

ГАМК_A-сопряженная Cl⁻/HCO₃⁻-АТФаза: переключение Cl⁻-канал/Cl⁻-насос

Мензиков С.А.

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»; 125315, Москва, ул.Балтийская, 8. E-mail: menzikov@mail.ru

В обзоре рассмотрен мультифункциональный характер биохимических свойств ГАМК_A-сопряженной Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы плазматических мембран нейрональных клеток мозга животных. Показано, что фермент может являться ионным каналом, в частности, включающим в себя свойства ГАМК_A/бензодиазепинового Cl⁻-канального рецепторного комплекса. Приводятся данные в пользу его функционального и структурного сходства с тормозными рецепторами. В то же время ряд других свойств фермента указывает на его принадлежность к транспортной АТФазе Р-типа (Cl⁻-наосу). Автор делает акцент на возможности функционирования белка как Cl⁻-канала, так и Cl⁻-наоса, обсуждаются механизмы, переключающие режимы его функционирования. Особое внимание уделено рассмотрению ключевой роли соотношения концентраций Cl⁻ и HCO₃⁻ в нейроне и во внеклеточной среде, определяющих, как будет функционировать белок (канал/насос) и в каком направлении (вн./нар.) будет происходить транспорт ионов Cl⁻. Приводится схематическая модель дифференциального функционирования фермента в нейрональных мембранах. Делается заключение, что понимание механизмов работы фермента может внести вклад в исследование процессов эпилептогенеза.

Ключевые слова: мозг, нейроны, плазматические мембраны, канал, насос, хлор, бикарбонат, транспорт, Mg²⁺-АТФаза, ГАМК_A-рецепторы

Введение

Одной из основных функций нервной ткани является передача нервных импульсов от нейрона к нейрону посредством изменения мембранного потенциала (Em), вызванного как пассивным, так и активным движением ионов через ионные каналы [21]. Из систем активного транспорта ионов наиболее изучены катионные (Na⁺, K⁺, Ca²⁺). Анионные транспортеры (в первую очередь Cl⁻ и HCO₃⁻) исследованы значительно меньше, хотя в последнее время их роль в нейрональных процессах привлекает все большее внимание. Связано это, прежде всего, с обнаружением важной роли активных Cl⁻-транспортных процессов в поддержании внутриклеточной концентрации ионов хлора ([Cl⁻_{вн.}]) отличной от пассивного распределения системы Доннана [23, 47]. В свою очередь, ([Cl⁻_{вн.}]) является важным фактором регуляции сигнальных систем нейрональной клетки, в первую очередь ГАМК_A- и глициновых рецепторов [32, 69, 70, 73, 74]. Нарушение функции тормозных рецепторов вызывает конвульсии и эпилепсию.

Эпилепсия представляет группу клинических заболеваний, которым могут подвергаться люди различных возрастов [1, 26]. В настоящее время в исследовании этой патологии применяется целый ряд экспериментальных моделей эпилептогенеза *in vivo* и *in vitro*, однако повышенный интерес по-прежнему вызывает вопрос о тех синаптических и внесинаптических компартаментах нейронов мозга, которые определяют патологические перестройки нейрональной активности в ответ на судорожные и эпилептогенные воздействия [26]. Особый интерес представляют исследования роли мембранных и внутриклеточных молекулярных механизмов, принимающих участие в эпилептической активности [44, 67, 76]. Биохимические механизмы судорожных состояний и эпилепсии принципиально отличаются от шизофрении, депрессии и других болезней [74, 75]. Важная роль в индукции синдрома эпилепсии принадлежит глутаминергической системе. Однако за последнее десятилетие убедительно доказана важная роль ГАМК_A-ергической системы в возникновении судорожной активности [26, 28].

Одной из наиболее распространенных точек зрения на развитие эпилепсии является предположение о том, что эпилептические судороги возникают из-за нарушения баланса возбуждения и торможения [21, 26]. Это представление легло в основу для формирования двух классов экспериментальных моделей: подавление торможения в нейрональных клетках или усиление возбудимости нейронов. Так, снижение эффективности торможения отмечается при некоторых генетических формах предрасположенности к судорожной активности [21].

Известно, что конвульсанты через сайты связывания влияют на центральную нервную систему путем взаимодействия с ГАМК_A/бензодиазепиновым Cl⁻-канальным комплексом [1, 21] и вызывают подавление их активности. В частности, судорожное действие пикротоксина связано с неконкурентным ингибированием ГАМК_A-рецепторов, что приводит к возбуждению ЦНС [75, 77]. У людей, страдающих эпилепсией, наблюдается снижение активности глутамат-декарбоксилазы — фермента синтеза ГАМК [21]. Кроме того, обнаружено, что у эпилептиков развитию спонтанной судорожной активности предшествует накопление внеклеточного глутамата в гиппокампе до потенциально нейротоксических концентраций [21]. Однако, несмотря на многочисленные данные, посвященные молекулярным механизмам патогенеза эпилептической активности, остаются недостаточно изученными АТФазные системы нейрональных мембран при судорожных состояниях и эпилепсии [22, 62, 76].

В представленной работе описаны свойства анион-активированной АТФазы из нейрональных мембран мозга животных [4, 6], которая состоит из активности «базальной» Mg²⁺-АТФазы, активируемой анионами. Наибольшая степень активации фермента наблюдается в присутствии одновременно ионов Cl⁻ и HCO₃⁻, что позволило назвать фермент Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазой [3, 7, 15, 63]. Важной особенностью обнаруженного фермента является наличие биохимических свойств — Cl⁻-канала и Cl⁻-наоса [62]. Кроме того, было установлено, что фермент вовлека-

ется в конвульсант индуцируемую судорожную активность и процессы эпилептогенеза [19, 20, 62]. В обзоре делается акцент на возможности функционирования белка как Cl⁻-канала, так и Cl⁻-насоса и обсуждаются механизмы, переключающие режимы его функционирования. Особое внимание уделено рассмотрению ключевой роли соотношения концентраций ионов Cl⁻ и HCO₃⁻ в нейроне и во внеклеточной среде, что определяет, как будет функционировать белок (канал/насос) и в каком направлении (вн./нар.) будет происходить транспорт ионов Cl⁻.

ГАМК_A-сопряженная АТФаза — Cl⁻-канал или Cl⁻-насос?

Cl⁻, HCO₃⁻-АТФаза — ГАМК_A-регулируемый Cl⁻-канал

Ряд свойств Cl⁻, HCO₃⁻-АТФазы, обнаруженной в плазматических мембранах нейронов позволяют рассматривать этот фермент как Cl⁻-транспортирующую белковую структуру [12, 13]. Цитохимическим методом установлено, что фермент локализован на цитоплазматической стороне плазматических мембран ГАМК_A-ергических структур мозга животных [5]. Его активность через рецептор-зависимый путь специфически регулируется активаторами и блокаторами тормозных рецепторов и не чувствительна к лигандам возбуждающих рецепторов [2, 8]. Кроме того, активность фермента регулируется бензодиазепинами и барбитуратами, этанолом и другими селективными активаторами и блокаторами ГАМК_A-рецепторов [5, 8, 18, 61]. Специфический эффект ГАМК_A-ергических лигандов на фермент имеет двухфазный характер и проявляется в активировании или блокировании «базальной» Mg²⁺-АТФазы и ее активации Cl⁻/HCO₃⁻. Причем установлена обратная зависимость степени активации фермента анионами от уровня активности «базальной» Mg²⁺-АТФазы [16, 17]. Такие кинетические свойства Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы сходны с энергетическим профилем ГАМК_A-активируемого Cl⁻-канала. Действие ГАМК_A-ергических лигандов на активность фермента модулируется Ca²⁺, Zn²⁺ и La³⁺, а также колхицином, что указывает на важную роль двух- и трехвалентных катионов [64], а также и контрактильных белков в регуляции его активности. Действия ГАМК_A-ергических лигандов на фермент зависят от участия протеинфосфатаз и протеинкиназ [11]. Кроме того, сходство молекулярной массы и субъединичного состава Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы с молекулярными свойствами ГАМК_A-рецепторов из мозга животных с различным уровнем организации, указывает на ее структурную сопряженность с ГАМК_A/бензодиазепиновым рецепторным комплексом [14, 15, 40]. Так, обнаружено, что исследуемый фермент имеет молекулярную массу ~300 кДа и состоит у рыб из одной, а у крыс из трех субъединиц с молекулярной массой ~56 кДа и ~57, 53 и 48 кДа соответственно. Очищенные субъединицы фермента обладают способностью напрямую фосфорилироваться в присутствии [γ -³²P]АТФ и Mg²⁺ и дефосфорилироваться ГАМК_A-ергическими лигандами [9, 10]. В пользу принадлежности фермента к ГАМК_A/бензодиазепиновому рецепторному комплексу указывают также данные о наличии на очищенных субъединицах молекулы белка сайтов связывания активаторов и блокаторов ГАМК_A-рецепторов [15, 17, 38, 60]. Таким образом, эти данные убедительно показывают, что Cl⁻/HCO₃⁻-АТФаза является Cl⁻-каналом.

Ряд других биохимических свойств Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы (чувствительность к SH-реагентам и блокаторам фосфорилирования, сродство к субстрату, оптимальный pH, специфичность к анионам, одно- и двух-валентным катионам и др.) демонстрирует значительное сходство фермента с транспортными АТФаза Р-типа [68] и Cl⁻-АТФазами (Cl⁻-насосами) из клеток различного происхождения [15, 42, 43, 51]. Белок обладает способностью напрямую фосфорилироваться в присутствии [γ -³²P]АТФ и Mg²⁺ и дефосфорилироваться анионами Cl⁻ и HCO₃⁻, pH 10, гидроксиламин, что указывает на образование ферментом высокоэнергетического фосфорилированного интермедиата [9]. Реконструированная в искусственные протеолипосомы Cl⁻/HCO₃⁻-АТФаза участвует в ГАМК-регулируемом АТФ-зависимом транспорте Cl⁻ через мембрану липосом [13, 17]. Установлено, что ионы HCO₃⁻ вызывают реверсию направления АТФ-зависимого транспорта Cl⁻ через мембрану липосом, в которые предварительно вводили ионы Cl⁻ [7]. Обнаружено также, что Cl⁻/HCO₃⁻-АТФаза вовлекается в конвульсант-индуцируемую судорожную активность, что проявляется в ингибировании фермента конвульсантами и нарушении его Cl⁻-транспортирующей функции [19, 20]. Причем установлено, что ГАМК-индуцируемый транспорт Cl⁻ внутрь липосом наблюдается в отсутствие АТФ. В то же время ГАМК_A-лиганды регулируют АТФ-зависимый Cl⁻-транспорт. Таким образом, этот ряд биохимических свойств Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы нейрональных мембран позволяет рассматривать ее как Cl⁻-насос. Это вносит существенные коррективы в понимание функциональной роли исследуемого фермента в плазматических мембранах нейронов и в определение его места в ряду других Cl⁻-транспортирующих систем.

Концентрации Cl⁻/HCO₃⁻ — ключевой фактор переключения функционирования фермента

В нейрональных мембранах взрослых животных ГАМК, взаимодействуя с ГАМК_A-рецепторами, увеличивает транспорт Cl⁻ в нейрон, в результате чего происходит гиперполяризация мембранного потенциала [21, 24, 32, 39]. В то же время, при увеличении концентрации медиатора или частоты его воздействия на рецептор, наблюдаемое торможение переходит в возбуждение мембранного потенциала [30, 34, 36, 65, 71, 76]. Общеизвестна важная роль HCO₃⁻ в возникновении ГАМК_A-возбуждения, однако в отношении ионов Cl⁻ было предложено несколько гипотез [29]. Так, одни авторы предполагают, что при ГАМК_A-индуцируемой деполяризации происходит выход Cl⁻ из клетки, тогда как другие полагают, что транспорт Cl⁻ направлен внутрь нейрона [52, 53, 57]. Так, интенсивное активирование ГАМК_A-рецепторов индуцирует Cl⁻/HCO₃⁻-проводимость через ионный канал, в ходе которой транспорт Cl⁻, направленный из экстрацеллюлярного пространства в нейрон, увеличивает их концентрацию от 10 мМ, а ионы HCO₃⁻ транспортируются из нейрона, и их концентрация увеличивается снаружи клетки от 2 мМ [73, 74]. Наряду с этим имеются данные, что при концентрации Cl⁻ внутри нейрона выше 40 мМ, полярность двухфазного ГАМК_A-индуцируемого тока тоже меняется, т.е. Cl⁻/HCO₃⁻-ток изменяет свою направленность

[69, 70]. Такое предположение подтверждается результатами исследований, в которых установлено, что в нейрональной клетке с высоким содержанием ионов Cl^- не происходит аккумуляции этих анионов, а наоборот, Cl^- истощается в начальной фазе ГАМК_A-индуцируемого постсинаптического тока [10]. Однако известно, что Cl^- -АТФаза (Cl^- -насос) в нейрональной клетке препятствует аккумуляции Cl^- в нейроне, но не его истощению [51]. Эти данные свидетельствуют о том, что в процессе ГАМК_A-индуцируемой деполяризации, в отличие от ГАМК_A-индуцируемой гиперполяризации, должна вовлекаться сопряженная с тормозными рецепторами АТФ-зависимая система, участвующая в поддержании концентрации внутриклеточного Cl^- за счет энергии гидролиза АТФ [36]. Обнаруженная нами в нейрональных мембранах $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -АТФаза, которая выявляется как при низких (10 мМ $\text{Cl}^-/2$ мМ HCO_3^-), так и при высоких (100 мМ $\text{Cl}^-/20$ мМ HCO_3^-) концентрациях анионов, и является таким ферментом, который гидролизует АТФ и участвует в ГАМК_A-индуцируемом $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменном процессе [7]. Однако, как показывают полученные данные, что именно соотношение концентрации ионов $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ регулирует, в каком режиме будет работать фермент (канал/насос), т.е. влияние этих анионов на активность фермента играет важную физиологическую роль не только потому, что, они транспортируются АТФазой, но и потому, что они напрямую регулируют определенное направление потока Cl^- , которое в первую очередь зависит от их концентрации [82]. Это может иметь важное значение для выяснения патогенеза ряда заболеваний, в частности эпилепсии. Так, выявлена функциональная связь между эпилептогенезом и нарушением Cl^- -гомеостаза в нейронах эпилептических животных [46, 47, 81, 82].

Эти результаты свидетельствуют о наличии у фермента, в зависимости от концентрации анионов, двух устойчивых состояний — Cl^- -канал или Cl^- -насос. При низких концентрациях (10 мМ $\text{Cl}^-/2$ мМ HCO_3^-) АТФаза работает как Cl^- -канал, тогда как при высоких (100 мМ $\text{Cl}^-/20$ мМ HCO_3^-) концентрациях ионов $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ — как Cl^- -насос.

На основании этого феномена разработана гипотетическая модель ее функционирования в нейрональной мембране (рисунок).

Транспортные системы как ионные насосы и ионные каналы

Подобно Cl^- -АТФазам (Cl^- -насосам) из эпителиальных и нейрональных клеток животных исследуемый фермент участвует в АТФ-зависимом транспорте Cl^- [58, 59], который регулируется ГАМК_A-лигандами [66]. Такая регуляция функции фермента лигандами управляющими Cl^- -каналами, к которым относятся тормозные рецепторы, а также транспортные белки АВС-суперсемейства [71, 78], вносит существенные коррективы в понимание ее функциональной роли в клетке и в определении места белка в ряду других Cl^- -транспортных систем. Описанные свойства позволяют рассматривать Cl^- -АТФазу как мультифункциональную белковую структуру, которая одновременно может являться ферментом (АТФ-гидролазная активность), Cl^- -насосом, а также лиганд-управляемым Cl^- -каналом, т.е. подобно тому, как это наблюдается для АТФ-зависимых Cl^- -каналов АВС-суперсемейства [82].

Идея о существовании таких транспортных АТФаз с функцией ионных каналов была высказана в литературе ранее [37, 41, 89]. Еще раньше была высказана идея, что ионные насосы, такие, как Na^+/K^+ -АТФаза, могут функционировать как ионные каналы [48]. Эти факты послужили поводом для пересмотра идеи, что транспортеры и ионные каналы могут быть отдельными не зависимыми белками [37]. В плазматических мембранах выявлено три основных класса Cl^- -каналов, функция которых связана не только со связыванием, но и гидролизом АТФ. Поэтому, когда было обнаружено семейство АТФ-связывающих белков (АВС-суперсемейство), классификация ферментов (АТФаз), транспортеров и ионных каналов как отдельных и отличительных групп белков, в частности, участвующих в транспорте Cl^- , также была поставлена под сомнение [41]. Подобными свойствами обладают Cl^- -каналы (в том числе CFTR Cl^- -канал в эпителиальных клетках), относящиеся к АТФ-связывающим и гидролизующим белкам АВС-суперсемейства и участвующие в транспорте ионов Cl^- [33, 72, 50]. Эти Cl^- -каналы активируются путем фосфорилирования аминокислотных остатков серина протеинкиназами и затем открываются с помощью связывания цитозольного АТФ и ее дальнейшего гидролиза АТФ-связывающими доменами [49]. Предполагается, что связывание и гидролиз АТФ происходит в местах, образуемых при взаимодействии между их АТФ-связывающими доменами [49]. Было установлено, что *o*-ванадат, взаимодействуя со вторым доменом, ингибирует гидролиз АТФ и открытие Cl^- -канала, а ионы HCO_3^- регулируют его функциональную активность [27, 50]. Кроме того, показано, что АДФ является конкурентным блокатором CFTR Cl^- -канала. Хотя CFTR Cl^- -канал образует ассоциаты, имеется множество доказательств, что Cl^- -канал является мономером. Олигомеризация доменов и их взаимодействие являются важным фактором в оптимизации, стабилизации и функционировании белка. Рассматриваемая здесь $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -АТФаза также имеет олигомерную структуру, ее активность ингибируется *o*-ванадатом и АДФ и регулируется ионами HCO_3^- . Кроме того, этот фермент сочетает в себе свойства АТФазы и лиганд-управляемого Cl^- -канала. Однако полученные данные демонстрируют, что в отличие от CFTR- Cl^- -канала этот белок может функционировать как транспортная АТФаза Р-типа, участвующая в АТФ-зависимом $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменном процессе, т.е. является не только Cl^- -каналом, но и Cl^- -насосом.

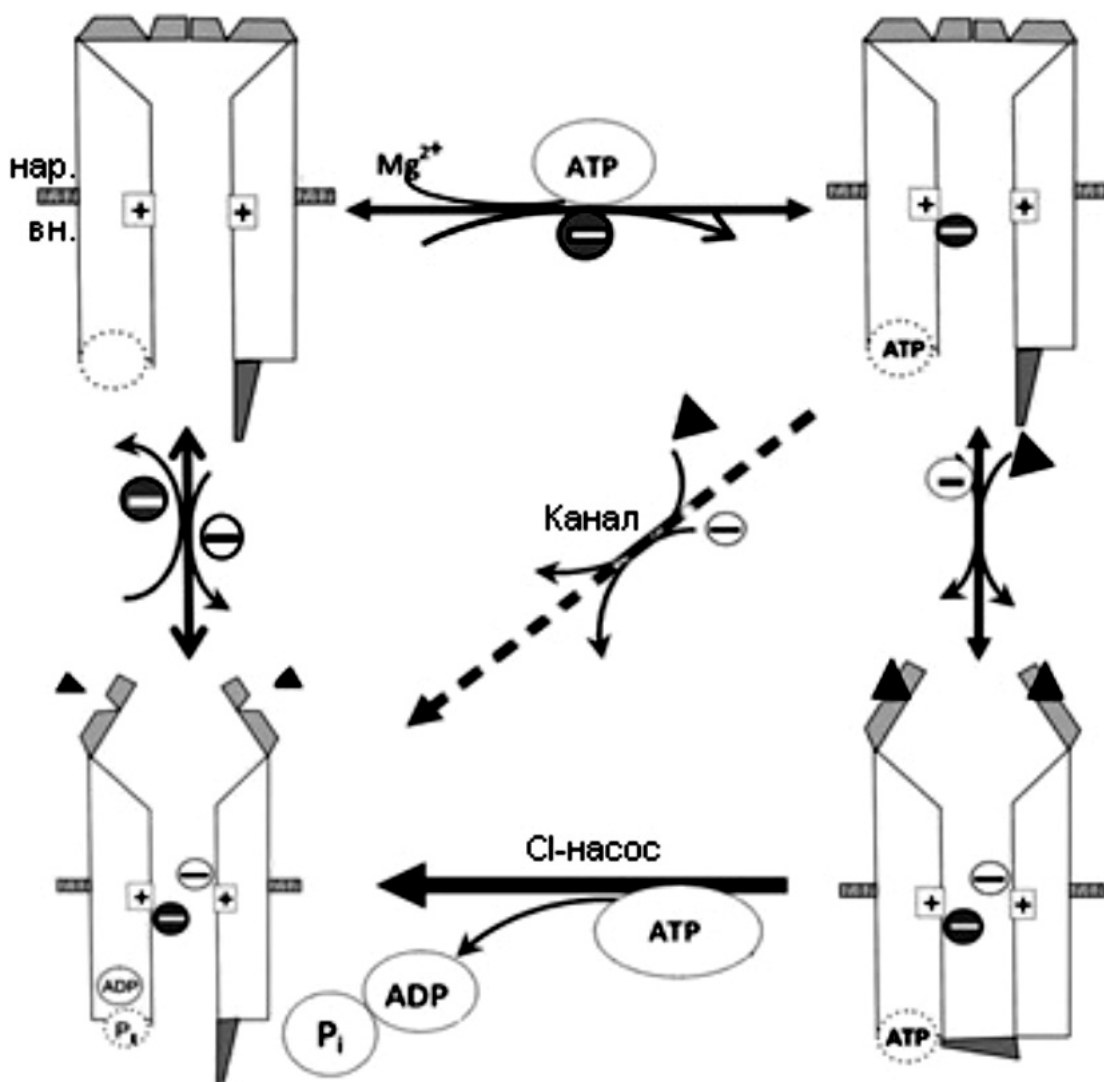
Заключение

Биологический смысл дифференциального функционирования тормозных рецепторов в присутствии различных соотношений концентрации анионов заключается, в первую очередь, в изменении функциональной активности той или иной молекулярной машины и в изменении чувствительности к различным лигандам [82]. Это, в свою очередь, отражается на физиологическом состоянии (торможение/возбуждение) всего организма [29]. Истинное рецепторное взаимодействие предполагает наличие генетически детерминированного структурного комплекса в составе клеточной мембраны и состоящего, как минимум, из трех основных компонентов: лигандузнающего и модулирующего центров молекулы и структуры, способной передавать полученный сигнал для регуляции биологической функции клетки. В качестве последней

структуры могут выступать как определенные белки, сопряженные с системой внутриклеточных посредников, так и протеолипиды, образующие ионные каналы (в частности Cl⁻-каналы). Согласно литературным и нашим данным, ГАМК_A-сопряженная Cl⁻/HCO₃⁻-АТФаза является Cl⁻-каналом и Cl⁻-насосом, и представляет собой единый макромолекулярный комплекс, состоящий из таких же многокомпонентных субъединиц, имеющих определенные свойства и отвечающих за регуляцию определенной последовательности событий на мембране нейрона. Функция связывания ГАМК_A-ергических лигандов исследуемой АТФазой и функция открывания ионного канала контролируются рядом специфических эндо- и экзолигандов, характерных для ГАМК_A/бензодиазепиновых Cl⁻-каналов, и определенным ионным окружением в си-

напсе [24]. Кинетика взаимодействия АТФазы с лигандами также зависит от условий среды инкубации [82]. Концентрации анионов Cl⁻ и HCO₃⁻, которые активируют фермент, соответствуют концентрациям, которые определяются во вне- и внутриклеточной среде нейрональной клетки. Для Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы, как и для ГАМК_A-рецепторов, можно представить три возможных регуляторных состояния: активное, неактивное и десенситизированное. У исследуемой АТФазы также наблюдается два устойчивых состояния — активное и неактивное.

Поскольку к настоящему времени уже получены убедительные доказательства сопряженного вовлечения ГАМК_A-рецепторов и АТФ в патохимию ряда заболеваний ЦНС (эпилепсия, ишемия, гипоксия и др.) представляется перспективным установление природных законо-



Модель, включающая в себя схематическое представление об условиях, когда фермент функционирует как Cl⁻-насос, который активируется молекулами ГАМК (черные треугольники). На первом этапе ионы HCO₃⁻ (черный круг со знаком минус) притягиваются к положительному заряду внутри канала. В этой фазе АТФ (в присутствии Mg²⁺) присоединяется к молекуле белка. Затем ГАМК, соединяясь с рецептором, изменяет конформацию белка и ионы Cl⁻ (белый круг со знаком минус) присоединяются к положительному заряду внутри канала. Фермент состоит из нескольких нуклеотид-связывающих доменов, прикрепленных к трансмембранным доменам, которые связывают Cl⁻ и HCO₃⁻ (при определенных соотношениях высоких концентраций анионов) между двумя «воротными» механизмами в структурной организации белка. Молекула белка закрывает внутренние «ворота». Затем АТФ в присутствии Mg²⁺ фосфорилирует канал, с образованием промежуточной макроэргической формы. Следующей стадией является дефосфорилирование фермента анионами и открытие «ворот» на цитоплазматической стороне. И конечным циклом является возвращение к начальной конфигурации, и начинается новый цикл (работа фермента включает пять этапов). При определенных соотношениях низких концентраций Cl⁻/HCO₃⁻ в нейроне и во внеклеточной среде АТФаза может функционировать как ионный канал (стрелка пунктир) в отсутствие фосфорилирующих стадий: в этом случае работа фермента включает три этапа.

мерностей их функционирования в условиях патологических процессов [25, 45, 80]. Гетерогенность исследуемого АТФ-зависимого ГАМК_A-регулируемого Cl⁻-канала создает предпосылки для поиска специфических ингибиторов, способных избирательно взаимодействовать с различными стадиями АТФ-гидролазной реакции, катализируемой ферментом с целью достижения желаемого регуляторного эффекта. Необходимым условием для реализации такого подхода является более полное представление о функциональной роли соответствующей ГАМК_A-рецепторной популяции и структурной топохимии их АТФ-узлающих и гидролизующих центров.

В последнее время, в литературе встречается все больше фактов, подтверждающих идею, что ряд транспортирующих ионы белков могут являться одновременно ионными каналами и белками. Анализ данных, полученных при исследовании изменений активности Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы при действии ГАМК_A-ергических лигандов, позволяет заключить, что АТФ-гидролазная реакция, индуцируемая Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазой, может использоваться как модель для исследования функции тормозных рецепторов. Действительно, какими бы разрешающими возможностями не обладали электрофизиологические методы, знание каталитических свойств Cl⁻/HCO₃⁻-АТФазы необходимо для большего понимания молекулярных механизмов ее функционирования и физиологической роли в клетке. В то же время, обзоры, опубликованные в последнее время, были посвящены, главным образом, либо Cl⁻-АТФазе [42, 51], либо различным типам Cl⁻-каналов, выявляемых patch-clamp методом. Свойства исследуемого нами фермента объединяют в себе свойства этих двух типов белков, участвующих в АТФ-зависимом Cl⁻-транспорте. Необходимость в дальнейшем исследовании свойств АТФазы, обнаруженной в нейрональных мембранах, вызвана также тем, что рассматриваемый фермент включает интересы многих смежных дисциплин — от молекулярной биохимии до практической медицины, имеющей в своем распоряжении несколько десятков разрешенных к клиническому применению активаторов и ингибиторов Cl⁻-транспортирующих белков. Знание свойств фермента расширяет возможности терапевтической коррективы не только ЦНС, но и других органов в животном организме.

Список литературы

1. Луценко В.К. Молекулярная патофизиология. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика, 2004. — 270 с.
2. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Сравнительные свойства чувствительной к ГАМК_A-ергическим лигандам Cl⁻, HCO₃⁻-активируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга крыс // Ж. эвол. биохим. и физиол. — 2007. — Т. 43, № 3. — С. 246—253.
3. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние ионов хлора и бикарбоната на чувствительную к лигандам тормозных рецепторов Cl⁻-АТФазу плазматических мембран мозга леща *Abramis brama* L.) // Доклады АН. — 2002. — Т. 382, № 6. — С. 834—837.
4. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Свойства чувствительной к лигандам тормозных рецепторов Cl⁻-стимулируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) // Журн. эвол. биохимии и физиологии. — 2004. — Т. 40, № 4. — С. 319—324.
5. Мензиков С.А., Ружинская Н.Н., Мензикова О.В. Mg²⁺-АТФаза в мозгу рыб и ее ультраструктурная локализация // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 2000. — Т. 36. — С. 263—267.
6. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Свойства чувствительной к лигандам тормозных рецепторов Cl⁻-стимулируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) //

Журн. эвол. биохимии и физиологии. — 2004. — Т. 40, № 4. — С. 319—324.

7. Мензиков С.А., Карпова М.Н., Калинина М.В. Влияние ионов HCO₃⁻ на АТФ-зависимый сопряженный с ГАМК_A-рецепторами Cl⁻-насос плазматических мембран мозга крыс // Бюл. exper. биол. — 2011. — Т. 152. — №7. — С. 43—47.
8. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние ГАМК_A-ергических веществ на анион-чувствительную Mg²⁺-АТФазу мозга леща (*Abramis brama* L.) // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 5. — С. 730—734.
9. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Фосфорилирование Cl⁻, HCO₃⁻-активируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга карпа (*Cyprinus carpio* L.) // Доклады АН. — 2006. — Т. 407, № 2. — С. 263—266.
10. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Фосфорилирование чувствительной к ГАМК_A-ергическим лигандам Cl⁻, HCO₃⁻-стимулируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга карпа *Cyprinus carpio* L. // Украинский биохимический журнал. — 2006. — Т. 78, № 1. — С. 63—69.
11. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние ортованадата и генистеина на чувствительную к лигандам тормозных рецепторов Cl⁻-АТФазу плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) // Доклады АН. — 2002. — Т. 385, № 5. — С. 708—710.
12. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние фуросемида на ГАМК_A-индуцируемый транспорт ³⁶Cl⁻ и Cl⁻-АТФазную активность в синаптических мембранах мозга карпа // Известия РАН. Серия биологическая. — 2005. — № 1. — С. 18—22.
13. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние ГАМК_A-ергических лигандов на транспорт ионов Cl⁻, индуцированный Cl⁻, HCO₃⁻-АТФазой из мозга карпа (*Cyprinus carpio* L.), реконструированной в протеолипосомы // Нейрохимия. — 2006. — Т. 23, № 2. — С. 106—111.
14. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Молекулярная масса и субъединичный состав чувствительной к ГАМК_A-ергическим лигандам Cl⁻, HCO₃⁻-стимулируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга крыс // Биохимия. — 2005. — Т. 70. — Вып. 12. — С. 1682—1687.
15. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Сравнительные свойства чувствительной к ГАМК_A-ергическим лигандам Cl⁻, HCO₃⁻-активируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга рыб и крыс // Ж. эвол. биохим. и физиол. — 2007. — Т. 43, № 3. — С. 246—253.
16. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Особенности свойств чувствительной к лигандам тормозных рецепторов Cl⁻-АТФазы плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) // Доклады АН. — 2002. — Т. 382, № 1. — С. 134—137.
17. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние ГАМК_A-ергических лигандов на солубилизованную форму Cl⁻, HCO₃⁻-активируемой Mg²⁺-АТФазы плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) // Доклады АН. — 2004. — Т. 396, № 2. — С. 266—269.
18. Мензиков С.А., Мензикова О.В. Влияние активаторов и блокаторов лиганд-управляемых ионных каналов на Cl⁻-стимулируемую Mg²⁺-АТФазу плазматических мембран мозга леща (*Abramis brama* L.) // Биохимия. — 2002. — Т. 67. — Вып. 2. — С. 278—282.
19. Мензиков С.А., Карпова М.Н., Калинина М.В. Влияние пикротоксина на ГАМК_A-сопряженную Cl⁻, HCO₃⁻-активируемую Mg²⁺-АТФазную активность плазматических мембран мозга крыс в экспериментах *in vitro* и *in vivo* // Патогенез. — 2011. — № 1. — С. 31—34.
20. Мензиков С.А., Карпова М.Н., Калинина М.В. Активность Cl⁻, HCO₃⁻-активируемой Mg²⁺-АТФазы на сопряженную с ГАМК_A-рецепторами нейрональных мембран мозга крыс в присутствии пентилентетразола в экспериментах *in vitro* и *in vivo* // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — С. 98—102.
21. Николлс Дж.Г. и др. От нейрона к мозгу. — М.: Едиториал УРСС, 2003. — 671 с.
22. Толстухина Т.И., Флеров М.А. АТФазная активность в нейронах и нейроглии при судорогах, вызванных пикротоксином // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 2. — С. 1—3.
23. Эккерт Р. и др. Физиология животных: Механизмы и адаптация. — М.: Мир, 1991. — 424 с.
24. Akaie N. Intracellular factors of GABA_A-receptor regulation // Folia Pharmacol. Jap. — 1992. — Vol. 99, № 5. — P. 275—285.
25. Akaie N. Time-dependent rundown of GABA response in mammalian CNS neuron during experimental anoxia // Obes Res. — 1995. — Vol. 5. — P. 769—777.

26. Alvarez-Leefmans F.J., Delpire E. Physiology and pathology of chloride transporters and channels in the nervous system: From molecules to diseases. — Publisher: Academic Press, 2009. — 500 p.
27. Becq F. On the discovery and development of CFTR chloride channel activators // *Current Pharmaceu. Design.* — 2006. — Vol. 12, № 4. — P. 471–484.
28. Ben-Ari Y. Seizures beget seizures: the quest for GABA as a key player // *Crit Rev Neurobiol.* — 2006. — Vol. 18 (1–2). — P. 135–144.
29. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey // *Neuroscience.* — 2014. — Vol. 279. — P. 187–219.
30. Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R. et al. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations // *Physiol. Rev.* — 2007. — 7(4). — P. 1215–1284.
31. Bettendorff L., Lakaye B., Margineanu I. et al. ATP-driver, Na⁺-independent award Cl⁻-pumping in neuroblastoma cells // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 81, № 4. — P. 792–801.
32. Bormann J., Hamill O.P., Sakmann B. Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ -aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones // *J. Physiol. Lond.* — 1987. — Vol. 385. — P. 243–286.
33. Broadbent S.D., Ramjeesingh M., Bear C.E. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an extracellular chloride sensor. *Pflugers Arch.* 2014 (in press).
34. Cherubini E., Rovira C., Gaiarsa J.L. et al. GABA mediated excitation in immature rat CA3 hippocampal neurons // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 1990. — Vol. 8. — P. 481–490.
35. Colquhoun D. GABA and the single oocyte: relating binding to gating // *Nature Neurosci.* — 1999. — Vol. 2, № 3. — P. 201–202.
36. Cupello A. Neuronal transmembrane chloride electrochemical gradient: A key player in GABA_A receptor activation physiological effect // *Amino Acids.* — 2003. — Vol. 24, № 4. — P. 335–346.
37. DeFelice L.J., Goswami T. Transporters as channels // *Ann. Rev. Physiology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 87–112.
38. Deng L. et al. Pharmacological and biochemical-properties of the gamma-aminobutyric acid/ benzodiazepine receptor protein from codfish brain // *J. Neurochem.* — 1991. — Vol. 56. — P. 968–977.
39. Farrant M., Kaila K. The cellular, molecular and ionic basis of GABA_A receptor signaling // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 160. — P. 59–87.
40. Fatima-Shad K., Barry P.H. Anion permeation in GABA- and glycine-gated channels of mammalian cultured hippocampal neurons // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1993. — B 253. — P. 69–75.
41. Gadsby D.C., Vergani P., Csanady L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis // *Nature.* — 2006. — Vol. 440. — P. 477–483.
42. Gereencser G.A., Zhang J.L. Cl⁻-ATPases: biological active transporters // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* — 2001. — Vol. 130, № 3. — P. 511–519.
43. Gereencser G.A., Zhang J.L. Chloride ATPase pumps in nature: do they exist? // *Biological Reviews.* — 2003. — Vol. 78, № 2. — P. 197–218.
44. Girardin F. Membrane transporter proteins: a challenge for CNS drug development. *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 8, №3. — P. 311–321.
45. Harata N., Wu J., Ishibashi H. et al. Run-down of the GABA(A)-response under experimental ischaemia in acutely dissociated CA1 pyramidal neurones of the rat // *J. Physiol.* — 1997. — Vol. 500, № 3. — P. 673–688.
46. Hara M., Inoue M., Yasukura T. et al. Uneven distribution of intracellular Cl⁻ in rat hippocampal neurons // *Neurosci. Lett.* — 1992. — Vol. 143. — P. 135–138.
47. Hubner C.A., Holthoff K., Anion transport and GABA signaling // *Front Cell Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 177.
48. Hilgemann D.W. Channel-like function of the Na⁺,K⁺-pump probed at microsecond resolution in giant membrane patches // *Science.* — 1994. — Vol. 263. — №5152. — P. 1429–1432.
49. Hwang T.C., Sheppard D.N. Gating of the CFTR Cl⁻-channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerization // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 587, № 10. — P. 2151–2161.
50. Illek B., Fischer H., Machen T.E. Genetic disorders of membrane transport. II. Regulation of CFTR by small molecules including HCO₃⁻ // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 6. — P. 1221–1226.
51. Inagaki C. et al. A Cl⁻-pump in rat-brain neurons // *J. Exp. Zool.* — 1996. — Vol. 275, № 4. — P. 262–268.
52. Isomura Y., Sugimoto M., Fujiwara-Tsukamoto Y. et al. Synaptically activated Cl⁻-accumulation responsible for depolarizing GABAergic responses in mature hippocampal neurons // *J. Neurophysiol.* — 2003. — Vol. 90, № 4. — P. 2752–2756.
53. Kaila K., Lamsa K., Smirnov S. et al. Long-lasting GABA-mediated depolarization evoked by high-frequency stimulation in pyramidal neurons of rat hippocampal slices is attributable to a network-driven, bicarbonate-dependent K⁺ transient // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 7662–7672.
54. Kaila R., Voipio J. Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance // *Nature.* — 1987. — Vol. 330, № 12. — P. 163–165.
55. Kobe B., Kemp B. Active site-directed protein regulation // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — P. 373–376.
56. Kulik A., Nishimaru H., Ballanyi K. Role of bicarbonate and chloride in GABA and glycine-induced depolarization and [Ca²⁺]_i rise in fetal motoneurons in situ // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 7905–7913.
57. Lambert N., Grover L. The mechanism of biphasic GABA responses // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 928–929.
58. Maekawa S., Taguchi K. Localization of the Cl⁻-ATPase activity on NAD-22 enriched membrane microdomain (raft) of rat brain // *Neuroscience Letters.* — 2004. — Vol. 362, № 2. — P. 158–161.
59. Mallick B.N., Gulyani S. Rapid eye movement sleep deprivation increases chloride-sensitive Mg²⁺-ATPase activity in the rat brain // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1993. — Vol. 45. — №2. — P. 359–362.
60. Mamalaki C. et al. Molecular size of the γ -aminobutyric acid A receptor purified from mammalian cerebral cortex // *J. Neurochem.* — 1989. — Vol. 52, № 1. — P. 124–134.
61. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Interaction of pentobarbital with GABA_Aergic drugs acting on the Cl⁻-ATPase activity of the plasma membranes from bream brain (*Abramis brama* L.) // *Neuroscience Letters.* — 2002. — Vol. 334. — P. 161–164.
62. Menzikov S.A. Neuronal multifunctional ATPase // *Biophysical Reviews and Letters.* — 2014. — Vol. 8. — Nos. 3 & 4. — P. 213–227.
63. Menzikov S.A., Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Y. GABA_A-Coupled Cl⁻/HCO₃⁻-ATPase from Plasma Membrane of the Rat Brain: Role of HCO₃⁻ in the Enzyme Activation // *Advances in Enzyme Research.* — 2015. — №3. — P. 9–18.
64. Menzikov S.A., Kalinina M.V. Effects of Calcium on the GABA_A-Coupled Cl⁻, HCO₃⁻-ATPase from Plasma Membrane of Rat Brain // *Advances in Enzyme Research.* — 2014. — №2. — P. 82–91.
65. Owens D.F., Kriegstein A.R. Is there more to GABA than synaptic inhibition? // *Nature Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 715–727.
66. Olsen R.W., Li G.D., Wallner M., Trudell J.R. Structural models of ligand-gated ion channels: sites of action for anesthetics and ethanol // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2014. — 38(3). — P. 595–603.
67. Palma E., Amici M., Sobrero F. et al. Anomalous levels of Cl⁻-transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 22. — P. 8465–8468.
68. Pedersen P.L. Transport ATPases: structure, motors, mechanism and medicine // *J. Bioenergetic and Biomembranes.* — 2005. — Vol. 37, № 6. — P. 349–357.
69. Perkins K.L., Wong R.K.S. Ionic basis of the postsynaptic depolarizing GABA response in hippocampal pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 76. — P. 3886–3894.
70. Perkins K.L. Cl⁻ accumulation does not account for the depolarizing phase of the synaptic GABA response in hippocampal pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 768–777.
71. Randak C.O., Welsh M.J. ADP inhibits function of the ABC transporter cystic fibrosis transmembrane conductance regulator via its adenylate kinase activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. St. Amer.* — 2005. — Vol. 102, № 6. — P. 2216–2220.
72. Reigada D., Mitchell C.H. Release of ATP from retinal pigment epithelial cells involves both CFTR and vesicular transport // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2005. — Vol. 288, №1. — P. 132–140.
73. Staley K.J., Proctor W.R. Modulation of mammalian dendritic GABA_A receptor function by the kinetics of Cl⁻ and HCO₃⁻ transport // *J. Physiol. Lond.* — 1999. — Vol. 519. — P. 693–712.
74. Staley K.J., Soldo B.L., Proctor W.R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 977–981.

75. Stelzer A., Kay A.R., Wong R.K. GABA_A-receptor function in hippocampal cells is maintained by phosphorylation factors // *Science*. — 1988. — Vol. 241. — P. 339–341.

76. Taira T., Lamsa K., Kaila K. Post-tetanic excitation mediated by GABA_A receptors in rat CA1 pyramidal neurons // *J. Neurophysiol.* — 1997. — Vol. 77. — P. 2213–2218.

77. Jacob T.C., Moss S.J., Jurd R. GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2008. — № 9. — P. 331–343.

78. Toyoda Y., Hagiya Y., Adachi T. et al. MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions. *Xenobiotica*. — 2008. — Vol. 38, №7–8. — P. 833–862.

79. Veen S.V., Sorensen D.M., Holemans et al. Cellular function and pathological role of ATP13A2 and related P-type transport ATPases in Parkinson disease and other neurological disorders // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. — 2014. — Vol. 7. — P. 1–22.

80. Villa R.F., Gorini A., Hoyer S. ATPases of synaptic plasma membranes from hippocampus after ischemia and recovery during ageing // *Neurochemical research*. — 2002. — Vol. 69, № 7. — P. 541–547.

81. Walton N.Y., Nagy A.K., Treiman D.M. Altered residual ATP content in rat brain cortex subcellular fractions following status epilepticus induced by lithium and pilocarpine // *J. Mol. Neurosci.* — 1998. — Vol. 11, № 3. — P. 233–242.

82. Yamamoto I., Carland J.E., Locock K. et al. Structurally diverse GABA antagonists interact differently with open and closed conformational states of the $\rho 1$ receptor // *ACS Chem. Neurosci.* — 2012. — №3(4). — P. 293–301.

Почынута 20.07.2015

References

1. Lucenko V.K. Molekuljarnaja patofiziologija. — M.: MAIK «Nauka/Interperiodika, 2004. — 270 s.

2. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Sravnitel'nye svojstva chuvstvitel'noj k GAMK_A-ergicheskim ligandam Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemoj Mg²⁺-ATRazy plazmaticscheskih membran mozga ryb i kryz // *Zh. jevol. bihim. i fiziol.* — 2007. — T. 43, № 3. — S. 246–253.

3. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie ionov hlora i bikarbonata na chuvstvitel'nyju k ligandam tormoznyh receptorov Cl⁻-ATFazu plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Doklady AN*. — 2002. — T. 382, № 6. — S. 834–837.

4. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Svojstva chuvstvitel'noj k ligandam tormoznyh receptorov Cl⁻-stimuliruemoj Mg²⁺-ATFazy plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Zhurn. jevol. bihimii i fiziologii*. — 2004. — T. 40, № 4. — S. 319–324.

5. Menzikov S.A., Ruzhinskaja N.N., Menzikova O.V. Mg²⁺-ATFaza v mozgu ryb i ee ul'trastrukturnaja lokalizacija // *Zhurn. jevol. bihim. i fiziol.* — 2000. — T. 36. — S. 263–267.

6. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Svojstva chuvstvitel'noj k ligandam tormoznyh receptorov Cl⁻-stimuliruemoj Mg²⁺-ATFazy plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Zhurn. jevol. bihimii i fiziologii*. — 2004. — T. 40, № 4. — S. 319–324.

7. Menzikov S.A., Karpova M.N., Kalinina M.V. Vlijanie ionov NSO₃⁻ na ATF-zavisimyj soprjazhennyj s GAMK_A-receptorami Cl⁻-nasos plazmaticscheskih membran mozga kryz // *Bjul. jeksper. biol.* — 2011. — T. 152. — №7. — S. 43–47.

8. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie GAMK_A-ergicheskih veshhestv na anion-chuvstvitel'nyju Mg²⁺-ATFazu mozga leshha (Abramis brama L.) // *Biohimija*. — 2000. — T. 65. — Vyp. 5. — S. 730–734.

9. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Fosforilirovanie Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemoj Mg²⁺-ATRazy plazmaticscheskih membran mozga karpa (Cyprinus carpio L.) // *Doklady AN*. — 2006. — T. 407, № 2. — S. 263–266.

10. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Fosforilirovanie chuvstvitel'noj k GAMK_A ergicheskim ligandam Cl⁻, NSO₃⁻-stimuliruemoj Mg²⁺-ATR-azy plazmaticscheskih membran mozga karpa Cyprinus carpio L. // *Ukrainskij biohimicheskij zhurnal*. — 2006. — T. 78, № 1. — S. 63–69.

11. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie ortovanadata i genisteina na chuvstvitel'nyju k ligandam tormoznyh receptorov Cl⁻-ATFazu plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Doklady AN*. — 2002. — T. 385, № 5. — S. 708–710.

12. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie furosemda na GAMK_A-induciruemyj transport ³⁶Cl⁻ i Cl⁻-ATFaznyju aktivnost' v sinapticheskih membranah mozga karpa // *Izvestija RAN. Serija biologicheskaja*. — 2005. — № 1. — S. 18–22.

13. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie GAMK_A-ergicheskih ligandov na transport ionov Cl⁻, inducirovannyj Cl⁻, NSO₃⁻-ATRazoj iz mozga karpa (Cyprinus carpio L.), rekonstruirovannoju v proteoliposomy // *Nejrohimiya*. — 2006. — T. 23, № 2. — S. 106–111.

14. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Molekuljarnaja massa i sub'edinichnyj sostav chuvstvitel'noj k GAMK_A-ergicheskim ligandam Cl⁻, NSO₃⁻-stimuliruemoj Mg²⁺-ATRazy plazmaticscheskih membran mozga kryz // *Biohimija*. — 2005. — T. 70. — Vyp. 12. — S. 1682–1687.

15. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Sravnitel'nye svojstva chuvstvitel'noj k GAMK_A-ergicheskim ligandam Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemoj Mg²⁺-ATRazy plazmaticscheskih membran mozga ryb i kryz // *Zh. jevol. bihim. i fiziol.* — 2007. — T. 43, № 3. — S. 246–253.

16. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Osobennosti svojstv chuvstvitel'noj k ligandam tormoznyh receptorov Cl⁻-ATFazy plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Doklady AN*. — 2002. — T. 382, № 1. — S. 134–137.

17. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie GAMK_A-ergicheskih ligandov na soljubilizirovannuju formu Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemoj Mg²⁺-ATRazy plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Doklady AN*. — 2004. — T. 396, № 2. — S. 266–269.

18. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Vlijanie aktivatorov i blokatorov ligand-upravljajemyh ionnyh kanalov na Cl⁻-stimuliruemuju Mg²⁺-ATRazu plazmaticscheskih membran mozga leshha (Abramis brama L.) // *Biohimija*. — 2002. — T. 67. — Vyp. 2. — S. 278–282.

19. Menzikov S.A., Karpova M.N., Kalinina M.V. Vlijanie pikrotoksina na GAMK_A-soprazhennuju Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemuju Mg²⁺-ATFaznyju aktivnost' plazmaticscheskih membran mozga kryz v jeksperimental'nyh in vitro i in vivo // *Patogenez*. — 2011. — № 1. — S. 31–34.

20. Menzikov S.A., Karpova M.N., Kalinina M.V. Aktivnost' Cl⁻, NSO₃⁻-aktiviruemoj Mg²⁺-ATFazy na soprazhennuju s GAMK_A-receptorami nejronal'nyh membran mozga kryz v prisutstvii pentilentetrazola v jeksperimental'nyh in vitro i in vivo // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. — 2012. — S. 98–102.

21. Nikolls Dzh.G. i dr. Ot nejrona k mozgu. — M.: Editorial URSS, 2003. — 671 s.

22. Tolstuhina T.I., Flerov M.A. ATRaznaja aktivnost' v nejronah i nejrogl'ii pri sudorogah, vyzvannyh pikrotoksinom // *Voprosy medicinskoj himii*. — 1999. — № 2. — S. 1–3.

23. Jekkert R. i dr. Fiziologija zhivotnyh: Mehanizmy i adaptacija. — M.: Mir, 1991. — 424 s.

24. Akaike N. Intracellular factors of GABA_A-receptor regulation // *Folia Pharmacol. Jap.* — 1992. — Vol. 99, № 5. — P. 275–285.

25. Akaike N. Time-dependent rundown of GABA response in mammalian CNS neuron during experimental anoxia // *Obes Res*. — 1995. — Vol. 5. — P. 769–777.

26. Alvarez-Leefmans F.J., Delpire E. Physiology and pathology of chloride transporters and channels in the nervous system: From molecules to diseases. — Publisher: Academic Press, 2009. — 500 p.

27. Becq F. On the discovery and development of CFTR chloride channel activators // *Current Pharmaceu. Design*. — 2006. — Vol. 12, № 4. — P. 471–484.

28. Ben-Ari Y. Seizures beget seizures: the quest for GABA as a key player // *Crit Rev Neurobiol*. — 2006. — Vol. 18 (1–2). — P. 135–144.

29. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey // *Neuroscience*. — 2014. — Vol. 279. — P. 187–219.

30. Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R. et al. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations // *Physiol. Rev.* — 2007. — 7(4). — P. 1215–1284.

31. Bettendorff L., Lakaye B., Margineanu I. et al. ATP-driver, Na⁺-independent award Cl⁻-pumping in neuroblastoma cells // *J. Neurochem*. — 2002. — Vol. 81, № 4. — P. 792–801.

32. Bormann J., Hamill O.P., Sakmann B. Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ -aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones // *J. Physiol. Lond.* — 1987. — Vol. 385. — P. 243–286.

33. Broadbent S.D., Ramjeesingh M., Bear C.E. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an extracellular chloride sensor. *Pflugers Arch*. 2014 (in press).

34. Cherubini E., Rovira C., Gaiarsa J.L. et al. GABA mediated excitation in immature rat CA3 hippocampal neurons // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 1990. — Vol. 8. — P. 481–490.
35. Colquhoun D. GABA and the single oocyte: relating binding to gating // *Nature Neurosci.* — 1999. — Vol. 2, № 3. — P. 201–202.
36. Cupello A. Neuronal transmembrane chloride electrochemical gradient: A key player in GABA_A receptor activation physiological effect // *Amino Acids.* — 2003. — Vol. 24, № 4. — P. 335–346.
37. DeFelice L.J., Goswami T. Transporters as channels // *Ann. Rev. Physiology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 87–112.
38. Deng L. et al. Pharmacological and biochemical-properties of the gamma-aminobutyric acid/ benzodiazepine receptor protein from codfish brain // *J. Neurochem.* — 1991. — Vol. 56. — P. 968–977.
39. Farrant M., Kaila K. The cellular, molecular and ionic basis of GABA_A receptor signaling // *Prog. Brain Res.* — 2007. — Vol. 160. — P. 59–87.
40. Fatima-Shad K., Barry P.H. Anion permeation in GABA- and glycine-gated channels of mammalian cultured hippocampal neurons // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1993. — B 253. — P. 69–75.
41. Gadsby D.C., Vergani P., Csanady L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis // *Nature.* — 2006. — Vol. 440. — P. 477–483.
42. Gerencser G.A., Zhang J.L. Cl⁻-ATPases: biological active transporters // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* — 2001. — Vol. 130, № 3. — P. 511–519.
43. Gerencser G.A., Zhang J.L. Chloride ATPase pumps in nature: do they exist? // *Biological Reviews.* — 2003. — Vol. 78, № 2. — P. 197–218.
44. Girardin F. Membrane transporter proteins: a challenge for CNS drug development. *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2006. — Vol. 8, №3. — P. 311–321.
45. Harata N., Wu J., Ishibashi H. et al. Run-down of the GABA(A)-response under experimental ischaemia in acutely dissociated CA1 pyramidal neurones of the rat // *J. Physiol.* — 1997. — Vol. 500, № 3. — P. 673–688.
46. Hara M., Inoue M., Yasukura T. et al. Uneven distribution of intracellular Cl⁻ in rat hippocampal neurons // *Neurosci. Lett.* — 1992. — Vol. 143. — P. 135–138.
47. Hubner C.A., Holthoff K., Anion transport and GABA signaling // *Front Cell Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 177.
48. Hilgemann D.W. Channel-like function of the Na⁺,K⁺-pump probed at microsecond resolution in giant membrane patches // *Science.* — 1994. — Vol. 263. — №5152. — P. 1429–1432.
49. Hwang T.C., Sheppard D.N. Gating of the CFTR Cl⁻-channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerization // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 587, № 10. — P. 2151–2161.
50. Illek B., Fischer H., Machen T.E. Genetic disorders of membrane transport. II. Regulation of CFTR by small molecules including HCO₃⁻ // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 6. — P. 1221–1226.
51. Inagaki C. et al. A Cl⁻-pump in rat-brain neurons // *J. Exp. Zool.* — 1996. — Vol. 275, № 4. — P. 262–268.
52. Isomura Y., Sugimoto M., Fujiwara-Tsukamoto Y. et al. Synaptically activated Cl⁻-accumulation responsible for depolarizing GABAergic responses in mature hippocampal neurons // *J. Neurophysiol.* — 2003. — Vol. 90, № 4. — P. 2752–2756.
53. Kaila K., Lamsa K., Smirnov S. et al. Long-lasting GABA-mediated depolarization evoked by high-frequency stimulation in pyramidal neurons of rat hippocampal slices is attributable to a network-driven, bicarbonate-dependent K⁺ transient // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 7662–7672.
54. Kaila R., Voipio J. Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance // *Nature.* — 1987. — Vol. 330, № 12. — P. 163–165.
55. Kobe B., Kemp B. Active site-directed protein regulation // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — P. 373–376.
56. Kulik A., Nishimaru H., Ballanyi K. Role of bicarbonate and chloride in GABA and glycine-induced depolarization and [Ca²⁺]_i rise in fetal motoneurons in situ // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 7905–7913.
57. Lambert N., Grover L. The mechanism of biphasic GABA responses // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 928–929.
58. Maekawa S., Taguchi K. Localization of the Cl⁻-ATPase activity on NAD-22 enriched membrane microdomain (raft) of rat brain // *Neuroscience Letters.* — 2004. — Vol. 362, № 2. — P. 158–161.
59. Mallick B.N., Gulyani S. Rapid eye movement sleep deprivation increases chloride-sensitive Mg²⁺-ATPase activity in the rat brain // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1993. — Vol. 45. — №2. — P. 359–362.
60. Mamalaki C. et al. Molecular size of the γ-aminobutyric acid A receptor purified from mammalian cerebral cortex // *J. Neurochem.* — 1989. — Vol. 52, № 1. — P. 124–134.
61. Menzikov S.A., Menzikova O.V. Interaction of pentobarbital with GABA_Aergic drugs acting on the Cl⁻-ATPase activity of the plasma membranes from bream brain (*Abramis brama* L.) // *Neuroscience Letters.* — 2002. — Vol. 334. — P. 161–164.
62. Menzikov S.A. Neuronal multifunctional ATPase // *Biophysical Reviews and Letters.* — 2014. — Vol. 8. — Nos. 3 & 4. — P. 213–227.
63. Menzikov S.A., Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Y. GABA_A-Coupled Cl⁻/HCO₃⁻-ATPase from Plasma Membrane of the Rat Brain: Role of HCO₃⁻ in the Enzyme Activation // *Advances in Enzyme Research.* — 2015. — №3. — P. 9–18.
64. Menzikov S.A., Kalinina M.V. Effects of Calcium on the GABA_A-Coupled Cl⁻, HCO₃⁻-ATPase from Plasma Membrane of Rat Brain // *Advances in Enzyme Research.* — 2014. — №2. — P. 82–91.
65. Owens D.F., Kriegstein A.R. Is there more to GABA than synaptic inhibition? // *Nature Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 715–727.
66. Olsen R.W., Li G.D., Wallner M., Trudell J.R. Structural models of ligand-gated ion channels: sites of action for anesthetics and ethanol // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2014. — 38(3). — P. 595–603.
67. Palma E., Amici M., Sobrero F. et al. Anomalous levels of Cl⁻-transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 22. — P. 8465–8468.
68. Pedersen P.L. Transport ATPases: structure, motors, mechanism and medicine // *J. Bioenergetic and Biomembranes.* — 2005. — Vol. 37, № 6. — P. 349–357.
69. Perkins K.L., Wong R.K.S. Ionic basis of the postsynaptic depolarizing GABA response in hippocampal pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 76. — P. 3886–3894.
70. Perkins K.L. Cl⁻ accumulation does not account for the depolarizing phase of the synaptic GABA response in hippocampal pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 768–777.
71. Randak C.O., Welsh M.J. ADP inhibits function of the ABC transporter cystic fibrosis transmembrane conductance regulator via its adenylate kinase activity // *Proc. Nation. Acad. Sci. Unit. St. Amer.* — 2005. — Vol. 102, № 6. — P. 2216–2220.
72. Reigada D., Mitchell C.H. Release of ATP from retinal pigment epithelial cells involves both CFTR and vesicular transport // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2005. — Vol. 288, №1. — P. 132–140.
73. Staley K.J., Proctor W.R. Modulation of mammalian dendritic GABA_A receptor function by the kinetics of Cl⁻ and HCO₃⁻ transport // *J. Physiol. Lond.* — 1999. — Vol. 519. — P. 693–712.
74. Staley K.J., Soldo B.L., Proctor W.R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 977–981.
75. Stelzer A., Kay A.R., Wong R.K. GABA_A-receptor function in hippocampal cells is maintained by phosphorylation factors // *Science.* — 1988. — Vol. 241. — P. 339–341.
76. Taira T., Lamsa K., Kaila K. Post-tetanic excitation mediated by GABA_A receptors in rat CA1 pyramidal neurons // *J. Neurophysiol.* — 1997. — Vol. 77. — P. 2213–2218.
77. Jacob T.C., Moss S.J., Jurd R. GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition // *Nature Reviews Neuroscience.* — 2008. — № 9. — P. 331–343.
78. Toyoda Y., Hagiya Y., Adachi T. et al. MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions. *Xenobiotica.* — 2008. — Vol. 38, №7–8. — P. 833–862.
79. Veen S.V., Sorensen D.M., Holemans et al. Cellular function and pathological role of ATP13A2 and related P-type transport ATPases in Parkinson disease and other neurological disorders // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* — 2014. — Vol. 7. — P. 1–22.
80. Villa R.F., Gorini A., Hoyer S. ATPases of synaptic plasma membranes from hippocampus after ischemia and recovery during ageing // *Neurochemical research.* — 2002. — Vol. 69, № 7. — P. 541–547.
81. Walton N.Y., Nagy A.K., Treiman D.M. Altered residual ATP content in rat brain cortex subcellular fractions following status epilepticus induced by lithium and pilocarpine // *J. Mol. Neurosci.* — 1998. — Vol. 11, № 3. — P. 233–242.
82. Yamamoto I., Carland J.E., Locock K. et al., Structurally diverse GABA antagonists interact differently with open and closed conformational states of the ρ1 receptor // *ACS Chem. Neurosci.* — 2012. — №3(4). — P. 293–301.

Received 20.07.2015

GABA_A-coupled Cl⁻/HCO₃⁻-ATPase: switching Cl⁻-channel/Cl⁻-pump

Menzikov S.A.

FSBSI «Research Institute of General Pathology and Phathophysiology», Moscow, Russia. E-mail: menzikov@lmail.ru

The paper reviewed the multifunctional nature of the biochemical properties of the GABA_A-coupled Cl⁻/HCO₃⁻-ATPase from plasma membranes of neuronal cells of animal brain. It was shown, the enzyme can be an ion channel, in particular, including the properties of GABA_A/benzodiazepine-Cl⁻-channel receptor complex. The data in favor its functional and structural similarity with the inhibitory receptors. Yet, a number other enzyme properties indicates that it belongs to a transport ATPase of P-type (Cl⁻-pump). The paper focuses on the possibilities of the protein functioning as a Cl⁻-channel and Cl⁻-pump, it discusses the mechanisms of switching its modes of operation. Particular attention is paid to the key role of the relative concentrations of Cl⁻ and HCO₃⁻ in neurons and in the extracellular medium, which determine how the protein functions (channel/pump) and in which direction (in /out) will be the Cl⁻-transport. The review is a schematic model of the differential functioning of the enzyme in neuronal membranes. It is concluded that the understanding of the mechanisms of action enzyme can contribute to the study of the epileptogenesis processes.

Key words: brain, neurons, plasma membranes, channels, pump, chloride, bicarbonate, transport, Mg²⁺-ATPase, GABA_A-receptors