

Участие паннексинов в регуляции активности P₂-типа рецепторов в моторных синапсах мыши

Научный руководитель – Гайдуков Александр Евгеньевич

Митева Анна Степановна

Студент (магистр)

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

E-mail: anka.miteva@gmail.com

АТФ является одним из важных участников регуляции нервной передачи в ЦНС и на периферии. На пресинаптической мембране моторных нервных терминалей обнаружены P₂ рецепторы к АТФ двух разных типов: P₂Y₁₃ - метаботропные, сопряженные с G_i белком, и P₂X₇ - ионотропные, формирующие канал для кальция. Оба типа рецепторов способны регулировать синаптическую активность в моторных синапсах, однако в норме более выражен негативный эффект, реализуемый за счет P₂Y₁₃. Эффективность их влияния на работу моторного синапса может служить маркером уровня АТФ в синаптической щели.

Источником АТФ в синапсе могут служить везикулы, где он запасается совместно с ацетилхолином. Кроме того, возможными источниками АТФ при работе синапса могут быть глиальные и мышечные клетки, откуда АТФ может выделяться через каналные белковые комплексы -паннексины. Паннексины при активации различными метаболическими сигналами способны пропускать молекулы размером до 1 кДа, важнейшей из которых является АТФ. Соотношение количества пуринов из разных источников, а также эффективность их воздействия на регуляцию нервно-мышечной передачи до сих пор малоизучена.

Для решения этих вопросов в данной работе сравнивались параметры миниатюрных и вызванных потенциалов концевой пластинки (мПКП и ПКП), зарегистрированные при помощи стандартной микроэлектродной техники отведения биопотенциалов в условиях ритмической стимуляции (50 Гц, 1 сек) у мышей дикого типа (*WT*) и нокаутных по гену паннексина 1 (*Panx1*^{-/-}).

Мембранный потенциал, амплитуда и частота мПКП, амплитуда и квантовый состав ПКП (КС) не различались в контроле у *WT* и *Panx1*^{-/-}. Для выявления общей активности P₂ рецепторов использовался неселективный антагонист (PPADS, 10 мкМ). Он увеличивал КС у мышей дикого типа (снимая доминирующее торможение, вызванное активацией P₂Y₁₃), но не у нокаутных мышей. Следовательно, P₂ рецепторы у *Panx1*^{-/-} животных неактивны, что может являться следствием отсутствия P₂ рецепторов или недостатка АТФ в синаптической щели.

Для проверки наличия рецепторов на мембране и разграничения действия разных типов P₂ рецепторов применялись селективный агонист (BzАТР, 30 мкМ) и антагонист (А740003, 1 мкМ) P₂X₇ рецепторов. Действие антагониста не влияет на КС у обеих линий мышей. Действие агониста различно: прирост КС наблюдается только у *Panx1*^{-/-} мышей, что, по-видимому, связано с демаскированием эффекта активации P₂X₇ в отсутствие достаточной активности P₂Y₁₃. Следовательно, не отсутствие рецепторов, а именно их малая активность, связанная с недостатком АТФ в синаптической щели, обуславливает различия в реакции у *WT* и *Panx1*^{-/-}.

Таким образом, глиальные и мышечные клетки являются важным источником пуринов. АТФ, выделяющийся через паннексины, необходим для нормальной пуринергической регуляции нервно-мышечной передачи.

Источники и литература

- 1) Guarracino J. F. et al. P2Y₁₃ receptors mediate presynaptic inhibition of acetylcholine release induced by adenine nucleotides at the mouse neuromuscular junction //Neuroscience. – 2016. – Т. 326. – С. 31-44.
- 2) Dahl G. ATP release through pannexon channels //Phil. Trans. R. Soc. B. – 2015. – Т. 370. – №. 1672. – С. 20140191.
- 3) Buvinic S. et al. ATP released by electrical stimuli elicits calcium transients and gene expression in skeletal muscle //Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Т. 284. – №. 50. – С. 34490-34505.