

ОБЗОР

УДК 612.133

Каналы TASK-1: функциональная роль в гладкомышечных клетках артерий

А.А. Швецова* , Д.К. Гайнуллина , О.С. Тарасова 

Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: anastasiashvetsova92@gmail.com

Изменение диаметра мелких артерий и артериол является ключевым механизмом регуляции сопротивления сосудистого русла, а также артериального давления и кровотока в органах и тканях. Тонус гладкомышечных клеток артериальных сосудов зависит от уровня мембранного потенциала, который, в свою очередь, определяется балансом деполяризующих и гиперполяризующих токов. Основным гиперполяризующим током гладкомышечных клеток является выходящий калиевый ток. Активация и открытие калиевых каналов противодействуют деполяризации, подавляют вход кальция в клетку и сокращение. Таким образом, калиевые каналы обладают антиконстрикторным влиянием в артериях. Каналы TASK-1 – представители семейства калиевых каналов, имеющие две порообразующие петли (K_{2P}), обнаружены в сосудистом русле относительно недавно. Известно, что каналы TASK-1 опосредуют выходящий калиевый ток утечки в гладкомышечных клетках артерий. Кроме того, каналы TASK-1 подвержены ряду регуляторных влияний: их активность увеличивается при повышении внеклеточного pH, уменьшается при гипоксии, а также может изменяться под действием ингаляционных/локальных анестетиков и вазоактивных веществ. Каналы TASK-1 играют важную роль в регуляции тонуса артерий малого круга кровообращения, их дисфункция является одной из причин развития артериальной легочной гипертензии. В артериях большого круга кровообращения взрослых животных влияние каналов TASK-1 в условиях нормального pH невелико или отсутствует, но может проявляться в условиях внеклеточного алкалоза. Кроме того, антиконстрикторное влияние каналов TASK-1 более выражено на ранних этапах постнатального развития. В данном обзоре изложены современные представления о функциональной роли и регуляции каналов TASK-1 в сосудистой системе.

Ключевые слова: каналы TASK-1, тонус сосудов, гладкомышечные клетки артерий, калиевые каналы, мембранный потенциал, антиконстрикторное влияние

Калиевые каналы гладкомышечных клеток (ГМК) играют ключевую роль в регуляции тонуса артерий [1]. Они опосредуют выходящий калиевый ток, что ведет к гиперполяризации мембраны ГМК и, следовательно, к снижению активности потенциал-зависимых кальциевых каналов и расширению сосуда. Таким образом, активация калиевых каналов противодействует сокращению ГМК артерий. В ГМК артерий выделяют пять функциональных типов калиевых каналов: потенциал-зависимые калиевые каналы (K_v), калий-активируемые калиевые каналы большой проводимости (BK_{Ca}), калиевые каналы входящего выпрямления (K_{ir}), АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP}) и калиевые каналы, имеющие две порообразующие петли (K_{2P}) [1, 2]. Каналы K_{2P} являются наименее изученным типом калиевых каналов в сосудистой системе.

В последние годы особый интерес исследователей вызывает один из представителей K_{2P} -каналов – TASK-1 (the weak inward-rectifying K^+ (TWIK)-related acid-sensitive K^+ channel) – обладающий свойством слабого входящего выпрямления, чувствительный к кислоте калиевый канал 1 [2]. Экспрессия канала TASK-1 продемонстрирована в сосудах разных органов [3–6]. Развитие некоторых сердечно-сосудистых расстройств связывают с дисфункцией каналов TASK-1 [7–10], что определяет актуальность изучения функциональной роли этих каналов в артериях. Целью данного обзора являются обобщение современных представлений о вазомоторной роли каналов TASK-1 в артериях малого и большого кругов кровообращения, а также рассмотрение механизмов регуляции активности каналов TASK-1 веществами, вызывающими сужение и расширение кровеносных сосудов.

1. Калиевые каналы гладкой мышцы артерий — ключевые участники регуляции тонуса сосудов

В данном разделе мы кратко охарактеризуем функциональную роль и особенности регуляции калиевых каналов, представленных в ГМК артерий.

Потенциал-зависимые калиевые каналы (K_v) активируются в ответ на деполяризацию ГМК и проводят выходящий калиевый ток задержанного выпрямления [11]. В гладкой мышце артерий наиболее важны подсемейства K_{v1} , K_{v2} и K_{v7} [11]. K_{v1} - и K_{v2} -каналы имеют высокий порог активации, т.е. активируются при существенном смещении мембранного потенциала (МП) в область менее отрицательных значений [12]. K_{v7} -каналы отличаются низким порогом активации, близким к уровню потенциала покоя ГМК [12]. Считается, что в состоянии покоя наибольшую антиконстрикторную роль проявляют K_{v7} -каналы, а при выраженном сдвиге МП в сторону менее отрицательных значений растет вклад K_{v1} - и K_{v2} -каналов [1, 12].

Кальций-активируемые калиевые каналы (K_{Ca}) подвержены регуляции как МП, так и внутриклеточными ионами кальция [13]. K_{Ca} -каналы подразделяют на три класса: малой (SK_{Ca}), средней (IK_{Ca}) и большой (BK_{Ca}) проводимости. Основную роль в регуляции сокращения ГМК артерий играют BK_{Ca} -каналы [1]. IK_{Ca} -каналы встречаются в пролиферирующих ГМК [14, 15]. Наличие же SK_{Ca} -каналов в ГМК артерий показано в единичных работах [16, 17], при этом их функциональная роль в регуляции сокращения ГМК артерий остается неясной. Чувствительность BK_{Ca} -каналов к кальцию увеличивается с деполяризацией мембраны ГМК [13]. Спонтанные локальные выбросы кальция из депо саркоплазматического ретикула (кальциевые «вспышки») активируют BK_{Ca} -каналы, что приводит к гиперполяризации и расслаблению ГМК артерий [18]. Таким образом, BK_{Ca} -каналы участвуют в регуляции базального тонуса артерий по механизму отрицательной обратной связи.

Калиевые каналы входящего выпрямления (K_{ir}) обязаны своим названием способности проводить входящий калиевый ток при значениях МП, превышающих равновесный потенциал для ионов калия (E_K). Потенциал покоя ГМК меньше E_K — порядка -50 — -60 мВ [3, 19, 20]. В этих условиях K_{ir} -каналы опосредуют выходящий ток калия, однако его амплитуда невелика, поскольку пора канала с цитоплазматической стороны блокируется ионами Mg^{2+} и Ca^{2+} , а также полиаминами [21, 22]. K_{ir} -каналы опосредуют расслабление гладкой мышцы артерий в ответ на умеренное повышение наружной концентрации калия (до 15 — 20 мМ), которое может происходить, например, при увеличении активности нейронов в локальных участках головного мозга [23]. Такое повышение внеклеточной концентрации калия

приводит к смещению равновесного калиевого потенциала в электроположительную сторону, в результате чего амплитуда выходящего K_{ir} -опосредуемого тока оказывается максимальной при значении мембранного потенциала, близком к потенциалу покоя ГМК. В результате происходят гиперполяризация и расслабление ГМК, расширение сосуда, и, следовательно, увеличение притока крови к активно работающим органам.

АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP}) — одно из подсемейств семейства K_{ir} . Ток через K_{ATP} не обладает свойством входящего выпрямления, но регулируется внутриклеточным АТФ [24, 25]. При недостатке АТФ, и, следовательно, увеличении соотношения АДФ/АТФ, канал активируется [26, 27]. Функциональная роль K_{ATP} -каналов в ГМК сосудов особенно ярко проявляется при усилении метаболических процессов в окружающей ткани (например, в скелетной мышце при интенсивных сокращениях). В этих условиях ГМК сосудов испытывают дефицит АТФ, что способствует открытию K_{ATP} -каналов, гиперполяризации и расслаблению [24]. Кроме того, роль K_{ATP} -каналов в регуляции сосудистого тонуса крайне значима в условиях таких патологических состояний как ишемия, гипоксия и эндотоксемия [24, 25].

Калиевые каналы, имеющие две порообразующие петли (K_{2P}) были обнаружены в сосудистом русле сравнительно недавно [28]. В отличие от других семейств калиевых каналов, K_{2P} -канал образован не четырьмя, а только двумя порообразующими α -субъединицами (рис. 1). Каждая субъединица состоит из четырех трансмембранных сегментов (S1—S4). Между первым и вторым, а также третьим и четвертым сегментами находятся петли, формирующие пору канала. Таким образом, на одну субъединицу канала приходится две порообразующие петли (P1 и P2, в англоязычной литературе P-loop), отсюда и название канала — K_{2P} . K_{2P} -каналы — обширное семейство калиевых каналов, включающее в себя шесть структурно-функциональных классов [2]. В базальных условиях K_{2P} -каналы опосредуют выходящий калиевый ток, а вероятность их открытия мало зависит от разности потенциалов на мембране [2, 29], что позволяет называть их каналами утечки. Наряду с этим, разные классы K_{2P} -каналов регулируются рН, O_2 , фосфолипидами, анестетиками, а также механическими стимулами (растяжением мембраны) [2].

TASK-каналы — класс K_{2P} -каналов, чувствительных к кислоте, включающий в себя ряд представителей: каналы TASK-1, TASK-2, TASK-3, TASK-4 и TASK-5 [2]. Содержание канала TASK-1 в сосудистой системе наиболее высоко по сравнению с другими представителями TASK-каналов, а также по сравнению с другими классами K_{2P} -каналов [3—5, 30].

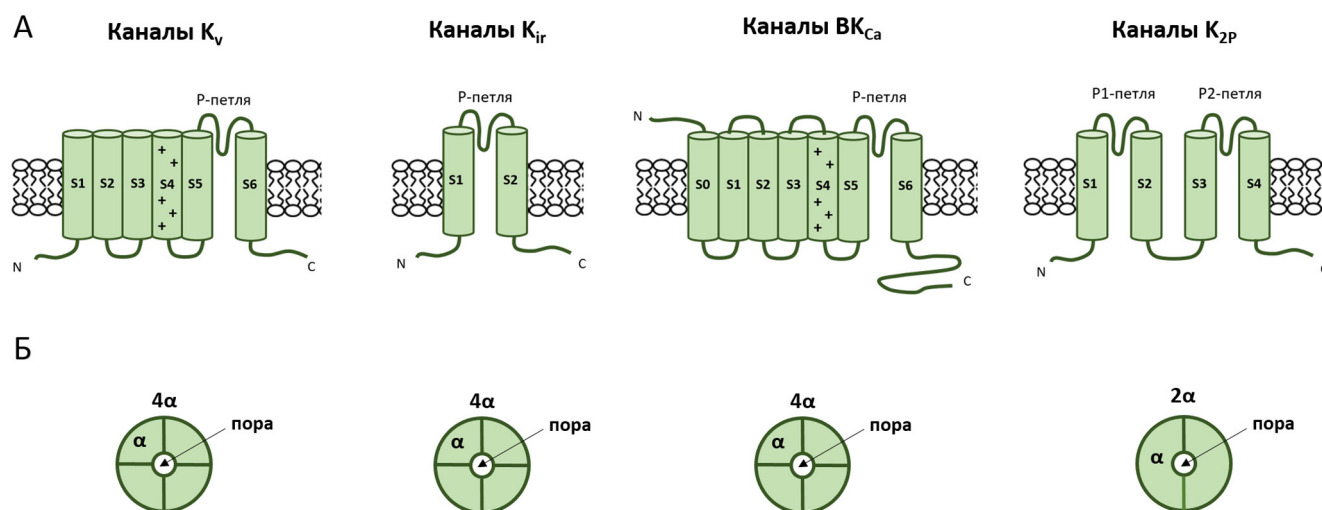


Рис. 1. А: Строение порообразующих α -субъединиц различных семейств калиевых каналов (значками «+» обозначены сегменты, обеспечивающие чувствительность K_v - и BK_{Ca} -каналов к разности потенциалов на мембране). **Б:** Количество порообразующих α -субъединиц, формирующих канал.

2. Канал TASK-1 — представитель класса чувствительных к кислоте K_{2P} -каналов

Как и другие представители семейства K_{2P} -каналов, TASK-1 являются каналами утечки [29]. В соответствии с этим, как следует из вольт-амперной характеристики канала TASK-1, зависимость амплитуды опосредуемого им тока от мембранного потенциала близка к линейной (свойство входящего выпрямления выражено слабо) [29, 31]. Отличительной особенностью класса TASK-каналов является их чувствительность к внеклеточному pH: ацидоз приводит к ингибированию, а алкалоз — к активации этих каналов [32]. Данное свойство каналов TASK-1 было продемонстрировано с использованием метода patch-clamp как при экспрессии каналов в ооцитах [31, 32], так и в изолированных ГМК артерий легких [5, 28, 33]. В обоих случаях закисление внеклеточного раствора до значений pH ниже 7,3–7,4 вызывало снижение, а защелачивание до значений pH выше 7,3–7,4 — увеличение амплитуды TASK-1-опосредуемого тока. В условиях же нормального физиологического pH 7,3–7,4 амплитуда TASK-1-опосредуемого тока имела промежуточное значение, т.е. канал TASK-1 может быть функционально активен и в условиях нормального pH. Чувствительность канала TASK-1 к закислению связывают с особой областью в структуре канала. Аминокислотные остатки гистидина (H98, входит в состав P1) и аспарагиновой кислоты (D204, входит в состав P2) образуют кольцо H98–D204–H98–D204 у внешнего устья ионселективного фильтра канала [34]. Протонирование данной области при снижении внеклеточного pH приводит к подавлению TASK-1-опосредуемого тока [34, 35].

Для калиевых каналов большинства семейств характерно взаимодействие с особыми регуляторными субъединицами, которые модулируют биофизические свойства канала. Например, регуляторная β -субъединица BK_{Ca} -канала увеличивает его чувствительность к кальцию [36]. Взаимодействие $K_{v7.4}$ -канала с регуляторной K_{spc4} субъединицей приводит к снижению порога активации канала [37]. Регуляторные SUR-субъединицы (SUR — sulfonyleurea receptor), придают K_{ATP} -каналам чувствительность к нуклеотидам и другим регуляторным молекулам [26, 27]. Для канала TASK-1 на настоящий момент не показано наличие регуляторных субъединиц. Тем не менее известно, что каналы TASK-1 взаимодействуют с рядом белков, которые регулируют их расположение в клетке. Показано, что взаимодействие с белком 14-3-3 способствует встраиванию канала в плазматическую мембрану [38], а взаимодействие с белками COPI и синтаксином-8 — напротив, приводит к уменьшению количества каналов TASK-1 в плазматической мембране клетки в результате их эндоцитоза или удержания во внутриклеточных компартментах (эндоплазматическом ретикулеуме или аппарате Гольджи) [38, 39].

3. Фармакологические подходы к изучению функциональной роли каналов TASK-1

Общепринятым подходом для выявления влияния различных типов калиевых каналов на уровень МП и сократительную активность является использование их блокаторов и/или активаторов. В ранних исследованиях в качестве блокаторов каналов TASK-1 использовали такие вещества, как анандамид, метанандамид и бупивакаин [30, 40]. Однако существует ряд свидетельств, подтверждающих влияние этих веществ на ионные каналы,

отличные от TASK-1, причем диапазоны эффективных концентраций при «побочном действии» и блокаде каналов TASK-1 значительно перекрываются. Например, в коронарной артерии крысы анандамид способствовал развитию вазодилатации путем активации BK_{Ca} -каналов [41]. В изолированных ГМК аорты крысы анандамид и метанандамид вызывали снижение амплитуды тока, опосредуемого K_v -каналами [42]. Важно отметить, что данные эффекты исследователи связывают с прямым влиянием анандамида и метанандамида на калиевые каналы, независимо от активации каннабиноидных рецепторов. Местный анестетик бупивакаин снижал амплитуду BK_{Ca} -опосредуемого тока в изолированных ГМК пупочной артерии человека [43]. С другой стороны, показано, что некоторые ингаляционные анестетики, такие как изофлуран и галотан, могут увеличивать амплитуду TASK-1-опосредуемого тока [44]. В связи с этим в некоторых исследованиях функциональную роль каналов TASK-1 оценивали с использованием данных веществ [40]. В то же время показано, что галотан и изофлуран могут ингибировать кальциевый ток в ГМК коронарных артерий [45]. Таким образом, все рассмотренные выше вещества не являются селективными в отношении каналов TASK-1, поэтому данные, полученные с их применением, следует трактовать с осторожностью.

Относительно недавно было показано, что вещество AVE1231 (или A293) может блокировать каналы TASK-1 [46]. Изначально AVE1231 был разработан как блокатор $\text{K}_v1.5$ -каналов для использования в качестве антиаритмического препарата [47, 48]. Однако затем было обнаружено, что AVE1231 более эффективно блокирует каналы TASK-1 по сравнению с $\text{K}_v1.5$ [46]. Активность каналов TASK-1 оценивали с использованием метода patch-clamp в экспрессионной системе ооцитов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* [46]. Значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) каналов TASK-1 составило 0,22 мкМ, в то время как IC_{50} для $\text{K}_v1.5$ — 9,50 мкМ, то есть AVE1231 был в 43 раза более эффективен для каналов TASK-1. Это сделало возможным исследование вазомоторной роли каналов TASK-1 с помощью этого относительно селективного блокатора. Важно, что AVE1231 способен повышать сократительные реакции изолированных артерий в условиях блокады $\text{K}_v1.5$ -каналов, то есть путем избирательного влияния на активность TASK-1 [3].

4. Вазомоторная роль каналов TASK-1 в системе кровообращения

4.1. Вклад каналов TASK-1 в регуляцию тонуса артерий малого круга кровообращения

Экспрессия порообразующей субъединицы канала TASK-1 была обнаружена в ГМК легочных артерий крысы [5, 30], кролика [28] и человека [5, 33]. Соответственно, в ГМК легочных артерий

можно зарегистрировать ток, опосредованный каналами TASK-1, а антиконстрикторное влияние этих каналов в малом круге кровообращения было продемонстрировано как в экспериментах на изолированных артериях, так и на системном уровне.

В ряде работ было показано, что каналы TASK-1 обладают гиперполяризующим влиянием в артериях малого круга кровообращения [5, 33, 49]. Подавление экспрессии каналов TASK-1 с помощью малых интерферирующих РНК приводило к снижению TASK-1-опосредуемого тока и к деполяризации мембраны изолированных ГМК легочных артерий человека [33]. Схожим образом, блокада каналов TASK-1 с помощью вещества AVE1231 и мутация гена *Kcnk3*, ассоциированная с нарушением функционирования TASK-1, приводили к снижению МП ГМК легочных артерий крысы [5, 49].

Добавление анандамида и бупивакаина вызывало увеличение тонуса мелких артерий легких крысы [30]. Инкубация изолированных сегментов легочных артерий крысы с более селективным блокатором каналов TASK-1 AVE1231 способствовала усилению сократительных ответов сосудов на агонист рецепторов тромбоксана A_2 U46619 [5]. Таким образом, в норме каналы TASK-1 способствуют поддержанию потенциала покоя ГМК легочных артерий, противодействуя развитию сокращения.

Изменение МП ГМК артерий малого круга при увеличении и снижении внеклеточного pH также связано с активностью каналов TASK-1. Так, защелачивание внеклеточного раствора до pH 8,4 вызывало гиперполяризацию, а закисление до pH 6,4 — деполяризацию ГМК препаратов легочных артерий крысы [30]. В этих экспериментах совместная блокада каналов K_v , BK_{Ca} , K_{ATP} и K_{ir} не отменяла сдвиги МП ГМК при закислении и защелачивании, что указывает на ключевую роль TASK-1 в этих изменениях. Кроме того, добавление анандамида или бупивакаина в раствор с pH 8,4 приводило к сдвигу МП ГМК к уровню, характерному для pH 6,4.

Описанные выше изменения МП ГМК легочных артерий в ответ на изменения внеклеточного pH соотносятся с данными экспериментов *in vivo*: показано, что ацидоз сопровождается повышением, а алкалоз, напротив, снижением артериального давления в малом круге у свиней и кроликов [50, 51].

Легочные артерии, в отличие от системных, сокращаются в ответ на гипоксию, что важно для протекания газообмена в легких. В результате такого сужения кровь направляется в более насыщенные кислородом участки легких, что обеспечивает оптимальное соотношение между перфузией легких кровью и вентиляцией их воздухом. Поскольку гипоксия деполяризует ГМК легочных артерий [52], а каналы TASK-1 вносят

существенный вклад в поддержание потенциала покоя этих клеток, логично предположить, что индуцированная гипоксией легочная вазоконстрикция связана с подавлением функционирования каналов TASK-1. Действительно, гипоксия приводила к снижению амплитуды TASK-1-опосредуемого тока в ГМК легочных артерий человека [33, 53]. Есть основания полагать, что данная реакция реализуется с участием нерецепторной Src-тирозинкиназы (Src-киназы). Показано, что в условиях нормоксии каналы TASK-1 взаимодействуют с активной (фосфорилированной по сайту Tyr419) Src-киназой, а гипоксия снижает активность Src-киназы, вызывает дефосфорилирование канала TASK-1 и уменьшает количество каналов TASK-1, взаимодействующих с Src-киназой [53]. Эти изменения сопровождались снижением амплитуды TASK-1-опосредуемого тока, и, следовательно, деполяризацией ГМК [53]. Соответственно, ингибирование Src-киназы существенно увеличивало сопротивление сосудов легких мыши [53]. Механизм подавления активности Src-киназы под действием гипоксии не до конца понятен, он может быть связан с уменьшением влияния активных форм кислорода (АФК), которые, как известно, способны активировать Src-киназу напрямую или же опосредованно, путем подавления активности тирозиновой фосфатазы [54]. В экспериментах на ГМК легочных артерий человека было показано, что кратковременное воздействие гипоксии (в течение 5–10 мин) сопровождается снижением продукции АФК [55]. Если предположить, что АФК, продуцируемые в ГМК артерий, при нормоксии поддерживают Src-киназу в активном состоянии, уменьшение их продукции под действием гипоксии может снижать активность Src-киназы, и, следовательно, каналов TASK-1. Описанный выше механизм требует экспериментального подтверждения, однако связь индуцированного гипоксией сужения легочных сосудов с подавлением функционирования каналов TASK-1 не вызывает сомнений. Важно отметить, что чувствительность каналов TASK-1 к гипоксии не связана напрямую с закислением ткани, которое может сопутствовать гипоксии.

Увеличение сосудистого сопротивления является главной причиной развития артериальной легочной гипертензии — тяжелого заболевания, характеризующегося повышенным давлением в малом круге кровообращения. Поскольку в норме каналы TASK-1 обладают выраженным антиконстрикторным влиянием в артериях малого круга [5, 33], не удивительно, что нарушение их функционирования может служить одним из механизмов патогенеза легочной гипертензии. Действительно, были показаны снижение амплитуды TASK-1-опосредуемого тока и деполяризация мембраны ГМК легочных артерий у крыс с монокроталин-индуцированной легочной гипертен-

зией [5]. Содержание белка порообразующей субъединицы канала TASK-1 в ткани легких таких крыс было снижено по сравнению с этим показателем для контрольной группы [5]. Более того, хроническое введение здоровым крысам блокатора канала TASK-1 AVE1231 в течение 4 нед. привело к появлению ряда признаков развития легочной гипертензии: гипертрофии мышечного слоя легочных артерий и повышению систолического давления в правом желудочке [5].

На сегодняшний день описано 12 мутаций в гене *KCNK3*, кодирующем порообразующую субъединицу канала TASK-1, у пациентов, страдающих семейной и идиопатической формами артериальной легочной гипертензии [7–10]. Электрофизиологические характеристики каналов TASK-1, измененных в результате таких мутаций, исследовали в клеточных экспрессионных системах методом patch-clamp. Все исследуемые мутации привели к нарушению функционирования канала TASK-1, что проявлялось в снижении амплитуды опосредуемого им тока [7, 8]. Схожим образом, снижение содержания мРНК и белка порообразующей субъединицы канала TASK-1, а также значительное уменьшение амплитуды тока, чувствительного к блокатору канала TASK-1 AVE1231, было продемонстрировано в ГМК, выделенных из легочных артерий людей с идиопатической и семейной формами артериальной легочной гипертензии [5]. Наконец, сравнительно недавно была создана и охарактеризована линия крыс с мутацией в гене *Kcnk3*, приводящая к дисфункции канала TASK-1 и развитию легочной гипертензии [49]. Исходя из вышесказанного можно заключить, что дисфункция канала TASK-1 является одной из причин развития артериальной легочной гипертензии у человека и экспериментальных животных.

Примечательно, что мыши не являются подходящим объектом исследования функциональной роли TASK-1-каналов в малом круге кровообращения. Установлено, что электрофизиологические характеристики ГМК и сократительные ответы легочных артерий мышей, нокаутных по гену *Kcnk3*, на различные вазоконстрикторы не изменены по сравнению с реакциями артерий мышей дикого типа [56]. Кроме того, такие мыши не склонны к развитию артериальной легочной гипертензии [57]. Судя по всему, вазомоторная роль каналов TASK-1 у мышей невелика. Действительно, амплитуда TASK-1-опосредуемого тока в ГМК легочных артерий у мышей в пять раз ниже, чем у крыс [56]. Возможно, у мышей ведущую антиконстрикторную роль в артериях малого круга кровообращения играет представитель другого класса K_{2P} -каналов — TWIK-2. В пользу данного предположения говорит тот факт, что нокаут гена *Kcnk6*, кодирующего канал TWIK-2, у мышей приводил к появлению признаков артериальной ле-

точной гипертензии: увеличению систолического давления в правом желудочке, утолщению мышечного слоя легочных сосудов и усилению сократительных ответов легочных артерий на агонист рецепторов тромбоксана A_2 U46619 [58].

Итак, ключевая роль каналов TASK-1 в регуляции тонуса артерий малого круга кровообращения не вызывает сомнений. Основные функции каналов TASK-1 в легочных артериях перечислены на рис. 2. Каналы TASK-1 способствуют поддержанию потенциала покоя ГМК легочных артерий, предотвращая активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов и вазоконстрикцию. Кроме того, каналы TASK-1 опосредуют изменение МП гладкой мышцы легочных сосудов в ответ на закисление и защелачивание внеклеточной среды. Сокращение легочных сосудов в ответ на гипоксию реализуется отчасти путем подавления активности канала TASK-1. Наконец, нарушение функционирования каналов TASK-1 является одной из причин развития артериальной легочной гипертензии.

4.2. Вклад каналов TASK-1 в регуляцию тонуса артерий большого круга кровообращения

Роль каналов TASK-1 в ГМК артерий большого круга кровообращения изучена в значительно меньшей степени по сравнению с легочными артериями. Показано, что каналы TASK-1 присутствуют в аорте [40], средней мозговой артерии [4], артериях брыжейки [30] и подкожной артерии крыс [3]. Вместе с тем есть основания полагать, что вклад каналов TASK-1 в регуляцию тонуса со-

судов в малом и большом кругах кровообращения не одинаков. Так, уровень системного артериального давления у крыс с мутацией, подавляющей активность канала TASK-1, не отличался от такового у контрольных животных [49]. Вместе с тем, давление крови в малом круге кровообращения оказалось существенно выше у крыс с мутацией канала TASK-1 [49]. Внутривенное введение AVE1231 также не оказывало влияния на системное артериальное давление у половозрелых крыс [3] и свиней [59]. Таким образом, в экспериментах *in vivo* функциональной роли каналов TASK-1 в регуляции системного артериального давления, в отличие от давления в малом круге кровообращения, не обнаружено.

В условиях *in vitro* блокада каналов TASK-1 с помощью AVE1231 не изменяла сократительные реакции мелких артерий головного мозга, сердца [60] и кожи [3] половозрелых крыс.

Роль калиевых каналов, в том числе и TASK-1, в регуляции тонуса системных артерий может изменяться в ходе постнатального онтогенеза [61]. В наших экспериментах AVE1231 значительно увеличивал базальный тонус и сократительные ответы подкожной артерии крыс в возрасте 1–2 нед., но не у взрослых животных [3]. В соответствии с этим блокада каналов TASK-1 сопровождалась более выраженной деполяризацией ГМК в артериях крысят, чем в артериях взрослых крыс [3]. Кроме того, для гладкой мышцы подкожной артерии крысят было характерно значительно более высокое содержание мРНК и белка порообразующей субъединицы канала TASK-1 [3]. Наконец,

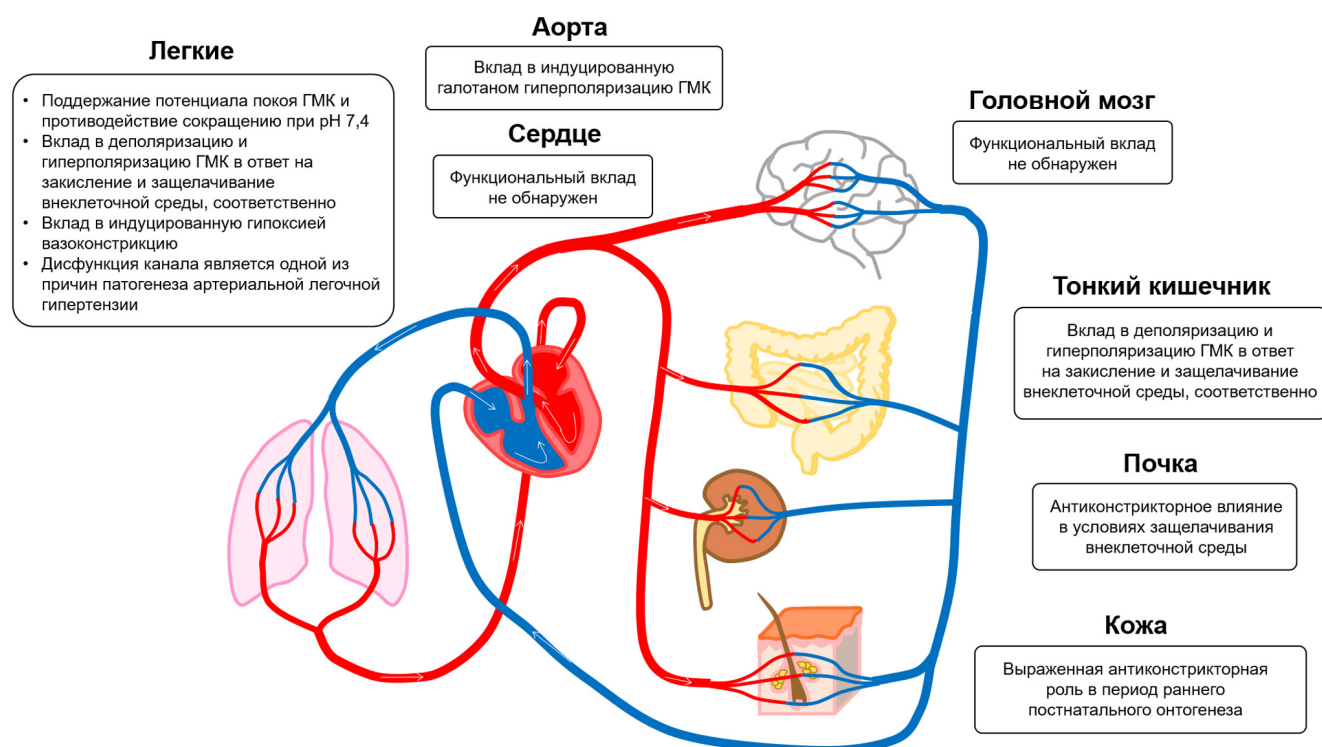


Рис. 2. Функциональная роль каналов TASK-1 в ГМК артерий разных органов.

внутривенное введение AVE1231 приводило к увеличению системного артериального давления у крысят, но не у взрослых крыс [3]. Таким образом, антиконстрикторная роль каналов TASK-1 в системных артериях снижается по мере взросления организма.

В системных артериях взрослого организма функциональная роль каналов TASK-1 может проявляться в определенных условиях, например, под действием веществ-активаторов каналов TASK-1 или при защелачивании внеклеточной среды. Так, галотан, способный активировать каналы TASK-1, вызывал гиперполяризацию ГМК аорты крысы, а ингибирование каналов TASK-1 с помощью метанандамида устраняло эффект галотана [40]. Схожим образом, повышение pH внеклеточного раствора с 7,4 до 8,4 приводило к гиперполяризации ГМК в артерии брыжейки крысы [30]. Чтобы доказать участие каналов TASK-1 в данной реакции, авторы использовали анандамид и бупивакаин. На фоне высокого pH (8,4) данные вещества вызывали деполяризацию ГМК, приближая значение МП к уровню, наблюдаемому при pH 6,4 [30]. По нашим данным, блокада TASK-1 каналов с помощью AVE1231 в условиях защелачивания внеклеточного раствора до pH 7,75 вызывает увеличение тонуса междолевых артерий почки до 20% от максимальной силы сокращения [62]. Следует отметить, что повышение pH крови вызывает снижение почечного кровотока [63]. Выраженное антиконстрикторное влияние TASK-1 каналов при щелочном внеклеточном pH может ослаблять снижение почечного кровотока и тем самым повышать способность почки компенсировать системный алкалоз.

Итак, функциональный вклад каналов TASK-1 в системных артериях в условиях нормального pH у взрослых животных невелик или отсутствует (рис. 2). Тем не менее, каналы TASK-1 могут проявлять антиконстрикторную роль на ранних этапах постнатального развития, а также в условиях внеклеточного алкалоза — по крайней мере, в некоторых сосудах большого круга кровообращения (рис. 2).

5. Регуляция активности каналов TASK-1 внутриклеточными сигнальными путями

Взаимодействие калиевых каналов с участниками внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности, фосфорилирование протеинкиназами, является важным механизмом регуляции их активности [1]. Влияние протеинкиназ на активность основных типов калиевых каналов (K_v , BK_{Ca} , K_{ir} и K_{ATP}) обладает рядом закономерностей. Так, протеинкиназа A (protein kinase A, PKA) и протеинкиназа G (protein kinase G, PKG), активирующиеся под действием сосудорасширяющих веществ (NO, простаглицин, агонисты β -адренорецепторов и др.), повышают активность

калиевых каналов, что способствует расслаблению гладкой мышцы артерий [1]. И, наоборот, вещества, вызывающие сужение сосудов (агонисты α_1 -адренорецепторов, рецепторов тромбоксана A_2 и др.), способствуют активации протеинкиназы C (protein kinase C, PKC) или Rho-киназы (Rho-ассоциированной протеинкиназы ROCK), которые угнетают активность калиевых каналов, приводя к деполяризации и сокращению [1]. Далее мы рассмотрим, как изменяется активность каналов TASK-1 ГМК под действием вазоконстрикторов и вазодилататоров.

5.1. Вазоконстрикторы и каналы TASK-1

Секретируемый эндотелием артерий эндотелин-1 вносит существенный вклад в развитие артериальной легочной гипертензии [64]. По данным литературы, эндотелин-1 может влиять на активность каналов TASK-1 за счет разных механизмов.

В изолированных ГМК легочных артерий человека и мыши, а также в кардиомиоцитах крысы эндотелин-1 ингибировал каналы TASK-1 путем активации ET_A рецепторов (endothelin receptor type A), ассоциированных с G_q -белком (GTP-binding protein with α_q subunit, ГТФ-связывающий белок с α_q субъединицей) [63, 64]. В результате запускался сигнальный каскад фосфолипаза C (phospholipase C, PLC) — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP_2) — диацилглицерол (diacylglycerol, DAG) — PKC, участники которого способны влиять на активность каналов TASK-1.

В кардиомиоцитах крысы снижение TASK-1-опосредуемого тока устранялось ингибитором PLC, но не PKC [66]. С другой стороны, амплитуда тока, опосредуемого каналами TASK-1, в экспрессионной системе ооцитов *Xenopus laevis*, увеличивалась под действием PIP_2 [67]. Таким образом, PIP_2 обладает положительным влиянием на активность канала TASK-1. По мнению некоторых авторов, он может быть необходим для конститутивной активности каналов TASK-1 [68]. Подавление TASK-1-опосредуемого тока под действием эндотелина-1 может быть связано с уменьшением количества PIP_2 в результате его гидролиза PLC.

В нескольких работах было показано, что снижение активности каналов TASK-1 при действии эндотелина-1 связано с активацией PKC. Так, добавление ингибиторов PKC устраняло эндотелин-индуцируемое подавление TASK-1-опосредуемого тока, а аналог DAG, напротив, подавлял TASK-1-опосредуемый ток в ГМК, изолированных из легочных артерий человека и мыши, что свидетельствует о негативном влиянии PKC на каналы TASK-1 [65]. В соответствии с этим содержание фосфорилированного канала TASK-1 значительно увеличивалось под действием эндотели-

5.2. Вазодилататоры и каналы TASK-1

Простациклин, секретируемый клетками эндотелия, вызывает расслабление гладкой мышцы артерий. Рецепторы ГМК к простациклину сопряжены с G_s -белком (GTP-binding protein with α_s subunit, ГТФ-связывающий белок с α_s -субъединицей). Активация этих рецепторов ведет к запуску сигнального каскада аденилатциклаза (adenylate cyclase, AC) — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — PKA. Показано, что стабильный аналог простациклина трепростинил может активировать каналы TASK-1 в ГМК легочных артерий человека, вызывая PKA-зависимое фосфорилирование TASK-1 [33].

Как и рецепторы к простациклину, β -адренорецепторы ГМК сопряжены с G_s -белком. Таким образом, активация β -адренорецепторов также приводит к вазодилатации через описанный выше сигнальный каскад [77]. Показано, что вызванные агонистом β -адренорецепторов изопреналином гиперполяризация и расслабление легочной артерии крысы уменьшаются при подавлении активности каналов TASK-1 анандамидом или снижении pH раствора до 6,4 [78]. Это свидетельствует о том, что каналы TASK-1 могут принимать участие в расслаблении ГМК при активации β -адренорецепторов.

Еще один важный вазодилататор, секретируемый сосудистым эндотелием — оксид азота (NO). Проникая в ГМК, NO взаимодействует с растворимой гуанилатциклазой (soluble guanylate cyclase, sGC), что приводит к увеличению количества циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активации PKG. PKG-зависимое расслабление ГМК артерий обусловлено фосфорилированием ряда мишеней, к числу которых относятся и калиевые каналы [79].

Показано, что активатор sGC риоцигулат способствует усилению TASK-1-опосредуемого тока в клеточной экспрессионной системе tsA201 (модификация эмбриональных клеток почки человека) [80], что предполагает положительное влияние сигнального пути NO — sGC — цГМФ — PKG на каналы TASK-1. В ГМК средней мозговой артерии крысы NO и аналог цГМФ также увеличивали амплитуду выходящего калиевого тока [4]. Авторы обнаружили, что содержание мРНК канала TASK-1 в этой артерии достаточно велико, а также продемонстрировали наличие сайтов фосфорилирования PKG в структуре канала TASK-1, в связи

с чем предположили участие этих каналов в реакции на NO и аналог цГМФ. Однако добавление тетраэтиламмония, к которому каналы TASK-1 не чувствительны, устраняло эффекты NO и аналога цГМФ. В итоге было сделано заключение, что расслабление средней мозговой артерии крысы в ответ на NO не связано с активацией каналов TASK-1 [4]. Тем не менее, это не исключает влияния NO на активность каналов TASK-1 в артериях других органов крысы или в артериях других млекопитающих.

Таким образом, для каналов TASK-1 ГМК артерий характерна активация путем PKA-зависимого фосфорилирования под действием агонистов рецепторов, сопряженных с G_s -белком, таких как простациклин и агонисты β -адренорецепторов (рис. 3). Что касается сигнального каскада, запускаемого NO, показаны как его положительное влияние на активность каналов TASK-1, так и отсутствие влияния. Очевидно, данный вопрос требует дальнейших исследований (рис. 3).

Итак, каналы TASK-1 играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, при этом их вклад в артериях малого и большого кругов кровообращения не одинаков. В артериях легких каналы TASK-1 проявляют выраженную антиконстрикторную роль при нормальном уровне pH и нормоксии, а нарушение функционирования этих каналов может являться одной из причин развития опасного заболевания — артериальной легочной гипертензии. В системных артериях функциональный вклад TASK-1 в условиях нормального pH у взрослых животных невелик, но выражен в период раннего постнатального онтогенеза. Тем не менее, в условиях внеклеточного алкалоза каналы TASK-1 проявляют антиконстрикторную роль как в легочных, так и в системных артериях. Эффекты влияния ряда вазоактивных веществ на сосудистый тонус связаны с изменением активности каналов TASK-1. Как правило, вазодилататоры способствуют активации, а вазоконстрикторы, напротив, подавлению активности каналов TASK-1 ГМК, что сходно с особенностями регуляции активности других семейств калиевых каналов.

Обзор написан при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-00027). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles // Compr. Physiol. 2017. Vol. 7. N 2. P. 485–581.
2. Gurney A., Manoury B. Two-pore potassium channels in the cardiovascular system // Eur. Biophys. J. 2009. Vol. 38. N 3. P. 305–318.

3. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Schmidt N., Bugert P., Lukoshkova E.V., Tarasova O.S., Schubert R. TASK-1 channel blockade by AVE1231 increases vasocontractile responses and BP in 1- to 2-week-old but not adult rats // Br. J. Pharmacol. 2020. Vol. 177. N 22. P. 5148–5162.
4. Lloyd E.E., Marrelli S.P., Bryan R.M. cGMP does not activate two-pore domain K^+ channels in cerebrovascu-

lar smooth muscle // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 296. № 6. P. 1774–1780.

5. Antigny F., Hautefort A., Meloche J., et al. Potassium channel subfamily K member 3 (KCNK3) contributes to the development of pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. 2016. Vol. 133. N 14. P. 1371–1385.

6. Gardener M.J., Johnson I.T., Burnham M.P., Edward G., Heagerty A.M., Weston A.H. Functional evidence of a role for two-pore domain potassium channels in rat mesenteric and pulmonary arteries // *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 142. N 1. P. 192–202.

7. Ma L., Roman-Campos D., Austin E.D., et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. N 4. P. 351–361.

8. Navas Tejedor P., Tenorio Castaño J., Palomino Doza J., Arias Lajara P., Gordo Trujillo G., López Meseguer M., Román Broto A., Lapunzina Abadía P., Escribano Subía P. An homozygous mutation in KCNK3 is associated with an aggressive form of hereditary pulmonary arterial hypertension // *Clin. Genet.* 2017. Vol. 91. N 3. P. 453–457.

9. Zhang H.S., Liu Q., Piao C.M., Zhu Y., Li Q.Q., Du J., Gu H. Genotypes and phenotypes of Chinese pediatric patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension – a single-center study // *Can. J. Cardiol.* 2019. Vol. 35. N 12. P. 1851–1856.

10. Haarman M.G., Kerstjens-Frederikse W.S., Vissia-Kazemier T.R., Breeman K.T.N., Timens W., Vos Y.J., Roofthoof M.T.R., Hillege H.L., Berger R.M.F. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension // *J. Pediatr.* 2020. Vol. 225. P. 65–73.e5.

11. Cox R.H., Fromme S. Functional expression profile of voltage-gated K⁺ channel subunits in rat small mesenteric arteries // *Cell Biochem. Biophys.* 2016. Vol. 74. N 2. P. 263–276.

12. Mackie A.R., Byron K.L. Cardiovascular KCNQ (Kv7) potassium channels: physiological regulators and new targets for therapeutic intervention // *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 74. N 5. P. 1171–1179.

13. Cui J., Yang H., Lee U.S. Molecular mechanisms of BK channel activation // *Cell. Mol. Life Sci.* 2009. Vol. 66. N 5. P. 852–875.

14. Bi D., Toyama K., Lemaitre V., Takai J., Fan F., Jenkins D.P., Wulff H., Gutterman D.D., Park F., Miura H. The intermediate conductance calcium-activated potassium channel KCa3.1 regulates vascular smooth muscle cell proliferation via controlling calcium-dependent signaling // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. N 22. P. 15843–15853.

15. Tharp D.L., Wamhoff B.R., Turk J.R., Bowles D.K. Upregulation of intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (IKCa1) mediates phenotypic modulation of coronary smooth muscle // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. N 5. P. H2493–H2503.

16. Gebremedhin D., Kaldunski M., Jacobs E.R., Harder D.R., Roman R.J. Coexistence of two types of Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat renal arterioles // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 270. N 1. P. 69–81.

17. Sun W.T., Hou H.T., Chen H.X., Xue H.M., Wang J., He G.W., Yang Q. Calcium-activated potassium channel family in coronary artery bypass grafts // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021. Vol. 161. N 5. P. e399–e409.

18. Ledoux J., Werner M.E., Brayden J.E., Nelson M.T. Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone // *Physiology*. 2006. Vol. 21. N 1. P. 69–78.

19. Schubert R., Wesselman J.P.M., Nilsson H., Mulvaney M.J. Noradrenaline-induced depolarization is smaller in isobaric compared to isometric preparations of rat mesenteric small arteries // *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 1996. Vol. 431. N 5. P. 794–796.

20. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S., Schubert R. Negative feedback regulation of vasoconstriction by potassium channels in 10- to 15-day-old rats: Dominating role of Kv7 channels // *Acta Physiol.* 2019. Vol. 225. N 2: e13176.

21. Matsuda H., Saigusa A., Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg²⁺ // *Nature*. 1987. Vol. 325. N 6100. P. 156–159.

22. Lopatin A.N., Makhina E.N., Nichols C.G. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification // *Nature*. 1994. Vol. 372. N 6504. P. 366–369.

23. Filosa J.A., Bonev A.D., Straub S.V., Meredith A.L., Wilkerson M.K., Aldrich R.W., Nelson M.T. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain // *Nat. Neurosci.* 2006. Vol. 9. N 11. P. 1397–1403.

24. Foster M.N., Coetzee W.A. K_{ATP} channels in the cardiovascular system // *Physiol. Rev.* 2016. Vol. 96. N 1. P. 177–252.

25. Tinker A., Aziz Q., Li Y., Specterman M. ATP-sensitive potassium channels and their physiological and pathophysiological roles // *Compr. Physiol.* 2018. Vol. 8. N 4. P. 1463–1511.

26. Tucker S.J., Gribble F.M., Zhao C., Trapp S., Ashcroft F.M. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K⁺ channels in the absence of the sulphonylurea receptor // *Nature*. 1997. Vol. 387. N 6629. P. 179–183.

27. Ammalia C., Moorhouse A., Gribble F., Ashfield R., Proks P., Smith P.A., Sakura H., Coles B., Ashcroft S.L.H., Ashcroft F.M. Promiscuous coupling between the sulphonylurea receptor and inwardly rectifying potassium channels // *Nature*. 1996. Vol. 379. N 6565. P. 545–548.

28. Gurney A.M., Osipenko O.N., MacMillan D., McFarlane K.M., Tate R.J., Kempster F.E.J. Two-pore domain K channel, TASK-1, in pulmonary artery smooth muscle cells // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. N 10. P. 957–964.

29. Goldstein S.A.N., Bockenhauer D., O'Kelly I., Zilberberg N. Potassium leak channels and the KCNK family of two-pore domain subunits // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 2. N 3. P. 175–184.

30. Gardener M.J., Johnson I.T., Burnham M.P., Edward G., Heagerty A.M., Weston A.H. Functional evidence of a role for two-pore domain potassium channels in rat mesenteric and pulmonary arteries // *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 142. N 1. P. 192–202.

31. Lopes C.M.B., Gallagher P.G., Buck M.E., Butler M.H., Goldstein S.A.N. Proton block and voltage gating are potassium-dependent in the cardiac leak channel Kcnk3 // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. N 22. P. 16969–16978.

32. Duprat F., Lesage F., Fink M., Reyes R., Heurteaux C., Lazdunski M. TASK, a human background K⁺ channel to sense external pH variations near physiological pH // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. N 17. P. 5464–5471.

33. Olschewski A., Li Y., Tang B., Hanze J., Eul B., Bohle R.M., Wilhelm J., Morty R.E., Brau M.E., Weir E.K., Kwapiszewska G., Klepetko W., Seeger W., Olschewski H. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells // *Circ. Res.* 2006. Vol. 98. N 8. P. 1072–1080.

34. Yuill K., Ashmole I., Stanfield P.R. The selectivity filter of the tandem pore potassium channel TASK-1 and its pH-sensitivity and ionic selectivity // *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2004. Vol. 448. N 1. P. 63–69.
35. Morton M.J., O'Connell A.D., Sivaprasadarao A., Hunter M. Determinants of pH sensing in the two-pore domain K⁺ channels TASK-1 and -2 // *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2003. Vol. 445. N 5. P. 577–583.
36. Bao L., Cox D.H. Gating and ionic currents reveal how the BKCa channel's Ca²⁺ sensitivity is enhanced by its β 1 subunit // *J. Gen. Physiol.* 2005. Vol. 126. N 4. P. 393–412.
37. Jepps T.A., Carr G., Lundegaard P.R., Olesen S.-P., Greenwood I.A. Fundamental role for the KCNE4 ancillary subunit in Kv7.4 regulation of arterial tone // *J. Physiol.* 2015. Vol. 593. N 24. P. 5325–5340.
38. O'Kelly I., Goldstein S.A.N. Forward transport of K2P3.1: mediation by 14-3-3 and COPI, modulation by p11 // *Traffic.* 2008. Vol. 9. N 1. P. 72–78.
39. Renigunta V., Fischer T., Zuzarte M., Kling S., Zou X., Siebert K., Limberg M.M., Rinné S., Decher N., Schlichthörl G., Daut J. Cooperative endocytosis of the endosomal SNARE protein syntaxin-8 and the potassium channel TASK-1 // *Mol. Biol. Cell.* 2014. Vol. 25. N 12. P. 1877–1891.
40. Kiyoshi H., Yamazaki D., Ohya S., Kitsukawa M., Muraki K., Saito S., Ohizumi Y., Imaizumi Y. Molecular and electrophysiological characteristics of K⁺ conductance sensitive to acidic pH in aortic smooth muscle cells of WKY and SHR // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. N 6. P. H2723–H2734.
41. White R., Ho W.S.V., Bottrill F.E., Ford W.R., Hiley C.R. Mechanisms of anandamide-induced vasorelaxation in rat isolated coronary arteries // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 134. N 4. P. 921–929.
42. Van den Bossche I., Vanheel B. Influence of cannabinoids on the delayed rectifier in freshly dissociated smooth muscle cells of the rat aorta // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 131. N 1. P. 85–93.
43. Martín P., Enrique N., Palomo A.R.R., Rebolledo A., Milesi V. Bupivacaine inhibits large conductance, voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ channels in human umbilical artery smooth muscle cells // *Channels.* 2012. Vol. 6. N 3. P. 174–180.
44. Patel A.J., Honoré E., Lesage F., Fink M., Romey G., Lazdunski M. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. N 5. P. 422–426.
45. Buljubasic N., Rusch N.J., Marijic J., Kampine J.P., Bosnjak Z.J. Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells // *Anesthesiology.* 1992. Vol. 76. N 6. P. 990–998.
46. Kiper A.K., Rinné S., Rolfes C., Ramírez D., Seeböhm G., Netter M.F., González W., Decher N. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels: TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? // *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2015. Vol. 467. N 5. P. 1081–1090.
47. Wirth K.J., Brendel J., Steinmeyer K., Linz D.K., Rütten H., Gögelein H. *In vitro* and *in vivo* effects of the atrial selective antiarrhythmic compound AVE1231 // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. Vol. 49. N 4. P. 197–206.
48. Ehrlich J.R., Ocholla H., Ziemek D., Rütten H., Hohnloser S.H., Gögelein H. Characterization of human cardiac Kv1.5 inhibition by the novel atrial-selective antiarrhythmic compound AVE1231 // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008. Vol. 51. N 4. P. 380–387.
49. Lambert M., Capuano V., Boet A., et al. Characterization of *Kcnk3*-mutated rat, a novel model of pulmonary hypertension // *Circ. Res.* 2019. Vol. 125. N 7. P. 678–695.
50. Yamaguchi K., Takasugi T., Fujita H., Mori M., Oyamada Y., Suzuki K., Miyata A., Aoki T., Suzuki Y. Endothelial modulation of pH-dependent pressor response in isolated perfused rabbit lungs // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* 1996. Vol. 270. N 39. P. 252–258.
51. Balasubramanyan N., Halla T.R., Ghanayem N.S., Gordon J.B. Endothelium-independent and -dependent vasodilation in alkalotic and acidotic piglet lungs // *Pediatr. Pulmonol.* 2000. Vol. 30. N 3. P. 241–248.
52. Post J.M., Hume J.R., Archer S.L., Weir E.K. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. N 4. P. C882–C890.
53. Nagaraj C., Tang B., Bálint Z., Wygrecka M., Hrzecnjak A., Kwapiszewska G., Stacher E., Lindenmann J., Weir E.K., Olschewski H., Olschewski A. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. N 1. P. 85–95.
54. Mackay C.E., Knock G.A. Control of vascular smooth muscle function by Src-family kinases and reactive oxygen species in health and disease // *J. Physiol.* 2015. Vol. 593. N 17. P. 3815–3828.
55. Wu W., Platoshyn O., Firth A.L., Yuan J.X.J. Hypoxia divergently regulates production of reactive oxygen species in human pulmonary and coronary artery smooth muscle cells // *Am. J. Physiol. – Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007. Vol. 293. N 4. P. 952–959.
56. Manoury B., Lamalle C., Oliveira R., Reid J., Gurney A.M. Contractile and electrophysiological properties of pulmonary artery smooth muscle are not altered in TASK-1 knockout mice // *J. Physiol.* 2011. Vol. 589. N 13. P. 3231–3246.
57. Murtaza G., Mermer P., Goldenberg A., Pfeil U., Paddenberger R., Weissmann N., Lochnit G., Kummer W. TASK-1 potassium channel is not critically involved in mediating hypoxic pulmonary vasoconstriction of murine intra-pulmonary arteries // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. N 3: e0174071.
58. Pandit L.M., Lloyd E.E., Reynolds J.O., Lawrence W.S., Reynolds C., Wehrens X.H.T., Bryan R.M. TWIK-2 channel deficiency leads to pulmonary hypertension through a rho-kinase-mediated process // *Hypertension.* 2014. Vol. 64. N 6. P. 1260–1265.
59. Wiedmann F., Beyersdorf C., Zhou X.B., Kraft M., Foerster K.I., El-Battrawy I., Lang S., Borggreffe M., Haefeli W.E., Frey N., Schmidt C. The experimental TASK-1 potassium channel inhibitor A293 can be employed for rhythm control of persistent atrial fibrillation in a translational large animal model // *Front. Physiol.* 2021. Vol. 11: 629421.
60. Lazarenko V., Shvetsova A., Gaynullina D., Schubert R. P35 TASK-1 channels play an anticontractile role in rat septal coronary artery under pharmacological blockade of endothelium // *Artery Res.* 2020. Vol. 26. P. S58.
61. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S., Schubert R. Remodeling of arterial tone regulation in postnatal development: focus on smooth muscle cell potassium channels // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 11: 5413.

62. Shvetsova A., Lazarenko V., Gaynullina D., Tarasova O., Schubert R. TASK-1 channels emerge as contributors to tone regulation in renal arteries at alkaline pH // *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13: 895863.
63. Lockett M.F. Effects of changes in pO_2 and pCO_2 and pH on the total vascular resistance of perfused cat kidneys // *J. Physiol.* 1967. Vol. 193. N 3. P. 671–678.
64. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., Michel R.P., Levy R., Shennib H., Kimura S., Masaki T., Duguid W.P., Stewart D.J. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. N 24. P. 1732–1739.
65. Tang B., Li Y., Nagaraj C., Morty R.E., Gabor S., Stacher E., Voswinckel R., Weissmann N., Leithner K., Olschewski H., Olschewski A. Endothelin-1 inhibits background two-pore domain channel TASK-1 in primary human pulmonary artery smooth muscle cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. Vol. 41. N 4. P. 476–483.
66. Schiek J., Lindner M., Hetzel A., Wemhöner K., Renigunta V., Schlichthörl G., Decher N., Oliver D., Daut J. The inhibition of the potassium channel TASK-1 in rat cardiac muscle by endothelin-1 is mediated by phospholipase C // *Cardiovasc. Res.* 2013. Vol. 97. N 1. P. 97–105.
67. Lopes C.M.B., Rohács T., Czirájk G., Balla T., Enyedi P., Logothetis D.E. PIP_2 hydrolysis underlies agonist-induced inhibition and regulates voltage gating of two-pore domain K^+ channels // *J. Physiol.* 2005. Vol. 564. N 1. P. 117–129.
68. Czirájk G., Petheo G.L., Spät A., Enyedi P. Inhibition of TASK-1 potassium channel by phospholipase C // *Am. J. Physiol. – Cell Physiol.* 2001. Vol. 281. N 2. P. 700–708.
69. Gabriel L., Lvov A., Orthodoxou D., Rittenhouse A.R., Kobertz W.R., Melikian H.E. The acid-sensitive, anesthetic-activated potassium leak channel, KCNK3, is regulated by 14-3-3 β -dependent, protein kinase C (PKC)-mediated endocytic trafficking // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. N 39. P. 32354–32366.
70. Matsuoka H., Harada K., Mashima K., Inoue M. Muscarinic receptor stimulation induces TASK1 channel endocytosis through a PKC-Pyk2-Src pathway in PC12 cells // *Cell. Signal.* 2020. Vol. 65: 109434.
71. Seyler C., Duthil-Straub E., Zitron E., Gierten J., Scholz E.P., Fink R.H.A., Karle C.A., Becker R., Katus H.A., Thomas D. TASK1 ($K_{2p3.1}$) K^+ channel inhibition by endothelin-1 is mediated through Rho kinase-dependent phosphorylation // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. N 5. P. 1467–1475.
72. Lincoln T.M., Dey N.B., Boerth N.J., Cornwell T.L., Soff G.A. Nitric oxide – cyclic GMP pathway regulates vascular smooth muscle cell phenotypic modulation: Implications in vascular diseases // *Acta Physiologica Scandinavica*. 1998. Vol. 164. N 4. P. 507–515.
73. Zhou F., Rao F., Deng Y.Q., Yang H., Kuang S.J., Wu F.L., Wu S.L., Xue Y.M., Wu X.M., Deng C.Y. Atorvastatin ameliorates the contractile dysfunction of the aorta induced by organ culture // *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2019. Vol. 392. N 1. P. 19–28.
74. Puzdrova V.A., Kudryashova T.V., Gaynullina D.K., Mochalov S.V., Aalkjaer C., Nilsson H., Vorotnikov A.V., Schubert R., Tarasova O.S. Trophic action of sympathetic nerves reduces arterial smooth muscle Ca^{2+} sensitivity during early post-natal development in rats // *Acta Physiol.* 2014. Vol. 212. N 2. P. 128–141.
75. Mochalov S.V., Tarasova N.V., Kudryashova T.V., Gaynullina D.K., Kalenchuk V.U., Borovik A.S., Vorotnikov A.V., Tarasova O.S., Schubert R. Higher Ca^{2+} -sensitivity of arterial contraction in 1-week-old rats is due to a greater Rho-kinase activity // *Acta Physiol.* 2018. Vol. 12. N 10: e13044.
76. Hayoz S., Bychkov R., Serir K., Docquier M., Bény J.L. Purinergic activation of a leak potassium current in freshly dissociated myocytes from mouse thoracic aorta // *Acta Physiol.* 2009. Vol. 195. N 2. P. 247–258.
77. Borkowski K.R., Gros R., Schneider H. Vascular β -adrenoceptor-mediated responses in hypertension and ageing in rats // *J. Auton. Pharmacol.* 1992. Vol. 12. N 6. P. 389–455.
78. Bieger D., Parai K., Ford C.A., Tabrizchi R. β -Adrenoceptor mediated responses in rat pulmonary artery: Putative role of TASK-1 related K channels // *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006. Vol. 373. N 3. P. 186–196.
79. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Усп. физиол. наук.* 2013. Т. 44. № 4. P. 88–102.
80. Cunningham K.P., Holden R.G., Escribano-Subias P.M., Cogolludo A., Veale E.L., Mathie A. Characterization and regulation of wild-type and mutant TASK-1 two pore domain potassium channels indicated in pulmonary arterial hypertension // *J. Physiol.* 2019. Vol. 597. N 4. P. 1087–1101.

Поступила в редакцию 29.03.2022

После доработки 27.04.2022

Принята в печать 16.05.2022

REVIEW

TASK-1 channels: functional role in arterial smooth muscle cells

A.A. Shvetsova* , D.K. Gaynullina , O.S. Tarasova 

Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia
*e-mail: anastasiashvetsova92@gmail.com

A change in the diameter of small arteries and arterioles is a key mechanism for the regulation vascular bed resistance and, consequently, blood pressure and blood flow in organs and tissues. The tone of arterial smooth muscle cells (SMC) depends on the level of membrane potential (MP), which, in turn, is determined by the balance of depolarizing and hyperpolarizing ion currents. The main hyperpolarizing current of SMC is the outward potassium current.

Activation and opening of potassium channels counteract depolarization, inhibit calcium entry into the cell and contraction. Thus, potassium channels play an anticontractile role in the arteries. TASK-1 channels, members of two-pore potassium channel family (K_{2P}), have been described relatively recently in the vasculature. It is known that TASK-1 channels mediate outward potassium leakage current in arterial SMC. In addition, TASK-1 channels are regulated by a number of stimuli: their activity augments with an increase of extracellular pH, decreases at hypoxia, and can also change under the influence of inhalational/local anesthetics and vasoactive substances. TASK-1 channels play an important role in the regulation of arterial tone in pulmonary circulation, their dysfunction is one of the causes of arterial pulmonary hypertension development. In systemic arteries of adult animals, the influence of TASK-1 channels under normal pH is small or absent, but it can manifest itself under conditions of extracellular alkalosis. In addition, the anticontractile role of TASK-1 channels is more pronounced at the early period of postnatal development. This review outlines the current understanding of the functional role and regulation of TASK-1 channels in the vascular system.

Keywords: *TASK-1 channels, vascular tone, arterial smooth muscle cells, potassium channels, membrane potential, anticontractile influence*

Funding: The research was funded by Russian Science Foundation, project number 20-75-00027.

Сведения об авторах

Швецова Анастасия Алексеевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: anastasiashvetsova92@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8859-7689>

Гайнуллина Дина Камилевна — докт. биол. наук, вед. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: dina.gaynullina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-2399>

Тарасова Ольга Сергеевна — докт. биол. наук, доц., проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: ost.msu@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4230-384>