73. Seuwen K., Ludwig M.G., Wolf R.M. // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2006. V. 26. P. 599–610.
74. McGuire J., Herman J.P., Ghosal S., Eaton K., Sallee F.R., Sah R. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. V. 386. P. 420–425.
75. Petrenko A.G., Zozulya S.A., Deyev I.E., Eladari D. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1834. P. 2170–2175.
76. Deev I.E., Vasilenko K.P., Kurmangaliev E., Serova O.V., Popova N.V., Galagan Y.S., Burova E.B., Zozulya S.A., Nikol'skii N.N., Petrenko A.G. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2006. V. 408. P. 184–187.
77. Deyev I.E., Sohet F., Vassilenko K.P., Serova O.V., Popova N.V., Zozulya S.A., Burova E.B., Houillier P., Rzhnevsky D.I., Berchatova A.A., Murashev A.N., Chugunov A.O., Efremov R.G., Nikol'sky N.N., Bertelli E., Eladari D., Petrenko A.G. // *Cell Metab.* 2011. V. 13. P. 679–689.

78. Deyev I.E., Mitrofanova A.V., Zhevlenev E.S., Radionov N., Berchatova A.A., Popova N.V., Serova O.V., Petrenko A.G. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 33884–33893.
79. Popova N.V., Deyev I.E., Petrenko A.G. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2013. V. 450. P. 160–163.
80. Deyev I.E., Popova N.V., Petrenko A.G. // *Acta Naturae.* 2015. V. 7. P. 80–86.
81. Deyev I.E., Chachina N.A., Shayahmetova D.M., Serova O.V., Petrenko A.G. // *Biochimie.* 2015. V. 111. P. 1–9.
82. Deyev I.E., Chachina N.A., Zhevlenev E.S., Petrenko A.G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. E2461.
83. Deyev I.E., Rzhovsky D.I., Berchatova A.A., Serova O.V., Popova N.V., Murashev A.N., Petrenko A.G. // *Acta Naturae.* 2011. V. 3. P. 114–117.
84. Weber A., Huesken C., Bergmann E., Kiess W., Christiansen N.M., Christiansen H. // *Clin. Cancer. Res.* 2003. V. 9. P. 5683–5692.
85. Kirouac G.J. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 56. P. 315–329.
86. Hsu D.T., Kirouac G.J., Zubieta J.K., Bhatnagar S. // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 73.
87. Price C.J., Hoyda T.D., Ferguson A.V. // *Neuroscientist.* 2008. V. 14. P. 182–194.
88. Miller A.D., Leslie R.A. // *Front Neuroendocrinol.* 1994. V. 15. P. 301–320.
89. Usoskin D., Furlan A., Islam S., Abdo H., Lonnerberg P., Lou D., Hjerling-Leffler J., Haeggstrom J., Kharchenko O., Kharchenko P.V., Kharchenko P.V., Linnarsson S., Ernfors P. // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. P. 145–153.
90. Erickson R.P., Strnatka D. // *Mol. Reprod. Dev.* 2011. V. 78. P. 552.
91. Ma L., Merenmies J., Parada L.F. // *Development.* 2000. V. 127. P. 3777–3788.
92. Auer R.N. // *Metab. Brain. Dis.* 2004. V. 19. P. 169–175.
93. Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Чачина Н.А., Шаяхметова Д.М., Можжаев А.А., Деев И.Е., Чехонин В.П., Петренко А.Г. // *Журн. высш. нервн. деят.* 2017. V. 67. P. 106–112.
94. Lemmon M.A. // *Exp. Cell. Res.* 2009. V. 315. P. 638–648.
95. Gebhart G., Flamen P., De Vries E.G., Jhaveri K., Wimana Z. // *J. Nucl. Med.* 2016. V. 57. Suppl. 1. P. 81S–88S.
96. Serova O.V., Chachina N.A., Gantsova E.A., Popova N.V., Petrenko A.G., Deyev I.E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. E1515.
97. Ozaki M., Kishigami S., Yano R. // *Neurosci. Res.* 1998. V. 30. P. 351–354.
98. Mizobuchi S., Kanzaki H., Omiya H., Matsuoka Y., Obata N., Kaku R., Nakajima H., Ouchida M., Morita K. // *J. Pain. Res.* 2013. V. 6. P. 87–94.
99. Audisio C., Nicolino S., Scevola A., Tos P., Geuna S., Battiston B., Perroteau I. // *Neuroreport.* 2008. V. 19. P. 1605–1609.
100. Han S.B., Kim H., Lee H., Grove M., Smith G.M., Son Y.J. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. P. 10955–10970.
101. Trusolino L., Bertotti A., Comoglio P.M. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010. V. 11. P. 834–848.
102. Serova O.V., Orsa A.N., Chachina N.A., Petrenko A.G., Deyev I.E. // *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2019. V. 39. P. 67–72.
103. Achim C.L., Katyal S., Wiley C.A., Shiratori M., Wang G., Oshika E., Petersen B.E., Li J.M., Michalopoulos G.K. // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1997. V. 102. P. 299–303.
104. Zheng L.F., Wang R., Yu Q.P., Wang H., Yi X.N., Wang Q.B., Zhang J.W., Zhang G.X., Xu Y.Z. // *Neurosignals.* 2010. V. 18. P. 49–56.
105. Judson M.C., Eagleson K.L., Levitt P. // *J. Neurodev. Disord.* 2011. V. 3. P. 282–292.
106. Peng Y., Huentelman M., Smith C., Qiu S. // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 113. P. 135–165.
107. Wu H.H., Levitt P. // *Dev. Neurosci.* 2013. V. 35. P. 1–16.
108. Shimamura M., Sato N., Sata M., Wakayama K., Ogi-hara T., Morishita R. // *Brain Res.* 2007. V. 1151. P. 188–194.
109. Reyes E.P., Cerpa V., Corvalan L., Retamal M.A. // *Front Cell. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 123.
110. Giaume C., Leybaert L., Naus C.C., Saez J.C. // *Front. Pharmacol.* 2013. V. 4. P. 88.
111. Schalper K.A., Sanchez H.A., Lee S.C., Altenberg G.A., Nathanson M.H., Saez J.C. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010. V. 299. P. C1504–C1515.
112. Sanchez H.A., Bienkowski R., Slavi N., Srinivas M., Verselis V.K. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 21519–21532.
113. Peracchia C. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1662. P. 61–80.
114. Palacios-Prado N., Sonntag S., Skeberdis V.A., Willecke K., Bukauskas F.F. // *J. Physiol.* 2009. V. 587. P. 3251–3269.
115. Palacios-Prado N., Briggs S.W., Skeberdis V.A., Pranevicius M., Bennett M.V., Bukauskas F.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 9897–9902.
116. Meigh L., Greenhalgh S.A., Rodgers T.L., Cann M.J., Roper D.I., Dale N. // *Elife.* 2013. V. 2. P. e01213.
117. Huckstepp R.T., id Bihi R., Eason R., Spyer K.M., Dicke N., Willecke K., Marina N., Gourine A.V., Dale N. // *J. Physiol.* 2010. V. 588. P. 3901–3920.
118. Murayama T., Maruyama I.N. // *Commun. Integr. Biol.* 2013. V. 6. P. e26633.
119. Potter L.R. // *Cell. Signal.* 2011. V. 23. P. 1921–1926.
120. Murayama T., Maruyama I.N. // *J. Neurosci. Res.* 2015. V. 93. P. 1623–1630.
121. Levin L.R., Buck J. // *Annu. Rev. Physiol.* 2015. V. 77. P. 347–362.
122. Sinning A., Hubner C.A. // *FEBS Lett.* 2013. V. 587. P. 1923–1928.
123. Rajan S., Wischmeyer E., Xin Liu G., Preisig-Muller R., Daut J., Karschin A., Derst C. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 16650–16657.
124. Cid L.P., Roa-Rojas H.A., Niemeyer M.I., Gonzalez W., Araki M., Araki K., Sepulveda F.V. // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 198.
125. Hughes B.A., Kumar G., Yuan Y., Swaminathan A., Yan D., Sharma A., Plumley L., Yang-Feng T.L., Swaroop A. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2000. V. 279. P. C771–C784.

126. Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E., Basbaum A.I., Julius D. // *Neuron*. 1998. V. 21. P. 531–543.
127. Suzuki M., Mizuno A., Kodaira K., Imai M. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 22664–22668.
128. Wildman S.S., Brown S.G., Rahman M., Noel C.A., Churchill L., Burnstock G., Unwin R.J., King B.F. // *Mol. Pharmacol.* 2002. V. 62. P. 957–966.
129. Mounsey K.E., Dent J.A., Holt D.C., McCarthy J., Currie B.J., Walton S.F. // *Invert. Neurosci.* 2007. V. 7. P. 149–156.
130. Schnizler K., Saeger B., Pfeffer C., Gerbaulet A., Ebbinghaus-Kintscher U., Methfessel C., Franken E.M., Ramming K., Wetzel C.H., Saras A., Pusch, H., Hatt, H., Gisselmann, G. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 16254–16262.

## The Value of pH Sensors in Maintaining Homeostasis of the Nervous System

O. V. Serova\*, #, E. A. Gantsova\*, I. E. Deyev\*, and A. G. Petrenko\*

#E-mail: oxana.serova@gmail.com

\*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,  
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7, Moscow, 117997, Russia

Maintaining pH homeostasis is vital for all mammalian cells, since hydrogen and hydroxyl ions perform important functions in the regulation of metabolism. Today, it is believed that maintaining the pH in the neutral range (pH 7.2–7.6) in the nervous system is necessary for its normal functioning, while small changes in pH affect the excitability of neurons, synaptic transmission, neurotransmitter transport and intercellular communication. Sensitivity to changes in pH is a feature of many membrane proteins that play a key role in neurotransmission. Recent studies have revealed the presence in the nervous system of protein molecules, which are sensors of a significant change in the pH of the extracellular environment in both acidic (to pH 5) and alkaline (to pH 9) areas. It has been established that a change in the pH of the extracellular environment causes various cellular responses in which ion channels, ionotropic receptors, G-protein-coupled receptors, connexins and receptor tyrosine kinases are involved. The presence of these proteins in the nervous system suggests that local acid-base balance shifts are one of the key factors regulating neuronal activity. This review describes the properties of neuronal pH-sensitive proteins.

*Keywords:* acid-base balance, pH in the nervous system, pH sensors, IRR