

Механизмы действия эндоканнабиноидов в моторных синапсах

Научный руководитель – Тарасова Екатерина Олеговна

Чернышев Кирилл Андреевич

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: cherkir2000@yandex.ru

Эндоканнабиноидная сигнализация играет важную роль в центральной и периферической нервной системе, где может регулировать синаптическую передачу, пластичность и нейрогенез. Эндоканнабиноиды (ЭК) синтезируются в нейронах, глиальных и мышечных клетках *de novo* из фосфолипидов клеточных мембран в ответ на деполяризацию [2] и выступают в роли ретроградных мессенджеров [1]. В моторных синапсах обнаружены два основных ЭК: арахидоноилэтаноламид (АЭА) и 2-арахидоноилглицерин (2-АГ), оказывающие свои эффекты путем активации преимущественно каннабиноидных рецепторов CB1 [3]. Направленность этих эффектов и механизмы их реализации и были предметом данного исследования.

Влияние 2-АГ и АЭА на секрецию медиатора изучали с использованием стандартного микроэлектродного метода отведения биопотенциалов. Регистрировали спонтанные миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП) и вызванные стимуляцией нерва ПКП в зрелых и новообразованных моторных синапсах мыши. В каждой серии экспериментов использовали не менее 3 животных. *n* - количество исследованных синапсов.

И в зрелых (*n*=43), и в новообразованных (*n*=34) синапсах 2-АГ увеличивал амплитуду ПКП. Это происходило за счет увеличения размера кванта медиатора. Ранее мы выяснили, что подобным же влиянием на размер кванта обладает кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП). Для проверки сопряженного действия 2-АГ и КГРП использовали блокатор рецепторов КГРП - КГРП8-37. Он полностью предотвращал развитие эффектов 2-АГ в зрелых (*n*=56) и новообразованных синапсах (*n*=48).

АЭА же увеличивал амплитуду ПКП в зрелых моторных синапсах (*n*=30), но снижал в новообразованных (*n*=56)! Важно было выяснить причину такого различия. Одним из ярких маркеров функциональной незрелости моторных синапсов является вовлечение кальциевых каналов L-типа в регуляцию секреции медиатора. Эти каналы, таким образом, могли быть мишенью действия АЭА и обуславливать различную направленность его эффектов. Действительно, предварительная блокада каналов L-типа нитрендипином полностью предотвращала и увеличение, и снижение амплитуды и квантового состава ПКП в присутствии АЭА в зрелых (*n*=25) и новообразованных синапсах (*n*=47), соответственно.

Таким образом, удалось показать, что в моторных синапсах мыши 2-АГ приводит к выбросу КГРП, который увеличивает размер кванта медиатора и амплитуду МПКП и ПКП. АЭА же способен активировать кальциевые каналы L-типа, что приводит к усилению синаптической передачи в зрелых синапсах, но к ее снижению - в новообразованных.

Работа поддержана грантом РНФ 23-25-00065

Источники и литература

- 1) Kano M. et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 2009, 89(1): 309-80.

- 2) Crespillo A. et al. Expression of the cannabinoid system in muscle: effects of a high-fat diet and CB1 receptor blockade. *Biochem J.* 2011, 433(1): 175-185.
- 3) Tarasova E.O. et al. Noncanonical potentiation of evoked quantal release of acetylcholine by cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol in mouse motor synapses. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biolog.* 2021, 15(4): 395-405.