

Механизмы сигналинга эндоканнабиноида 2-АГ в новообразованных моторных синапсах мышцы

Научный руководитель – Богачева Полина 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

Эндоканнабиноиды (ЭК) играют важную роль в синаптической передаче, действуя как ретроградные мессенджеры [2]. Среди их функций – регуляция синаптической передачи, нейропластичности и нейрогенеза. 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) – это один из основных ЭК моторных синапсов млекопитающих. Он опосредует свое действие в нервной системе преимущественно через каннабиноидные рецепторы 1 типа (CB1), высвобождаясь из мышц [1]. Пути реализации эффектов ЭК в зрелых моторных синапсах широко изучаются [3]. Тем не менее механизмы их действия в регуляции синаптической передачи в новообразованных после травмы синапсах остаются не менее интригующими и важными для раскрытия. Данное исследование имело целью расширить понимание механизмов сигналинга 2-АГ в новообразованных моторных синапсах мышцы.

При помощи стандартного микроэлектродного метода отведения биопотенциалов регистрировали спонтанные миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП) и вызванные стимуляцией нерва многоквантовые ПКП. Эксперименты проводились на новообразованных после травмы нерва моторных синапсах мышцы.

Применение 2-АГ увеличивало амплитуду ПКП, вызванных стимуляцией нерва в режиме коротких залпов (50 Гц, 1 с). Это происходило за счет увеличения размера кванта медиатора. Эффект 2-АГ полностью предотвращался в присутствии обратного агониста каннабиноидных рецепторов CB1 типа AM251, показывая, что 2-АГ действовал специфически, путем активации CB1 рецепторов. Наблюдая ранее аналогичный эффект в экспериментах с кальцитонин ген-родственным пептидом (КГРП), мы решили проверить, есть ли связь в сигналинге этих двух веществ. Применение блокатора рецепторов КГРП – КГРП8-37 (1 мкМ) – полностью предотвратило развитие эффекта 2-АГ, что подтвердило связность в этой сигнализации [4]. Далее, в ходе эксперимента с мышами с нокаутом по гену β -аррестина-2, мы установили отсутствие у них эффекта 2-АГ, что позволяет нам предположить участие β -аррестина-2 в проведении сигнала этого эндоканнабиноида. Совместное применение ингибитора киназы MEK, являющейся важным компонентом MAPK-пути, – U0126 – и 2-АГ показало полное предотвращение эффекта эндоканнабиноида. Это позволяет предполагать киназу MEK одним из звеньев в механизме сигналинга 2-АГ в новообразованных синапсах.

Таким образом, нам удалось существенно расширить понимание механизмов действия эндоканнабиноида 2-АГ в новообразованных синапсах и установить вовлеченность в его сигналинг некоторых известных мессенджеров.

Работа поддержана грантом РНФ 23-25-00065.

Источники и литература

- 1) 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.

- 2) Kano M. et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission // *Physiol. Rev.* 2009, 89(1): 309-80.
- 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.
- 4) Tarasova E.O. et al. Quantal size increase induced by the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol requires activation of CGRP receptors in mouse motor synapses // *Synapse* 2024, 78, e22281.