

Действие ингибитора гидролазы амидов жирных кислот на спонтанную секрецию ацетилхолина в моторных синапсах мышцы

Научный руководитель – Тарасова Екатерина Олеговна

Парщикова Юлия Витальевна

Студент (бакалавр)

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

E-mail: julia.parschikova@yandex.ru

Гидролаза амидов жирных кислот (ГААН) осуществляет деградацию эндоканнабиноида анадамида (АЭА) [2]. Ингибирование данного фермента приводит к накоплению эндогенного АЭА в синаптической щели [1]. Гидролизу со стороны ГААН подвергаются и другие эндоканнабиноиды, например, 2-арахидоноилглицерол [4]. В моторных синапсах мышцы было показано, что АЭА способен оказывать потенцирующее действие как на спонтанную, так и на вызванную секрецию ацетилхолина (АХ), активируя СВ1-рецепторы [3]. В данной работе сравнивали действие ингибитора ГААН, URB597 (1 мкМ), на спонтанную секрецию АХ в моторных синапсах диафрагмы мышцы с эффектами экзогенного АЭА в разных концентрациях.

Исследования проводили на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмы взрослых мышей обоих полов. Используя стандартную микроэлектродную технику внутриклеточного отведения биопотенциалов, регистрировали спонтанные миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП). Статистическую обработку проводили при помощи критериев Стьюдента и Манна-Уитни в программе GraphPadPrism 8.0.

Ингибирование ГААН при помощи URB597 приводило к увеличению как частоты (от $0,59 \pm 0,06$ Гц в контроле до $0,98 \pm 0,14$ Гц), так и амплитуды МПКП (от $1,55 \pm 0,09$ мВ ($n=24$) в контроле до $2,13 \pm 0,18$ мВ ($n=22$, $p>0,05$)). При этом, действие URB597 не проявлялось на фоне антагониста СВ1-рецепторов AM251 (1 мкМ), поскольку в данном случае не наблюдалось увеличения частоты и амплитуды МПКП. В отличие от эффектов URB597, действие экзогенного АЭА в концентрациях 1, 5 и 10 мкМ не приводило к изменению спонтанной секреции АХ: ни частота, ни амплитуда МПКП не изменялась по сравнению с контролем. Однако аппликация 30 мкМ АЭА приводила к выраженному увеличению частоты МПКП, сопоставимому с действием URB597 в моторных синапсах мышцы. Но, в отличие от эффектов URB597, амплитуда МПКП на фоне действия 30 мкМ АЭА не изменялась по сравнению с контролем. Возможно, ингибирование ГААН в моторных синапсах мышцы может приводить не только к накоплению эндогенно вырабатываемого АЭА, но и другого эндоканнабиноида, действующего через СВ1-рецепторы, что нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке.

Работа поддержана грантом РФФ №23-25-00065

Источники и литература

- 1) Morsch M. [и др.]. Cannabinoid-induced increase of quantal size and enhanced neuromuscular transmission // Scientific Reports. 2018. № 1 (8). С. 1–8.
- 2) Sugiura T. [и др.]. Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance // Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2002. № 2–3 (66). С. 173–192.

- 3) Tarasova E. O. [и др.]. Noncanonical Potentiation of Acetylcholine Evoked Quantal Release Induced by Cannabinoids Anandamide- and 2-Arachidonoylglycerole in Mouse Motor Synapses // Biologicheskie Membrany. 2022. № 1 (39). С. 63–74.
- 4) Tripathi R. K. P. A perspective review on fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. (188). С. 111953