

综述与专论

酸敏感离子通道的功能及其相关调控*

伍龙军 徐天乐**

(中国科学技术大学神经生物学与生物物理学系, 合肥 230027)

摘要 酸敏感离子通道 (ASICs) 是一类由胞外酸化所激活的阳离子通道。目前, 已发现了 6 个 ASICs 亚基, 它们在外周和中枢神经系统中广泛表达。利用基因敲除等技术, 已证明它们在触觉、痛觉、酸味觉以及学习记忆中具有重要作用。同时, 它们也参与某些病理反应。ASICs 可以被神经肽、温度、金属离子和缺血相关物质等调控, 从而整合细胞周围的多种信号以行使其功能。

关键词 酸敏感离子通道 (ASICs), 功能, 调控

学科分类号 Q42, Q51

虽然早在 20 年以前, Krishtal 和 Pidoplichko (1980 年) 就已经在神经元上首次记录到酸激活的阳离子电流, 对于介导该电流的通道——酸敏感离子通道 (acid sensing ion channels, ASICs) 的发现却是近几年的事情。到目前为止, 已克隆了由 4 个基因编码的 6 个 ASICs 亚基: ASIC1a 及其剪接变异体 ASIC1b、ASIC2a 及其剪接变异体 ASIC2b、ASIC3、ASIC4。对这些亚基在表达系统中形成的功能性同聚体和异聚体通道已有较深入的研究。对此我们已在上一篇综述中作了介绍^[1]。本文重点介绍近两年来对神经元中天然 ASICs 通道的生理、病理功能及其相关调控研究的最新进展。

1 ASICs 的结构, 分布和功能特性

ASICs 被认为是 NaC (Na^+ channel) / DEG (退化蛋白, degenerin) 超家族一个分支。同家族其他成员类似, ASICs 可能由 4 个亚基组成, 每个亚基由 500 多个氨基酸组成, 其结构包含两个疏水跨膜区, 一个大的富含半胱氨酸的胞外环和胞内 N 端与 C 端^[2]。在该结构中有 4 个保守性区域对 ASICs 的功能起着重要的作用: 第二跨膜片段 (TM2) 形成孔道衬里; 靠近 TM1 的胞内侧段 9 个保守的氨基酸序列影响通道开放概率、离子通透性和 Na^+ 选择性; 胞外接近 TM2 的位点 (Gly430) 突变可导致通道的持续开放, 表明该区域与通道的门控相关; 胞外结构域中有一富含半胱氨酸的保守片段与保持通道的基本功能有关^[3]。

ASICs 在体内分布广泛, 但其不同亚基存在着分布特异性。如 ASIC1a 在脑、脊髓和背根神经节

(DRG) 中均有表达, 但其剪接变异体 ASIC1b 却特异存在于 DRG 中; ASIC2a 最初被证明只在中枢神经系统中表达, 然而最近的研究却表明 ASIC2a 在 DRG 也有表达; ASIC2b 在体内分布很广泛, 在脑和 DRG 中均有表达; ASIC3 主要表达在 DRG 神经元中, 但在中枢神经系统中也有少量表达; ASIC4 是最近发现的 ASICs 新成员, 它的分布也非常广泛, 在脑、脊髓、内耳及部分 DRG 神经元中均有表达^[4]。

对 ASICs 功能特性的了解主要来自于对表达通道研究。ASIC1a 同聚体通道对 H^+ 敏感性较高 ($\text{pH}_{50} = 6.0$) 且电流只表现出快速失活成分。该通道主要通透 Na^+ , 但对 Ca^{2+} 的通透性在不同研究中有较大差异。ASIC1b 同聚体通道与 ASIC1a 通道有类似的 H^+ 敏感性和动力学特性, 不同的是它仅对 Na^+ 有通透性。ASIC2a 同聚体通道对 H^+ 敏感性很低 ($\text{pH}_{50} = 4.35$), 提示该 H^+ 可能不是该亚基的内源性配体。ASIC2a 同聚体通道电流没有稳态电流成分, 但快速失活电流动力学在脊髓和脑中也有较大的差异。ASIC2b 在爪蟾卵母细胞中表达的同聚体是无功能的, 它通常作为辅助亚基和其他 ASICs 亚基共表达形成异聚体并改变通道的离子选择性。ASIC3 所介导的电流包含两种成分: 快速失活成分和稳态成分。这两种电流成分对 H^+ 的

* 国家杰出青年基金 (30125015), 教育部跨世纪优秀人才基金, 国家重点基础研究发展规划项目 (973) (G1999054000) 和中国科学院“百人计划”资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0551-3603510, E-mail: xutianle@ustc.edu.cn

收稿日期: 2002-11-12, 接受日期: 2002-12-28

敏感性不同, 其 pH_{50} 分别是 6.5 和 3.5. ASIC4 既不能形成有功能的同聚体通道也不能形成功能性异聚体通道^[4].

但在天然神经元中, 酸诱导的电流类型远多于以上几种. 因此, 一定还存在着一些异聚体通道介导了电流的多样性. 事实证明确实如此, 目前已发现了 5 种有功能的异聚体 ASICs 通道: ASIC1a + 2a、ASIC2a + 3、ASIC2a + 2b、ASIC3 + 2b 和 ASIC1a + 3. 它们通常表现出与同聚体不同的电流特性、离子选择性和 pH 敏感性等. 在以上这 5 种异聚体通道中, ASIC1a + 2a 被证明在脑中有表达, 而 ASIC2a + 3 被证明在脑和 DRG 中均有表达^[5]. 但其他几种异聚体通道只在表达系统中证明是有功能的, 但它们在体内是否存在还有待进一步证实.

2 ASICs 的生理病理功能

ASICs 在体内的广泛分布提示了其重要的生理病理意义. 然而, 由于缺乏有效的可选择性地针对 ASICs 及其亚基的药物, 对 ASICs 功能的研究仍然比较困难. 令人高兴的是, 基因操作技术大大推动了受体及离子通道的功能研究. 利用基因敲除小鼠, 并结合电生理学和行为学等手段, 我们现在对 ASICs 的生理功能有了一些初步的了解. 如 ASICs 参与了触觉、痛觉、酸味觉的形成和学习记忆. 同时, 也有证据表明 ASICs 参与了某些病理反应如缺血缺氧、癫痫等.

2.1 ASICs 在触觉和痛觉中的作用

刺激皮肤可以产生各种感觉如触觉和痛觉, 然而, 我们对于感觉的分子机制却知之甚少. 由于 DEG/NaC 家族中 MEC-4 和 MEC-10 已被证明与机械性刺激感受有关系, 提示与之同源的 ASICs 可能也有类似的功能. 另外, 已有实验表明 ASICs 在特定的表皮机械感受神经末梢有表达^[6]. 因此, ASICs 可能是机械刺激感受的靶点之一. 对 ASIC2 和 ASIC3 基因敲除小鼠的研究为 ASICs 在触觉中的作用提供了有力的证据. Price 等^[7]发现 ASIC2 基因敲除小鼠的毛发或皮肤对轻触觉的敏感性明显降低. 随后他们又发现 ASIC3 基因敲除小鼠对轻触觉的反应性却增强了^[6]. 这些结果表明, ASIC2 和 ASIC3 参与了毛发或皮肤机械性刺激感受的形成, 在轻触觉的不同作用提示, 它们可能以异聚体的形式组成触觉感受复合体的中心成分.

由于组织酸化和痛觉有着密切的联系, ASICs 作为酸感受器在最初就被认为可能与痛觉相关.

ASIC3 介导的电流具有稳态成分 (多数 ASICs 介导的反应在几秒到几十秒就已完全脱敏), 提示它最有可能参与痛觉的形成. 对 ASIC3 基因敲除小鼠的研究进一步支持了这一观点^[6, 8]. 对敲除小鼠的行为学分析表明, ASIC3 不仅在酸诱导的痛觉具有重要作用, 还介导了其他多种形式如热刺激、伤害性机械刺激等产生的痛觉. 但 ASIC3 基因敲除并不能完全去除任何一种形式的痛觉, 表明 ASIC3 也只是组成痛觉感受器的一部分. 另外, 在对心肌感觉传入神经的研究表明, 同聚体 ASIC3 可能介导了其中的 H^+ 诱导的电流, 提示 ASIC3 在心绞痛、胸痛中起着重要的作用^[9].

2.2 ASICs 在酸味觉中的作用

ASICs 能够感受细胞周围的酸变化, 因此它们可能在酸味觉中具有重要作用. 为了证明该推测, Ugawa 等^[10] (1998 年) 建立了大鼠舌头轮廓乳头 (circumvallate papilla) 的 cDNA 文库, 并对其进行基因普查. 另人兴奋的是, 他们果然在其中找到了 ASICs 的一个亚基基因——ASIC2a 基因. 原位杂交实验发现 ASIC2a 的 mRNA 集中分布于轮廓乳头的味蕾细胞中, 而在味蕾细胞的周围组织中并不存在. 进一步用免疫组化方法鉴定出 ASIC2a 分布于味蕾细胞感受外界刺激的顶部. 将味蕾细胞中的 ASIC2a 表达于卵母细胞中, 发现其不仅对酸敏感, 同时还对等 pH 的碳酸和盐酸具有不同的反应, 这恰恰是与味蕾对酸味的感受是一致的. 这些结果强烈提示 ASIC2a 参与了味蕾细胞对酸味的感受. 除 ASIC2a 外, 人们还在味蕾细胞中发现了 ASICs 的其他亚基如 ASIC2b、ASIC1 和 ASIC4. 与此相一致, 急性分离的味蕾细胞对外界给予的柠檬酸刺激具有多种不同的反应电流特性^[11].

2.3 ASICs 在学习记忆中的作用

突触囊泡是酸性的 (pH 为 5.6), 因此突触传递过程中, 特别是当大量囊泡释放时, 会导致突触间隙局部酸化. 用酸敏感电极测得这种伴随突触传递的局部酸化约 0.2~0.3 个 pH 值^[12]. 由于电极的敏感性等原因, 实际的酸化程度可能会更大. 另一方面, ASICs 的某些亚基如 ASIC1a 对酸具有极高的敏感性 (激活阈值 pH 为 7.0~6.8). 因此, 在突触传递过程中可能会伴随着 ASICs 的活动. 最近, Wemmie 等^[13] (2002 年) 利用基因敲除小鼠发现, ASIC1a 参与了突触活动并影响长时程增强 (LTP). 虽然在 ASIC1a 基因敲除小鼠中正常的突触传递没有改变, 但高频刺激 (HFS) 所诱导

的 LTP 却严重受损——增强的兴奋性突触后电位 (EPSP) 在 HFS 后几十分钟内逐渐降低到基线水平. 这种 LTP 的损伤可以在 NMDA 受体被上调后逆转, 如在不含 Mg^{2+} 溶液或 PKC 激动剂存在的情况下. 因此, Wemmie 等^[13]提出了 ASIC1a 参与突触可塑性的可能机制 (图 1): HFS 刺激产生的大量囊泡释放导致突触间隙的酸化, 由此激活 ASIC1a, 引起突触后膜更强的去极化, 从而去除 NMDA 受体的 Mg^{2+} 阻断效应, 因此促进了 LTP 的形成. 行为学实验表明, ASIC1a 基因敲除小鼠确实表现出空间性学习记忆障碍, 进一步证实了 ASIC1a 在学习记忆中的作用. 同时, 基因敲除小鼠还表现为眨眼条件反射的损害, 表明小脑长时程抑制 (LTD) 可能也受到影响. 这说明, ASIC1a 参与突触可塑性的机制可能是相当复杂的.

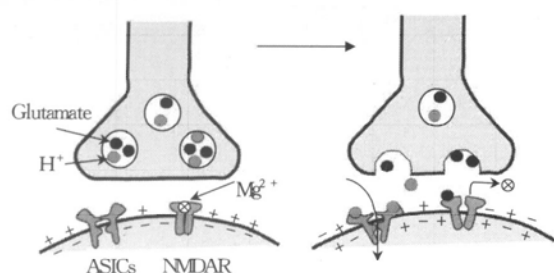


Fig. 1 The possible mechanism of ASICs in synaptic plasticity^[3, 13]

图 1 ASICs 参与突触可塑性的可能机制^[3, 13]

囊泡释放导致突触间隙的酸化, 由此激活 ASICs, 引起突触后膜去极化, 从而去除 NMDA 受体 (NMDAR) 的 Mg^{2+} 阻断效应, 因此促进了 LTP 的形成.

2.4 ASICs 在病理反应中的作用

许多病理情况如发炎、缺血缺氧、癫痫、肿瘤等均伴随着剧烈的组织酸化, 这种酸化甚至可以使组织的 pH 降低两个单位, 因此, 在这些病理条件下, 一定存在着多种 ASICs 的激活. 最近 Johnson 等^[14]发现全脑缺血可导致 ASIC2a 亚基在海马、皮层等脑区中的表达量增加. 而另外一个研究小组报道, 在癫痫持续状态模型中, 海马 ASIC1a 和 ASIC2b 表达量却显著下降^[15]. 由于组织酸化可以抑制兴奋性氨基酸受体, 因此被认为具有保护作用, 然而, 这种酸化又可以激活同样是兴奋性的 ASICs. 因此, 有人认为 ASICs 在这些病理反应中首先是传递了病理信号, 另一方面也可能导致随后的钙超载、细胞凋亡等后续损伤. 如果是这样的话, ASICs 将成为我们今后开发药物的潜在作用靶

点. 有意思的是, 最近 Voilley 等^[16]的研究表明, 发炎可以引起 ASICs 表达量的显著增加, 而常规的非甾醇类抗炎镇痛药如阿司匹林等可以对抗 ASICs 表达的增加. 同时, 细胞水平的研究还发现, 这些药物可以直接抑制 ASICs 介导的电流. 这些结果一方面提示了 ASICs 在炎症痛中的作用, 另一方面也表明 ASICs 是此类抗炎药的新靶点.

3 与 ASICs 功能相关的调控

由上可知, ASICs 在体内确实具有重要的生理和病理功能. 正因为如此, 对 ASICs 的功能性调控也同样有着相应的意义. 虽然目前对 ASICs 调控的研究仍然很少, 但已有的证据表明, ASICs 可以被多种因素如神经肽、温度、金属离子以及缺血相关药物等所调控, 从而整合细胞周围的多种信号以行使其功能.

3.1 神经肽对 ASICs 的调控

在 NaC/DEG 家族中, 有一个可以被神经肽门控的成员——FaNaC (FMRFamide activated Na^+ channel). 该通道存在于软体动物中, 其配体即是 FMRF 肽 (Phe-Met-Arg-Phe amide). 哺乳动物中并没有 FMRF 肽, 但目前也发现了与之相关的 3 种神经肽: 神经肽 FF、神经肽 AF 和神经肽 SF. 人们很早就知道了神经肽 FF 与痛觉有着密切的联系, 如在鞘内注射有长效的镇痛作用, 但脑室注射神经肽 FF 却可以对抗吗啡镇痛效应并引起痛敏. 神经肽 FF 在痛觉中的作用被认为主要与阿片受体有关, 然而阿片受体拮抗剂并不能完全消除神经肽 FF 的效应. FaNaC 的发现提示, 与之同源的 ASICs 可能是神经肽 FF 等肽类物质的新作用靶点.

最近, Askwith 等^[17]证明神经肽 FF 和 FMRF 肽确实可以调控 ASICs, 但不能直接门控 ASICs. 他们的结果显示, 这些肽类物质可以减慢同聚体 ASICs 通道的失活而使之产生较大的稳态电流. 另外的报道也证明, 神经肽 FF 和 FMRF 肽也可以极大地上调异聚体 ASICs 通道^[18]. 这种上调效应可能不是通过胞内信号通路来发挥作用, 而是在 ASICs 上存在肽类物质的直接调控位点. 在 DRG 神经元中, 这些神经肽类对 H^+ 诱导的电流也有类似的效果^[17]. H^+ 激活的稳态电流在酸引起的痛觉中具有更关键的作用, 而组织炎症又可以诱导神经肽 FF 的释放. 因此神经肽类物质对 ASICs 的调控, 对于 ASICs 在痛觉中的功能中可能具有重要

意义。

3.2 温度对 ASICs 的调控

最近的研究表明, 温度也可以对 ASICs 进行调控: 温度降低可以减慢 ASICs (如 ASIC1a、ASIC2a 和 ASIC3) 的失活, 而温度升高可以加速 ASICs 的失活。同样, 温度对 DRG 神经元中 H^+ 诱导的电流也有类似的调控。但如果将 ASICs 门控位点 Gly430 突变后, 温度对 ASICs 进行调控作用消失, 提示温度变化改变了 ASICs 的门控而影响了 ASICs 电流^[19]。

温度对 ASICs 进行调控, 最有可能发生在能感受环境温度剧烈变化部位, 如舌头、皮肤等。如前所述, 在舌头的味蕾细胞中 ASIC1 和 ASIC2 等均有表达并可能介导了酸味觉。而温度对味觉的影响是显而易见的。因此, 温度对 ASICs 调控可能正是温度影响味觉的重要机制之一。温度也可以影响人们对物体的感觉, 如有人发现冷的物体要比热的物体感觉更重 (Webber 现象), 而痛觉在低温下也显得更为迟钝。在皮肤的感觉神经末梢, ASIC1a、ASIC2a 和 ASIC3 均有表达。这些 ASICs 已被证明与触觉和痛觉相关。由此, 我们可以推测对 ASICs 的调控可能也介导了温度对某些感觉的影响^[19]。

3.3 金属离子对 ASICs 的调控

Zn^{2+} 作为多种酶的活性中心以及蛋白质的结合配基, 在体内具有复杂的生物学功能。在神经系统中, Zn^{2+} 可以在突触囊泡与神经递质共存并共释放。如在海马谷氨酸能神经元中, Zn^{2+} 与谷氨酸可共释放, 并导致突触间隙内的 Zn^{2+} 浓度从静息的 500 nmol/L 升高到 100~300 μ mol/L。释放的 Zn^{2+} 又可以调节突触后的多种受体如 NMDA 受体、AMPA 受体、GABA_A 受体等。另一方面, 正如前所述, 神经递质的释放又可能会导致突触间隙酸化而激活 ASICs。因此, 是否 Zn^{2+} 也可以调控 ASICs 的功能呢? 近期 Baron 等^[20, 21] 的研究工作告诉我们答案是肯定的。他们在表达系统中的研究发现, Zn^{2+} 可以增强 ASIC2a 同聚体或含有 ASIC2a 的异聚体 (如 ASIC1a+2a、ASIC2a+3), 而对同聚体 ASIC1a 及 ASIC3 均没有作用。 Zn^{2+} 可以使 ASIC1a+2a 介导电流的半激活 pH (酸度) 从 5.5 减小到 6.0。进一步通过定点突变的方法发现, ASIC2a 亚基胞外环上的两个组氨酸位点 (His162 和 His339) 在 Zn^{2+} 上调 ASICs 具有非常重要的作用, 如果两个位点中的任何一个突变都会消除

Zn^{2+} 的作用^[20]。随后, 在海马神经元中也发现 Zn^{2+} 可以增强 H^+ 诱导的电流, 并增强神经元的兴奋性^[21]。因此, 在神经系统中 Zn^{2+} 可能是 ASICs 的共激动剂, 在 Zn^{2+} 存在下 ASICs 对酸更敏感, 这对于 ASICs 参与突触传递可能具有重要作用。

胞外 Ca^{2+} 也可以调控 ASICs。已有的报道表明, ASIC1a 对胞外 Ca^{2+} 很敏感, 而 ASIC1b、ASIC2a 以及 ASIC3 均对胞外 Ca^{2+} 较不敏感。Waldmann 等 (1997 年) 对爪蟾卵母细胞中表达的同聚体 ASIC1a 研究发现, 胞外 Ca^{2+} 可浓度依赖性地抑制 ASIC1a 介导的电流, 10 mmol/L 胞外 Ca^{2+} 几乎完全阻断了该电流。de Weille 等^[22] 对 COS 细胞中表达的 ASIC1a 同聚体的研究则有着完全不同的结果: 低于 5 mmol/L 胞外 Ca^{2+} 增强 ASIC1a 电流, 而高于 5 mmol/L 胞外 Ca^{2+} 则抑制 ASIC1a 电流。这种相差迥异的结果可能是因为所使用的系统不同而造成的。在对 DRG 神经元的研究表明, Ca^{2+} 确实可以抑制 H^+ 诱导电流, 同时, 胞外 Mg^{2+} 、 Ba^{2+} 以及 Sr^{2+} 均有类似的抑制效应。

3.4 缺血相关物质对 ASICs 的调控

在缺血缺氧的情况下, 细胞出现一系列的病理反应, 如厌氧代谢产生乳酸、磷脂酶 A2 激活产生花生四烯酸、 Na^+ 、 K^+ -ATP 泵失活导致细胞肿胀、多种神经递质的大量释放等。而另一方面, 缺血缺氧又伴随着剧烈的组织酸化并可能激活 ASICs。因此, 有理由相信缺血相关物质也可能与 ASICs 存在着一定的联系。

最近, Immke 等^[23] 发现乳酸可以极大地上调 ASIC1a 和 ASIC3 所介导的电流。在支配心肌的感觉神经元中, 乳酸也有类似的效应, 30 mmol/L 乳酸 (缺血缺氧时细胞外乳酸可达 15~30 mmol/L) 可以增强 H^+ 诱导电流 2 倍以上。进一步的研究表明, 在细胞膜片上仍然有该上调现象, 而当胞外 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 升高时上调效应消失。因此, 这提示了一个很有趣的调控机制: 因为乳酸可以螯合胞外的二价阳离子, 而这些阳离子对 ASICs 有抑制效应, 所以乳酸可以间接地上调 ASICs。随后, Allen 等^[24] 对小脑蒲肯野神经元研究发现, 不仅乳酸对其中的 H^+ 诱导电流有上调作用, 花生四烯酸和细胞肿胀均可以增强 ASICs 介导的反应, 神经递质如谷氨酸、GABA、ATP、腺苷等对 H^+ 诱导电流作用并不明显。这些结果表明, 在缺血缺氧后, ASICs 被激活, 同时 ASICs 还感受多种缺血信号的调控, 这些作用的结果会引起神经元过度去极化,

最终可能导致神经元凋亡和不可逆的缺血损伤。

参 考 文 献

- 伍龙军, 徐天乐. 酸敏感离子通道研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2002, **29** (2): 197~ 201
Wu L J, Xu T L. Prog Biochem Biophys, **29** (2): 197~ 201
- Waldmann R, Lazdunski M. H⁺ gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. Curr Opin Neurobiol, 1998, **8** (3): 418~ 424
- Bianchi L, Driscoll M. Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. Neuron, 2002, **34** (3): 337~ 340
- Reeh P W, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. Curr Opin Pharmacol, 2001, **1** (1): 45~ 51
- Babinski K, Catarsi S, Biagini G, *et al.* Mammalian ASIC2a and ASIC3 subunits co-assemble into heteromeric proton-gated channels sensitive to Gd³⁺. J Biol Chem, 2000, **275** (37): 28519~ 28525
- Price M P, McIlwrath S L, Xie J, *et al.* The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. Neuron, 2001, **32** (6): 1071~ 1083
- Price M P, Lewin G R, Nmlwrath S L, *et al.* The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. Nature, 2000, **407** (6807): 1007~ 1011
- Chen C C, Zimmer A, Sun W H, *et al.* A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, **99** (13): 8992~ 8997
- Sutherland S P, Benson C J, Adelman J P, *et al.* Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, **98** (2): 711~ 716
- Ugawa S, Minami Y, Guo W, *et al.* Receptor that leaves a sour taste in the mouth. Nature, 1998, **395** (6702): 555~ 556
- Lin W, Ogura T, Kinnamon S C. Acid-activated cation currents in rat vallate taste receptor cells. J Neurophysiol, 2002, **88** (1): 133~ 141
- Miesenbock G, de Angelis D A, Rothman J E. Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins. Nature, 1998, **394** (6689): 192~ 195
- Wemmie J A, Chen J, Askwith C C, *et al.* The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. Neuron, 2002, **34** (3): 463~ 477
- Johnson M B, Jin K, Minami M, *et al.* Global ischemia induces expression of acid-sensing ion channel 2a in rat brain. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, **21** (6): 734~ 740
- Biagini G, Babinski K, Avoli M, *et al.* Regional and subunit-specific downregulation of acid-sensing ion channels in the pilocarpine model of epilepsy. Neurobiol Dis, 2001, **8** (1): 45~ 58
- Voilley N, de Veille J, Mamet J, *et al.* Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. J Neurosci, 2001, **21** (20): 8026~ 8033
- Askwith C C, Cheng C, Ikuma M, *et al.* Neuropeptide FF and FMRFamide potentiate acid-evoked currents from sensory neurons and proton-gated DEG/ENaC channels. Neuron, 2000, **26** (1): 133~ 141
- Catarsi S, Babinski K, Seguela P. Selective modulation of heteromeric ASIC proton-gated channels by neuropeptide FF. Neuropharmacology, 2001, **41** (5): 592~ 600
- Askwith C C, Benson C J, Welsh M J, *et al.* DEG/ENaC ion channels involved in sensory transduction are modulated by cold temperature. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, **98** (11): 6459~ 6463
- Baron A, Schaefer L, Lingueglia E, *et al.* Zn²⁺ and H⁺, coactivators of acid sensing ion channels (ASIC). J Biol Chem, 2001, **276** (38): 35361~ 35367
- Baron A, Waldmann R, Lazdunski M. ASIC-like, proton-activated currents in rat hippocampal neurons. J Physiol (Lond), 2002, **539** (Pt 2): 485~ 494
- de Weille J, Bassilana F. Dependence of the acid-sensitive ion channel, ASIC1a, on extracellular Ca²⁺ ions. Brain Res, 2001, **900** (2): 277~ 281
- Immke D C, McCleskey E W. Lactate enhances the acid-sensing Na⁺ channel on ischemia-sensing neurons. Nat Neurosci, 2001, **4** (9): 869~ 870
- Allen N J, Attwell D. Modulation of ASIC channel in rat cerebellar purkinje neurons by ischemia-related signals. J Physiol (Lond), 2002, **543** (Pt 2): 521~ 529

The Functions of Acid-sensing Ion Channels and Their Modulations^{*}

WU Long-Jun, XU Tian-Le^{**}

(Department of Neurobiology and Biophysics, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract Acid-sensing ion channels (ASICs) are ligand-gated ion channels activated by extracellular proton. To date, six members of ASICs family have been identified. They are widely expressed in the peripheral and central nervous system. Using gene knockout techniques, ASICs are demonstrated to be involved in sensory perception as touch, pain, sour taste, learning and memory as well as some pathological conditions. ASICs can be modulated by neuropeptide, temperature, some metal ions and ischemia-related compounds, integrating multiple extracellular signals to function their roles.

Key words acid-sensing ion channels (ASICs), function, modulation

^{*} This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30125015), Outstanding Young Researchers from Ministry of Education of China, The Special Funds for Major State Basic Research of China (G1999054000) and The Outstanding Young Scientists Program of The Chinese Academy of Sciences to XU TL.

^{**} Corresponding author. Tel: 86-551-3603510, E-mail: xutianle@ustc.edu.cn

Received: November 12, 2002 Accepted: December 28, 2002