

УДК 612.816: 612.822.2

# Мускариновые холинорецепторы в скелетной мышце: локализация и функциональная роль

И. В. Ковязина<sup>1,2\*</sup>, А. А. Хамидуллина<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, 420012 Россия<sup>2</sup> Казанский институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420111 Россия

\*E-mail: irina.kovyazina@list.ru; i.kovyazina@kazangmu.ru

Поступила в редакцию 20.07.2023

Принята к печати 24.09.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.25259

**РЕФЕРАТ** В представленном обзоре рассмотрены современные представления о функциях мускариновых холинорецепторов в скелетной мышце, в частности, в нервно-мышечном синапсе, а также о сигнальных путях, связанных с активацией разных подтипов этих рецепторов в скелетных мышцах холодно-кровных и теплокровных животных. Несмотря на достаточно давнюю историю исследований участия мускариновых холинорецепторов в модуляции процесса передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах, многие аспекты такой регуляции и сопряженные внутриклеточные механизмы остаются недостаточно изученными. Очевидно, что функции мускариновых рецепторов в скелетной мышце не ограничиваются ауторегуляцией секреции медиатора из двигательных нервных окончаний, а затрагивают также развитие и морфологические перестройки синаптического аппарата, координируя их с уровнем активности. Обсуждаются различные подходы к изучению функций мускариновых рецепторов в моторных синапсах, а также проблемы, возникающие при интерпретации экспериментальных данных. Заключительная часть обзора посвящена анализу некоторых внутриклеточных механизмов и сигнальных путей, опосредующих эффекты мускариновых агентов на параметры нервно-мышечной передачи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** скелетная мышца, нервно-мышечный синапс, ацетилхолин, мускариновый холинорецептор, ауторегуляция.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АХ – ацетилхолин; мХР – мускариновый холинорецептор; НМС – нервно-мышечный синапс; ПКП – потенциал концевой пластинки.

## ВВЕДЕНИЕ

Ацетилхолин (АХ) – это один из основных нейромедиаторов и модуляторов нервной системы. Никотиновые (ионотропные) и мускариновые (метаботропные) холинорецепторы (ХР) экспрессируются в различных тканях: от нервно-мышечных синапсов (НМС) и парасимпатической нервной системы до областей коры, участвующих в когнитивных функциях, таких, как обучение и память, а холинергические агенты, в том числе аллостерические модуляторы, активно используются в лечении разного рода патологий [1–3].

Первые исследования, которые показали возможность регуляции нервно-мышечной передачи, опосредованную активацией мускариновых холинорецепторов (мХР), датируются 60-ми годами XX века

[4, 5]. В настоящее время известно, что в области нервно-мышечных контактов позвоночных присутствуют все пять известных на данный момент подтипов мХР (M1–M5), а сигнальные пути, запускаемые активацией этих рецепторов, многочисленны и нередко взаимосвязаны.

Сведения о локализации мХР разных подтипов в скелетной мышце пока неоднозначны: часть этих рецепторов, по-видимому, может располагаться не только на нервных окончаниях, но и на саркомере и шванновских клетках [6–8]. С активацией разных подтипов мХР в скелетных мышцах позвоночных связаны и разнообразные сигнальные пути – многие из них приводят к изменению концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  путем регуляции его высвобождения из внутриклеточных депо либо

модификации работы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, прямо или косвенно модулируя процесс нейросекреции (например, путем повышения уровня свободных радикалов) в области НМС. Другие механизмы предполагают непосредственное воздействие на аппарат экзоцитоза, например, через регуляцию активности протеинкиназы А, фосфорилирование белка SNAP-25 и т.д.

На сегодняшний день известно, что функции мХР в регуляции нервно-мышечной передачи не ограничиваются контролем уровня нейросекреции – в ряде работ выявлено участие этих рецепторов в регуляции временного хода выделения АХ [9–11]. мХР, в частности нечетных подтипов, могут располагаться на сарколемме и регулировать сократительную активность мышечных волокон, как это показано для М5 мХР [12], либо участвовать в поддержании мембранного потенциала покоя [13]. Сравнительно недавно была выявлена роль различных подтипов мХР в обеспечении синаптической стабильности, роста и развития моторных синапсов [7]. Эти рецепторы обеспечивают функциональность трехчастного синапса (нервное окончание–мышечное волокно–шванновская клетка) и координируют развитие и морфологические особенности синаптического аппарата с уровнем его активности.

В этом обзоре предпринята попытка обобщить данные о локализации мХР в скелетных мышцах, о влиянии мускариновых агентов на параметры синаптической передачи и о сигнальных путях, связанных с активацией мХР разных подтипов в НМС позвоночных.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ФУНКЦИЙ мХР

По особенностям локализации, молекулярному строению, последовательностям их мРНК и выполняемым функциям выделяют пять подтипов мХР (М1–М5). Консервативность структуры пяти подтипов мХР является причиной низкой избирательности большинства мускариновых агонистов и антагонистов, используемых для фармакологического анализа [2, 14] и сложностей при интерпретации экспериментальных данных. К настоящему времени единственными высокоселективными антагонистами мХР являются «мускариновые токсины», изолированные из яда мамбы [15].

Другой фармакологический подход к изучению функций мХР – использование аллостерических модуляторов [16]. Подтипы мХР обладают высокой структурной гомологией трансмембранных доменов, где расположен ортостерический сайт связывания, при этом домены вне мембраны менее консервативны. Направленный синтез реагентов, специфически связывающихся с аллостерическими доменами, по-

зволяет обеспечить селективность их связывания с определенными подтипами рецепторов в такой степени, которая невозможна с ортостерическими лигандами [17–19].

В последнее время для изучения функциональной роли мХР как в целом организме, так и в отдельных клетках, помимо фармакологического анализа, широко используют животных с мутациями в генах, кодирующих различные подтипы этих рецепторов. Установлено, например, что у крыс *Rattus norvegicus* гены, кодирующие различные подтипы мХР, расположены на хромосомах 1 (М1-подтип), 3 (М4- и М5-подтипы), 4 (М2-подтип) и 17 (М3-подтип) [20]. Разработаны конгенные и консомические линии животных, которые можно использовать для изучения функций каждого из подтипов мХР [20, 21]. Исследования особенностей синаптической передачи на животных с мутациями в генах этих рецепторов пролили свет на физиологическую роль различных подтипов мХР, в том числе и в периферических синапсах. У животных с мутациями в генах мХР, жизнеспособных и фертильных, наблюдались различные когнитивные, поведенческие отклонения, изменения в морфологии синаптических контактов и в фармакологических эффектах холинергических агентов [1, 21–23].

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ мХР В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ

Установлено, что мХР могут находиться как на мембране нервных окончаний, так и на шванновских клетках и сарколемме [6–8]. Активироваться эти холинорецепторы могут везикулярным АХ, выделяемым из нервных окончаний спонтанно (асинхронно) либо синхронно при нервной активности, а также некантовым АХ, который составляет весьма существенную часть нейромедиатора в области синаптического контакта [13, 24, 25]. О наличии мускариновых рецепторов, в частности М1, на сарколемме диафрагмальной мышцы крысы сообщалось в работе [8]. Меган Райт и соавт. [7] показали, что в длинном поднимателе уха (*m. levator auris longus*) мышцы рецепторы М2 находятся исключительно в моторных нейронах, тогда как М1, М3 и М5 мХР могут быть связаны со шванновскими клетками и/или мышечными волокнами. С другой стороны, функциональные подтипы М1–М4 мХР обнаружены с помощью РТ-ПЦР-анализа в культуре шванновских клеток, полученных из диафрагмального нерва новорожденных крыс, причем в этих клетках преобладал именно подтип М2 [26]. При этом мХР подтипа М4 экспрессировались в культуре шванновских клеток на очень низком уровне, а рецепторы М5 вообще не обнаружены. Позднее аналогичные результаты получили и для шванновских клеток человека [27].

Известно, что М1–М4 мХР присутствуют и функционируют в области нервно-мышечных контактов крысы на всех стадиях постнатального онтогенеза [28, 29].

В НМС холоднокровных животных также присутствуют все известные подтипы мХР. Так, использование иммуногистохимических методов и микроэлектродного отведения потенциалов концевой пластинки (ПКП) позволило выявить функционально активные М1–М5 мХР в области моторных синапсов кожно-грудинной мышцы лягушки [11]. Различные эффекты мускарина в этих синапсах могут быть связаны именно с гетерогенной локализацией мХР, в частности М3: часть этих рецепторов может быть локализована на нервном окончании и активироваться даже небольшим количеством агониста, в то время как другая часть удалена от мест секреции (например, на шванновских клетках или сарколемме) и активируется только при высоком уровне секреции (или экзогенным негидролизующим агонистом, таким, как мускарин или карбахолин). О наличии мХР в перисинаптических шванновских клетках в НМС лягушки косвенно свидетельствует и индуцированное мускарином повышение внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$  в этой части нервно-мышечного контакта [30]. Предложена схема регуляции секреции АХ в моторных синапсах ящерицы с участием мХР подтипа М3, локализованных на сарколемме, активация которых запускает синтез эндоканнабиноидов, в частности 2-АГ, из липидов мышечной мембраны [6].

Неоднородная локализация мХР в НМС может отчасти объяснять множественные и нередко неоднозначные эффекты мускариновых агентов на нервно-мышечную передачу.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ мХР В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ**

Возможность ауторегуляции секреции АХ из моторных нервных окончаний никотиновыми холинорецепторами по принципу обратной связи была впервые показана еще в 60-х годах прошлого века. «Мускариновая» регуляция была открыта позднее [4, 5, 31].

В большинстве ранних работ с активацией никотиновых рецепторов на двигательных нервных окончаниях связывали облегчение нейросекреции, в то время как мХР отводилась роль угнетения квантового освобождения АХ [31–33]. Позднее данные о том, что иннервированные области скелетных мышц содержат мХР разных подтипов, в том числе и способствующих облегчению нейросекреции, а также неоднозначные результаты исследований, выполненных в разных экспериментальных усло-

виях, заставили переосмыслить этот постулат [7, 34–36]. Так, показано [36], что в НМС крысы блокатор мХР М2/М4-подтипов метоктрамин увеличивает квантовый состав ПКП в условиях «физиологического» уровня  $Ca^{2+}$ , но угнетает секрецию АХ в условиях сниженного  $Ca^{2+}$  (либо при уменьшении количества АХ в синаптической щели путем добавления холинэстеразы). Именно с повышенной активацией мХР, в частности подтипов М1 и М2, может быть связано изменение квантового состава ПКП при ингибировании синаптической ацетилхолинэстеразы [35]. Несмотря на то, что эксперименты, проведенные в условиях сниженного  $Ca^{2+}$ , не позволяют делать однозначные выводы о физиологической роли мХР в синапсе, они демонстрируют возможность переключения с одного сигнального пути на другой и позволяют выявить эффекты активации некоторых подтипов мХР, связанных с изменением концентрации внутриклеточного кальция, и проявляются более ярко при исходно низком его уровне.

Отмечены различия в выраженности эффектов мускарина на интенсивность спонтанной и вызванной секреции в НМС лягушки при сниженном и близком к «физиологическому» уровнях  $Ca^{2+}$  [37]. Аналогичные результаты получены в работе [11] – в условиях сниженного уровня  $Ca^{2+}$  блокаторы подтипов М1, М2/М4 и М3 мХР снижали квантовый выброс АХ. В случае «физиологического» уровня  $Ca^{2+}$  эффекты ряда мускариновых агентов проявлялись лишь в условиях высокочастотной стимуляции двигательного нерва. Это может быть связано отчасти с отставленными во времени процессами, развивающимися в двигательных нервных окончаниях при активации мХР. Это предположение косвенно подтверждают эксперименты по измерению  $Ca^{2+}$  транзientа, т.е. интегрального кальциевого сигнала, отражающего метаболизм  $Ca^{2+}$  в клетке в течение довольно длительного периода (несколько десятков мс) после потенциала действия. В этих экспериментах активация М2 мХР в двигательных нервных окончаниях лягушки приводила к небольшому, но достоверному снижению амплитуды интегрального кальциевого сигнала [38].

Помимо регуляции количества высвобождаемого из нервных окончаний медиатора, активация мХР приводит и к изменению кинетики процесса секреции. Наряду с квантовым составом ПКП, синхронность выделения медиатора является фактором, обеспечивающим синаптическую пластичность в НМС [39, 40]. Степень синхронности нейросекреции в НМС обусловлена целым рядом факторов, таких, как температура, частота стимуляции двигательного нерва, присутствие физиологически ак-

тивных агентов [40–42]. Оказалось, что в моторных синапсах лягушки инактивация М2 мХР не только модулирует квантовый состав ПКП, но и десинхронизирует секреторный процесс [11, 43]. Исследования «мускариновой» регуляции кинетики секреции АХ получили свое продолжение при появлении животных с мутацией в гене, кодирующем мХР разных подтипов [44]. Оказалось, что у мышей с нокаутом М2 мХР, в отличие от мышей дикого типа, экспериментальные манипуляции, приводящие к изменению  $[Ca^{2+}]$  в цитоплазме (варьирование  $[Ca^{2+}]$  в омывающем растворе, добавление кальциевых буферов), приводили к изменению не только квантового состава ПКП, но и временного хода секреции АХ.

Рецепторы М1 также могут быть вовлечены в контроль временного хода секреции АХ [10, 45]. Причем в НМС лягушки участие этих рецепторов в регуляции синхронности секреции было очевидным только в условиях высокочастотной стимуляции двигательного нерва – блокада этих рецепторов предотвращала увеличение длительности переднего фронта постсинаптических ответов, что при неизменности характеристик спонтанных одноквантовых сигналов можно расценивать как косвенное свидетельство изменения синхронности секреторного процесса [10].

Создание положительных и негативных аллостерических модуляторов М5 мХР – соединений VU-023842 и ML-375 [17, 46], позволило приблизиться к пониманию физиологической роли М5 мХР в НМС. Так, при положительной модуляции М5 мХР увеличивались квантовый состав и длительность переднего фронта ПКП, а также усиливалась синаптическая депрессия при высокочастотной стимуляции нерва [12].

Эффекты активации либо инактивации мХР в моторных синапсах не ограничиваются регуляцией квантовой секреции АХ. В присутствии положительного модулятора М5 мХР, соединения VU-0238429, сила мышечных сокращений снижалась как при непрямой, так и при прямой стимуляции препарата. Этот факт говорит в пользу локализации М5 мХР на сарколемме и возможности прямой регуляции сократительной способности мышц АХ [12]. Механизмы такой регуляции пока неясны. На культуре фибробластов мышцы (клеток NIH 3T3) показано, что активация всех экспрессируемых мХР может угнетать функционирование  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа путем активации протеинкиназы С [47]. Вопрос колокализации рецепторов М5 с  $Ca^{2+}$ -каналами в скелетных мышцах и возможность их функциональной регуляции пока остается открытым.

Высказано предположение, что активация М1 мХР на мышечной мембране АХ (предположительно не квантового происхождения) защищает волокна скелетной мышцы от ранней постденервационной деполяризации [13]. То есть холинорецепторы М1 могут опосредовать трофическую, не импульсную, регуляцию потенциала покоя в скелетных мышцах. В отсутствие стимуляции нерва наблюдалась эндогенная активация мХР подтипа М1, модулирующая не квантовое выделение АХ из нервного окончания, причем эти рецепторы были локализованы, по всей видимости, на мембране мышечного волокна, т.е. контроль не квантовой секреции был ретроградным [48].

В ряде работ показано участие мХР в реализации структурных изменений синапса. Так, мХР, локализованные на перисинаптической шванновской клетке, регулируют активность глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), который поддерживает форму клетки и участвует в регуляции процессов, связанных с пролиферацией клеток и синаптической пластичностью. Эта регуляция осуществляется, по-видимому, путем изменения концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в перисинаптических шванновских клетках. Предполагается, что М2 мХР в шванновских клетках теплокровных участвует в контроле пролиферации, дифференцировки и миелинизации этих клеток [30, 49, 50]. В исследовании, выполненном на нервно-мышечных препаратах новорожденных крыс, было показано, что мускариновые ауторецепторы М1, М2 и М4 могут участвовать в дифференцировке «сильных» и «слабых» синапсов в случае полииннервации мышечных волокон на ранних стадиях синаптогенеза [51, 52].

С использованием методов фармакологического и генетического анализа детально исследована роль различных подтипов мХР в обеспечении синаптической стабильности, роста и развития моторных синапсов мышцы [7]. Блокада всех пяти подтипов мХР атропином (подкожные инъекции в течение 7 дней) оказывала выраженный эффект, включающий исчезновение одних нервных окончаний и спонтанное прорастание других, а также мышечную атрофию. Блокада только подтипов М2/М4 мХР метоктрамином вызывала изменения на уровне нервных окончаний, но не затрагивала состояние мышечных волокон. Инъекции блокатора М3 рецепторов 4-DAMP вызывали полное отмирание нервных окончаний, однако не затрагивали состояние шванновских клеток. Аналогичные морфологические изменения наблюдались и у ген-модифицированных мышей – мышцы М2-/- характеризовались нестабильностью нервных терминалей (исчезновение терминалей, сопровождающееся спонтанным спраутингом),

в то время как мышцы с нокаутом гена M5 отличались малым размером моторных синапсов и атрофией мышечных волокон.

Таким образом, разные подтипы мХР обеспечивают функциональность трехчастного синапса (нервное окончание–мышечное волокно–шванновская клетка) и координируют развитие и морфологические особенности синаптического аппарата с его активностью.

### СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, СВЯЗАННЫЕ С АКТИВАЦИЕЙ мХР В НМС

Мускариновые рецепторы могут активировать многочисленные сигнальные пути в НМС. Классическое представление о нейромодуляции, опосредуемой через нечетные (M1, M3, M5) и четные (M2, M4) мХР, разделяет сигнальные пути, связанные с этими подтипами, на активацию белков  $G_q$  и  $G_{i/o}$ . Традиционно облегчение нейросекреции АХ, опосредуемое через активацию «нечетных» мХР, связывали с активацией фосфолипазы С, ведущей к синтезу инозитол-4,5-трифосфата (ИФ3) и диацилглицерина (ДАГ) [53]. ИФ3 повышает интенсивность секреции путем освобождения  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, а ДАГ может прямо влиять на белки аппарата экзоцитоза. Регуляция активности протеинкиназы А за счет изменения уровня сАМР при активации белков  $G_{i/o}$  приводит к модуляции работы  $Ca^{2+}$ -каналов, белков аппарата экзоцитоза, а также контролирует процесс загрузки АХ в везикулы [54–57]. Однако недавние исследования показали, что в НМС мышцы подтипы M1 и M2 мХР могут использовать одни и те же мишени, следующие после активации G-белков [58]. Таким образом, между M1 и M2 мХР существуют реципрокные отношения, которые, как выяснилось, реализуются через белок, заякоривающий протеинкиназу А. Некоторые эффекты, связанные с активацией M2 мХР, наблюдаются лишь при активном рецепторе M1 (например, уменьшение каталитических субъединиц протеинкиназы А и увеличение регуляторных), в то время как некоторые изменения могут быть вызваны дополнительной активацией рецептора M1 (например, повышение уровня регуляторного белка RIIβ и его высвобождение в цитозоль). Более того, мХР могут разделять общие сигнальные пути с рецепторами к другим медиаторам. Так, в НМС крыс пресинаптические аденозиновые A2 и мускариновые M1-рецепторы облегчают нейросекрецию, и у этих рецепторов есть общий внутриклеточный сигнальный путь [59, 60]. Конкуренция между рецепторами может происходить путем конвергенции сигнала к общему звену через активацию протеинкиназы А и вход  $Ca^{2+}$  через  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа. Позднее было показано, что эндогенный аденозин,

высвобождаемый во время ритмической активности нерва, участвует в тонкой регуляции пресинаптической активности M1 и M2 мХР [61]. Превалирование облегчения нейросекреции, связанного с M1 мХР, при ритмической стимуляции нерва происходит благодаря аккумуляции в области синапса эндогенного аденозина, который действует на рецепторы A1 и не дает проявиться в полной мере эффектам, связанным с активацией M2 мХР. Похожий феномен – отсутствие эффекта активации M2 мХР на спонтанную секрецию АХ в синапсах лягушки на фоне действия аденозина наблюдался в синапсах лягушки [62].

В НМС ящерицы активация мХР приводила к двухфазной модуляции нейросекреции: кратковременная (<12 мин) активация M3-рецепторов мускарином снижала квантовый выброс АХ, а более длительная активация M1-рецепторов, наоборот, повышала, причем обе эти стадии зависели от уровня оксида азота в области синаптического контакта [63]. Выраженность эффектов, связанных со стимуляцией M1-рецепторов, определялась уровнем сАМР и активностью протеинкиназы А. Снижение квантового состава ПКП при активации M3-рецепторов, локализованных на мышечной клетке, было опосредовано увеличением синтеза эндоканнабиноидов, вероятно, 2-AG [6]. Попадая в синаптическую щель, эндоканнабиноиды связываются с рецепторами типа CB1 на пресинаптических нервных окончаниях, что приводит к уменьшению входа  $Ca^{2+}$  и снижению количества секретиремого АХ. При этом для реализации как минимум одного звена в этой регуляторной цепочке требуется продукция оксида азота (либо в мышцах, либо в шванновских клетках).

Интересно отметить, что в исследовании, выполненном на нервно-мышечном препарате лягушки [64], активация M3 мХР также приводила к снижению квантового состава ПКП, однако это угнетение секреции было связано исключительно с активацией NO-синтазы и увеличением продукции оксида азота и не задействовало выработку эндоканнабиноидов (что, однако, не исключает наличия и определенной функциональной роли каннабиноидных рецепторов типа CB1 в моторных синапсах лягушки). Активность NO-синтазы может усиливаться из-за роста концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  при активации  $G_q$ -белка, сопряженного с M3-подтипом мХР. Интересно отметить, что в этих экспериментах ингибирование фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) вортманнином препятствовало восстановлению исходного уровня секреции после удаления мускарина из раствора. Таким образом, аппликация мускарина приводила к нарушению баланса между синтезом

мембранных фосфолипидов и их распадом, что может, по-видимому, влиять на свойства ряда сигнальных молекул, связанных с мембранами и участвующих в регуляции экзоцитоза.

Другой механизм мускариновой регуляции секреции АХ в НМС связан с активностью  $K^+$ -каналов, управляемых G-белком (GIRK-каналов). Активация GIRK-каналов  $G_i$ -белками обычно приводит к гиперполяризации клетки и снижению ее возбудимости. Одним из метаботропных рецепторов, сопряженных с  $G_i$ -белками, является мХР подтипа М2. Использование флуоресцентной метки FluxOR™ позволило визуализировать открывание  $K^+$ -каналов при активации М2 мХР в скелетной мышце лягушки [65]. Эти опыты напрямую показали, что в моторных синапсах лягушки GIRK-каналы функционально активны и сопряжены с М2 мХР. Анализ ПКП и миниатюрных ПКП, зарегистрированных в присутствии активатора (ML-297) и блокатора (тертиапин-Q) GIRK-каналов, позволил сделать вывод о двойственном «поведении» этих  $K^+$ -каналов в НМС лягушки. В зависимости от уровня внеклеточного кальция, М2 мХР могут как угнетать, так и увеличивать уровень вызванной секреции АХ [11]. Можно предположить, что внеклеточный  $Ca^{2+}$  может служить переключателем между стимулирующей и ингибирующей функциями М2 мХР, т.е. эти рецепторы могут как активировать, так и ингибировать GIRK-каналы, дифференцированно модулируя процесс вызванного освобождения нейромедиатора. Следующим за GIRK-каналом звеном в этой сигнальной схеме является  $Ca^{2+}$ -канал L-типа – предполагается, что подавление (за счет гиперполяризации) несинхронной, спонтанной активности этих каналов в периоды покоя аксона может обеспечить их успешное срабатывание в ответ на потенциал действия.

Еще один сигнальный путь, связанный с М2-подтипом мХР в моторных синапсах холоднокровных и теплокровных животных, связан с возможностью тонического блока аппарата экзоцитоза при активации этих рецепторов и его устранения при деполяризации двигательного нервного окончания [66]. Предполагается, что в покое М2 мХР обладают повышенным сродством к АХ и при активации переводят секреторный аппарат в состояние тонического блока. При деполяризации пресинаптической мембраны аффинность М2 мХР к АХ снижается, молекулы нейромедиатора диссоциируют и аппарат экзоцитоза теперь может взаимодействовать с  $Ca^{2+}$ , что в конечном итоге приводит к выделению АХ. Зависимость константы диссоциации от мембранного потенциала для М2-подтипа мХР позже прямо показали на ооцитах в экспериментах с регистра-

цией  $K^+$ -токов через GIRK-каналы и при оценке степени связывания и диссоциации с рецепторами меченого АХ [67]. С помощью метода высвобождения связанного карбахолина показано, что в случае быстрой (в течение нескольких мс) активации холиномиметика в области моторного синапса у мышей дикого типа блокада М2 мХР приводит к существенному дозозависимому снижению квантового выброса АХ, в то время как у мутантов без рецепторов этого подтипа карбахолин не влиял на амплитуду ПКП, что можно трактовать как вовлеченность М2 мХР в самую раннюю фазу секреции, в пределах нескольких мс после деполяризации нервного окончания [68].

В шванновских клетках крысы рецепторы М2 в дополнение к каноническому пути, связанному с  $G_i$ -белком, активируют и неканонические пути, включая PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь, что может модулировать процессы пролиферации и миграции этих глиальных клеток [50].

#### **СРАВНЕНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, СВЯЗАННЫХ С АКТИВАЦИЕЙ мХР В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И МОТОРНЫХ СИНАПСАХ**

В рамках данного обзора было интересно сопоставить некоторые сигнальные пути, сопряженные с мХР, в моторных и центральных синапсах.

В ЦНС мХР расположены в различных областях головного мозга, которые иннервируются холинергическими нейронами как на постсинаптических, так и на пресинаптических мембранах, а также в глиальных клетках. Считается, что мХР вовлечены в такие процессы, как обучение, концентрация внимания, регуляция циклов сна и бодрствования, моторный контроль и некоторые другие; с их активацией связаны такие эффекты, как постсинаптическое возбуждение, постсинаптическое торможение и пресинаптическое аутоингибирование [69, 70].

Одним из механизмов, ответственным за постсинаптическое возбуждение, является ингибирование потенциалзависимых  $K^+$ -каналов (М-каналов), сопряженных с подтипами М1/М3/М5 мХР, в результате активации фосфолипазы С. К М-каналам относятся представители подсемейства  $Kv7$  – в основном  $Kv7.2$  и  $Kv7.3$  [71, 72]. Для стабилизации этих каналов в открытом состоянии необходима определенная плотность фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) в клеточной мембране [73, 74]. Быстрый гидролиз PIP2 фосфолипазой С приводит к закрытию  $K^+$ -канала, что вызывает деполяризацию и повышение возбудимости клетки. Впервые этот механизм был исследован в симпатических нейронах, но он характерен и для центральных нейронов (например, пирамидных нейронов гиппокампа, корковых

пирамидных нейронов). Обычно М-каналы сосредоточены в начальном сегменте аксона, где контролируют порог потенциала действия. Дополнительным механизмом возбуждения, связанным с активацией мХР нечетных подтипов и истощением мембранных липидов, является ингибирование некоторых других калиевых каналов, например,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$ -каналов или  $\text{K}^+$ -каналов утечки [75–78].

Известно, что М-каналы (Kv7.2, Kv7.3 и Kv7.4) экспрессируются и в поперечно-полосатых мышцах [79, 80]; им отводят роль регулятора процесса дифференциации скелетных мышц и поддержания мышечного тонуса [81–83]. Учитывая наличие нечетных подтипов мХР на сарколемме, гипотеза о возможной их колокализации с Kv7-каналами и модуляции калиевой проводимости представляется весьма перспективной и могла бы объяснить некоторые эффекты мускариновых агентов на «мышечном» уровне.

Постсинаптическое торможение возникает в ЦНС в результате активации калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK-каналов), сопряженных с М2-подтипом мХР. Впервые этот механизм был обнаружен в симпатических и парасимпатических нейронах [84], а позднее сходные М2-опосредованные эффекты АХ обнаружили в некоторых центральных нейронах [70, 85–87]. Медленный тормозной постсинаптический потенциал представляет собой отсроченную гиперполяризацию, начинающуюся примерно через 50 мс после «никотинового» ПКП. Эта гиперполяризация имеет близкое сходство с ответом миокарда на стимуляцию блуждающего нерва и также возникает в результате активации  $G_i$ -белка  $\text{K}^+$ -канала внутреннего выпрямления (в основном Kir3.1 и Kir3.2) после активации М2 мХР. Сопряжение М2 мХР с GIRK-каналами показано и для НМС [65]. В моторных синапсах GIRK-каналы локализованы на пресинаптической мембране и, как оказалось, могут не только снижать возбудимость клетки, но при некоторых условиях облегчать секрецию АХ за счет подавления «кальциевого шума» в периоды покоя. В моторных синапсах позвоночных этот сигнальный путь участвует в ауторегуляции нейросекреции.

Что касается ауторегуляции в ЦНС, то здесь пресинаптическое торможение (аутоингибирование) связывают, как правило, с прямой инактивацией потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, сопряженных с рецепторами М2/М4. В симпатических нейронах эти два подтипа мХР и родственные им белки  $G_i$  и  $G_o$  и эффекторные каналы, по-видимому, отделены друг от друга в отдельные функциональные микродомены или сигналосомы [88], возможно, с помощью вспомогательных белков [89].

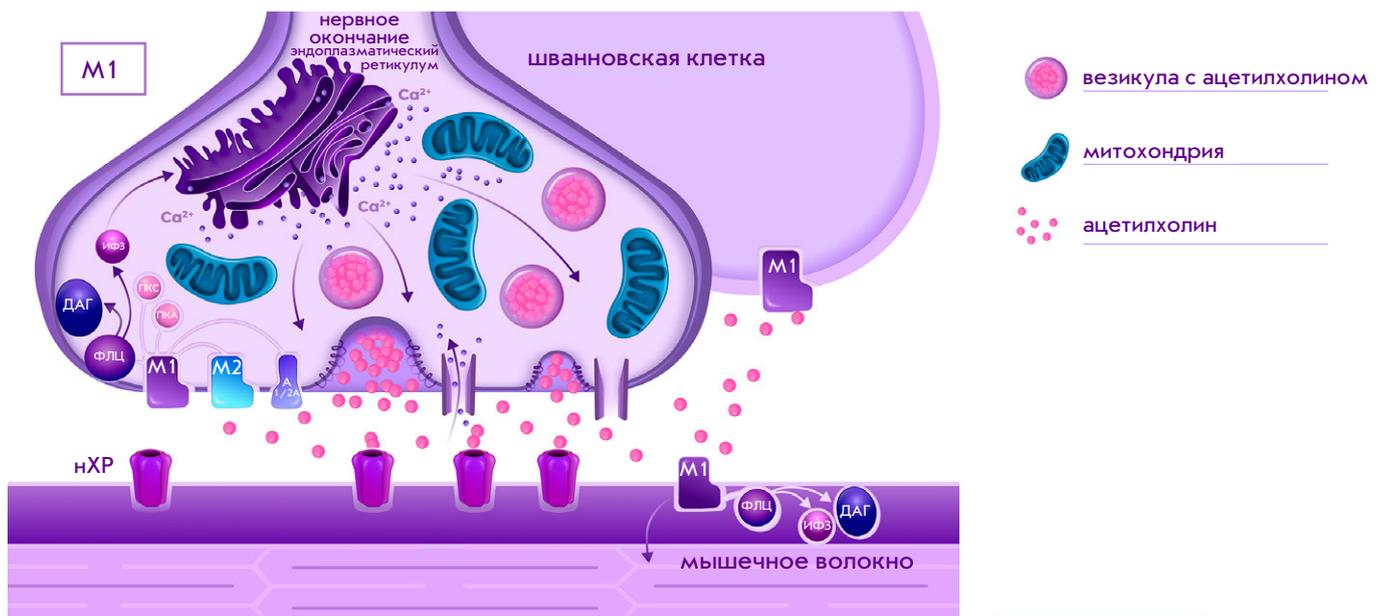
С каждым годом находят новые механизмы, ответственные за передачу сигнала с помощью метаболитных рецепторов, а уже известные усложняются благодаря идентификации дополнительных изоформ молекул, участвующих в передаче сигнала, распознаванию новых точек пересечения сигнальных путей и выявлению специфических для разных типов клеток различий в передаче сигналов. Традиционно считается, что нечетные подтипы рецепторов (М1, М3 и М5) активируют фосфолипазу С через нечувствительные к коклюшному токсину G-белки семейства  $G_q$ , а рецепторы подтипов М2 и М4 регулируют активность аденилатциклазы (с помощью чувствительных к коклюшному токсину G-белков семейства  $G_i$ ) без стимуляции фосфолипазы С. Однако эта специфичность не является абсолютной, и «четные» мХР также могут активировать  $\alpha$ -субъединицы  $G_s$  и  $G_{q/11}$  G-белков, запуская таким образом многочисленные сигнальные пути в зависимости от природы и концентраций агониста [90–92].

#### **НЕВРНО-МЫШЕЧНЫЕ ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МУСКАРИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

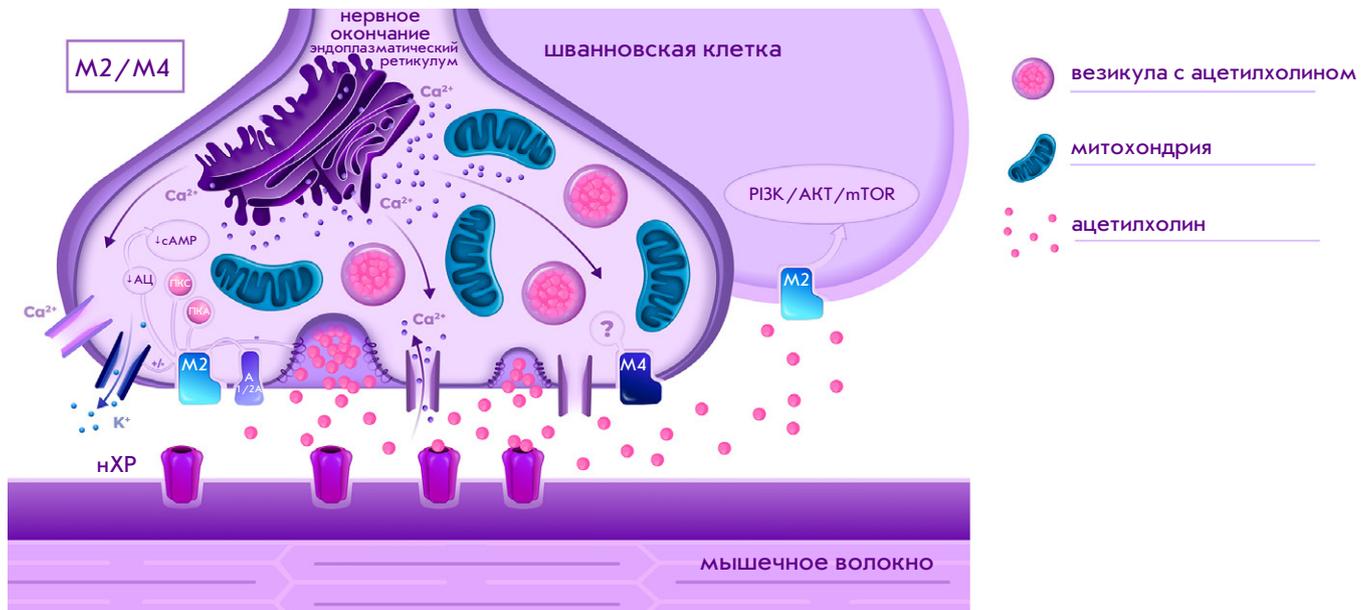
Дисбаланс холинергической системы является основной причиной симптомов многих неврологических заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона, шизофрению, депрессию и биполярное расстройство [16, 53]. Однако данных о прямой связи каких-либо заболеваний с дефектами мускариновой регуляции скелетных мышц и, в частности, нервно-мышечной передачи на данный момент не так уж и много.

Нарушение мускариновой адаптации может быть одним из патогенетических факторов бокового амиотрофического склероза. Известно, что перисинаптические шванновские клетки участвуют в поддержании стабильности и нормального функционирования моторных синапсов, причем мХР играют важную роль в реализации этих процессов. Одна из функций шванновских клеток состоит в быстром удалении остатков аксонов после повреждений периферических нервных волокон [93]. Повышение фагоцитарной активности шванновских клеток связано с экспрессией галектина-3, а уровень активации мХР является фактором, определяющим переключение шванновской клетки с поддерживающего режима на репарационный [94]. У мышей, моделирующих боковой амиотрофический склероз (линия SOD1), наблюдается повышенная активация мХР в шванновских клетках во время предстартовой стадии заболевания [95] и неспособность активировать галектин-3 при повреждениях нервов [96, 97].

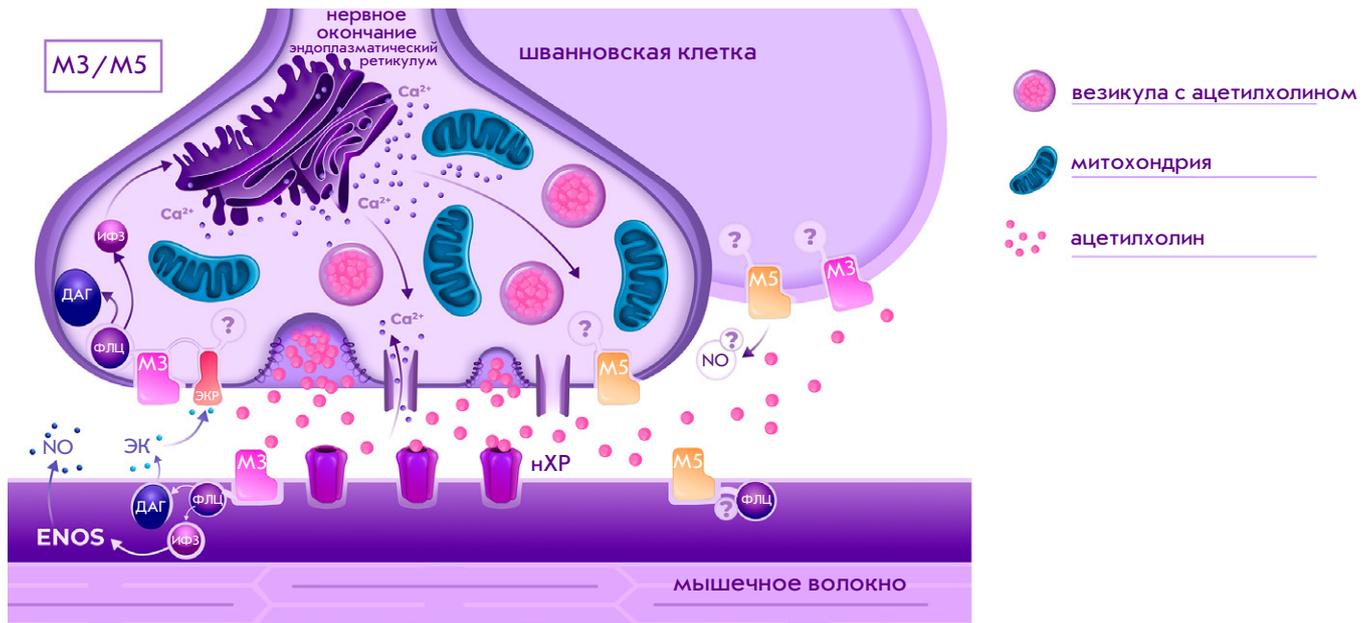
У пациентов с синдромом хронической усталости (миалгическим энцефаломиелитом) и миасте-



**Рис. 1.** Схематическое изображение локализации мускариновых холинорецепторов подтипа М1 и сопряженных с ним сигнальных путей в нервно-мышечном синапсе позвоночных [7, 8, 29, 48, 52, 58]; нХР – никотиновый холинорецептор, ФЛЦ – фосфолипаза С, ДАГ – диацилглицерин, ИФ3 – инозитолтрифосфат, ПКС – протеинкиназа С, ПКА – протеинкиназа А, А1/2А – аденозиновый рецептор



**Рис. 2.** Схематическое изображение локализации мускариновых холинорецепторов (мХР) подтипов М2 и М4 и сопряженных с ними сигнальных путей в нервно-мышечном синапсе позвоночных [7, 29, 50, 58, 65, 66]; нХР – никотиновый холинорецептор, АЦ – аденилатциклаза, сАМР – циклический аденозинмонофосфат, ПКС – протеинкиназа С, ПКА – протеинкиназа А, А1/2А – аденозиновый рецептор, PI3K/AKT/mTOR – сигнальный путь, центральными компонентами которого являются фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR



**Рис. 3.** Схематическое изображение локализации мускариновых холинорецепторов (мХР) подтипов М3 и М5 и сопряженных с ними сигнальных путей в нервно-мышечном синапсе позвоночных [6, 7, 12, 29, 63, 64]; нХР – никотиновый холинорецептор, ФЛЦ – фосфолипаза С, ДАГ – диацилглицерин, ИФЗ – инозитолтрифосфат, NO – оксид азота, ENOS – эндотелиальная форма NO-синтазы, ЭК – эндоканнабиноид (предположительно, 2-AG), ЭКР – эндоканнабиноидный рецептор

**Таблица 1.** Локализация и функции мХР в скелетных мышцах позвоночных животных

Подтип	Локализация	Эффекты, связанные с активацией	Предполагаемые сигнальные пути
М1	Нервное окончание [7, 11, 29]; сарколемма [8]; шванновская клетка [29]	Увеличение квантового состава ПКП [10, 11, 29, 31, 63]; регуляция неквантовой секреции АХ и мембранного потенциала мышечного волокна [8, 13, 48]; дифференцировка «сильных» и «слабых» синапсов на ранних стадиях синаптогенеза [51, 52]	Активация фосфолипазы С, увеличение $[Ca^{2+}]_i$ , регулирование активности протеинкиназ А и С [52, 58, 63]
М2	Нервное окончание, шванновская клетка [7, 29, 30, 49, 50]	$Ca^{2+}$ -зависимая регуляция нейросекреции, квантового состава ПКП и временного хода секреции [11, 29, 34, 43, 44, 65, 66]; регуляция процессов пролиферации и дифференциации шванновских клеток [30, 49, 50]; контроль развития двигательных нервных окончаний в процессе онтогенеза [7], дифференцировка «сильных» и «слабых» синапсов на ранних стадиях синаптогенеза [51, 52]	Регулирование уровня сАМР и активности протеинкиназ А и С [52, 58]; тонический блок аппарата экзоцитоза [66]; $Ca^{2+}$ -зависимая регуляция $K^+$ -канала (GIRK) и $Ca^{2+}$ -канала L-типа [65]; PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь [50]
М3	Нервное окончание [29]; сарколемма [63]; шванновская клетка [29]	$Ca^{2+}$ -зависимая регуляция квантового состава ПКП [6, 11, 63, 64]; контроль развития двигательных нервных окончаний в процессе онтогенеза [7]	Активация фосфолипазы С, увеличение продукции эндоканнабиноидов и оксида азота [6, 63, 64]
М4	Нервное окончание [7, 29]; шванновская клетка [29]	Регуляция квантового состава ПКП [6]; дифференцировка «сильных» и «слабых» синапсов на ранних стадиях синаптогенеза [51, 52]	Нет данных
М5	Сарколемма [7]; нервное окончание? шванновская клетка?	Контроль роста мышц и синаптических контактов в процессе онтогенеза [7], регуляция сократительной способности мышечных волокон [12]; увеличение квантового состава ПКП [12]	Нет данных

ническим синдромом Ламберта–Итона наблюдается выработка аутоантител к некоторым подтипам мХР (М1, М3, М4), что, вероятно, может усугублять выраженность некоторых симптомов этих заболеваний, проявляющихся как нарушения двигательной активности [98, 99].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре предпринята попытка обобщить известные на сегодняшний день факты и гипотезы о функциях мускариновых рецепторов в скелетных мышцах холонокровных и теплокровных животных. Основные сведения и предположения о локализации, последствиях фармакологических и генетических воздействий и связанных с мХР сигнальных каскадах в НМС и скелетных мышцах позвоночных представлены в *табл. 1* и на *рис. 1–3*.

Сегодня не вызывает сомнений наличие в скелетных мышцах позвоночных всех пяти (М1–М5) известных на данный момент подтипов мХР. Сигнальные пути, связанные с активацией различных подтипов мХР в скелетных мышцах позвоночных, многообразны, а эффекты от активации этих рецепторов отличаются по продолжительности (от нескольких мс до десятков минут) и, по-видимому, предполагают возможность «переключения» с одного сигнального пути на другой в зависимости от факторов внутренней либо внешней природы. Часть этих внутриклеточных механизмов так или иначе связана с изменением уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  (путем регуляции его высвобождения из внутриклеточных депо либо модификацией работы  $Ca^{2+}$ -каналов) и его влиянием на процесс секреции АХ. Другие возможные сигнальные пути предполагают непосредственное воздействие на аппарат экзоцитоза, например, через регуляцию активности протеинкиназы А, фосфорилирование белка SNAP-25 и т.д.

Функции мХР в скелетной мышце не ограничиваются ауторегуляцией секреции АХ. Рецепторы

М1- и М2-подтипов могут участвовать в регуляции кинетики секреции АХ. мХР нечетных подтипов могут располагаться на сарколемме и регулировать сократительную активность мышечных волокон либо участвовать в поддержании мембранного потенциала покоя.

Интересно отметить, что мХР сами служат мишенью для различных эндогенных факторов, например, свободных радикалов [100, 101], а также являются потенциалчувствительными, причем в диапазоне физиологических изменений потенциала клеток [102–104]. Поэтому можно предположить возможность динамической регуляции свойств этих рецепторов при разных режимах работы синапса, например, снижение вероятности активации в период генерации потенциала действия или при функционировании НМС в высокочастотном режиме.

Лиганды мХР, в том числе и аллостерические модуляторы, активно используются при лечении разного рода патологий, и в настоящее время активно ведется направленный поиск новых, высокоселективных мускариновых агентов в качестве потенциальных терапевтических средств [1, 2, 16]. Присутствие всех известных на данный момент подтипов мХР в скелетных мышцах и многообразие связанных с их активацией сигнальных каскадов следует учитывать при использовании мускариновых агентов в качестве лекарственных препаратов. ●

## Источники финансирования

*Работа выполнена в рамках государственного задания Казанского института биохимии и биофизики – обособленного структурного подразделения Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».*

*Авторы выражают благодарность А.Р. Юнусовой за техническую помощь при выполнении иллюстраций.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eglen R.M. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 208. P. 3–28.
- Leach K., Simms J., Sexton P.M., Christopoulos A. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 208. P. 29–48.
- Matta J.A., Gu S., Davini W.B., Bredt D.S. // *Science.* 2021. V. 373. № 6556. P. eabg6539.
- Hubbard J.I., Wilson D.F. // *Experientia.* 1970. V. 26. № 11. P. 1234–1235.
- Adler M., Albuquerque E.X. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976. V. 196. № 2. P. 360–372.
- Newman Z., Malik P., Wu T.-Y., Ochoa C., Watsa N., Lindgren C. // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 25. № 6. P. 1619–1630.
- Wright M.C., Potluri S., Wang X., Dentcheva E., Gautam D., Tessler A., Wess J., Rich M.M., Son Y.-J. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 47. P. 14942–14955.
- Malomouzh A.I., Arkhipova S.S., Nikolsky E.E., Vyskočil F. // *Physiol. Res.* 2011. V. 60. № 1. P. 185–188.
- Slutsky I., Rashkovan G., Parnas H., Parnas I. // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2002. V. 22. № 9. P. 3426–3433.
- Kovyazina I.V., Tsentssevitsky A.N., Nikolsky E.E. // *Dokl. Biol. Sci.* 2015. V. 460. P. 5–7.
- Tsentssevitsky A.N., Kovyazina I.V., Nurullin L.F., Nikolsky E.E. // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 649. P. 62–69.
- Kovyazina I.V., Khamidullina A.A., Fedorov N.S., Malomouzh A.I. // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2022. V. 108. № 1. P. 98–108.

13. Urazaev A., Naumenko N., Malomough A., Nikolsky E., Vyskocil F. // *Neurosci. Res.* 2000. V. 37. № 4. P. 255–263.
14. Birdsall N.J., Curtis C.A., Eveleigh P., Hulme E.C., Pedder E.K., Poyner D., Wheatley M. // *Pharmacology.* 1988. V. 37. Suppl 1. P. 22–31.
15. Servent D., Blanchet G., Mourier G., Marquer C., Marcon E., Fruchart-Gaillard C. // *Toxicol. Off. J. Int. Soc. Toxinology.* 2011. V. 58. № 6–7. P. 455–463.
16. van der Westhuizen E.T., Choy K.H.C., Valant C., McKenzie-Nickson S., Bradley S.J., Tobin A.B., Sexton P.M., Christopoulos A. // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 11. P. 606656.
17. Bridges T.M., Kennedy J.P., Hopkins C.R., Conn P.J., Lindsley C.W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. № 19. P. 5617–5622.
18. Korczynska M., Clark M.J., Valant C., Xu J., Moo E.V., Albold S., Weiss D.R., Torosyan H., Huang W., Kruse A.C., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. V. 115. № 10. P. E2419–E2428.
19. Zhu L., Rossi M., Cohen A., Pham J., Zheng H., Dattaroy D., Mukaibo T., Melvin J.E., Langel J.L., Hattar S., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 37. P. 18684–18690.
20. Tseng J., Erbe C.B., Kwitek A.E., Jacob H.J., Popper P., Wackym P.A. // *Hear. Res.* 2002. V. 174. № 1–2. P. 86–92.
21. Wess J. // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 208. P. 95–117.
22. Tanahashi Y., Komori S., Matsuyama H., Kitazawa T., Unno T. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 2. P. 926.
23. Svoboda J., Popelikova A., Stuchlik A. // *Front. Psychiatry.* 2017. V. 8. P. 215.
24. Grinnell A.D., Gundersen C.B., Meriney S.D., Young S.H. // *J. Physiol.* 1989. V. 419. P. 225–251.
25. Vyskocil F., Malomouzh A.I., Nikolsky E.E. // *Physiol. Res.* 2009. V. 58. № 6. P. 763–784.
26. Loreti S., Vilaró M.T., Visentin S., Rees H., Levey A.I., Tata A.M. // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 84. № 1. P. 97–105.
27. Piovesana R., Faroni A., Tata A.M., Reid A.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 18. P. 6666.
28. Santafé M.M., Salon I., Garcia N., Lanuza M.A., Uchitel O.D., Tomàs J. // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. № 1. P. 119–127.
29. Garcia N., Santafé M.M., Salon I., Lanuza M.A., Tomàs J. // *Histol. Histopathol.* 2005. V. 20. № 3. P. 733–743.
30. Ko C.-P., Robitaille R. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. V. 7. № 10. P. a020503.
31. Re L. // *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam. Organo Asoc. Latinoam. Cienc. Fisiol. Asoc. Latinoam. Farmacol.* 1999. V. 49. № 4. P. 215–223.
32. Wessler I., Halank M., Rasbach J., Kilbinger H. // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1986. V. 334. № 4. P. 365–372.
33. Vizi E.S., Somogyi G.T. // *Br. J. Pharmacol.* 1989. V. 97. № 1. P. 65–70.
34. Slutsky I., Parnas H., Parnas I. // *J. Physiol.* 1999. V. 514 (Pt 3). P. 769–782.
35. Minic J., Molgó J., Karlsson E., Krejci E. // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. № 3. P. 439–448.
36. Santafé M.M., Lanuza M.A., Garcia N., Tomàs M., Tomàs J. // *Neuroscience.* 2007. V. 148. № 2. P. 432–440.
37. Arenson M.S. // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1991. V. 343. № 2. P. 128–133.
38. Samigullin D.V., Khaziev E.F., Kovyazina I.V., Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E. // *Genes Cells.* 2014. V. 9. № 3. P. 242–247.
39. Nikolsky E.E., Vyskocil F., Bukharaeva E.A., Samigullin D., Magazanik L.G. // *J. Physiol.* 2004. V. 560 (Pt 1). P. 77–88.
40. Bukharaeva E.A., Skorinkin A.I., Samigullin D.V., Petrov A.M. // *Biomedicines.* 2022. V. 10. № 8. P. 1771.
41. Katz B., Miledi R. // *J. Physiol.* 1965. V. 181. № 3. P. 656–670.
42. Kovyazina I.V., Tsentsevitsky A.N., Nikolsky E.E., Bukharaeva E.A. // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. № 9. P. 1480–1489.
43. Slutsky I., Silman I., Parnas I., Parnas H. // *J. Physiol.* 2001. V. 536 (Pt 3). P. 717–725.
44. Slutsky I., Wess J., Gomez J., Dudel J., Parnas I., Parnas H. // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 89. № 4. P. 1954–1967.
45. Dudel J. // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 26. № 8. P. 2160–2168.
46. Berizzi A.E., Gentry P.R., Rueda P., Den Hoedt S., Sexton P.M., Langmead C.J., Christopoulos A. // *Mol. Pharmacol.* 2016. V. 90. № 4. P. 427–436.
47. Pemberton K.E., Jones S.V. // *Pflugers Arch.* 1997. V. 433. № 4. P. 505–514.
48. Malomouzh A.I., Mukhtarov M.R., Nikolsky E.E., Vyskočil F. // *J. Neurochem.* 2007. V. 102. № 6. P. 2110–2117.
49. Bélair E.-L., Vallée J., Robitaille R. // *J. Physiol.* 2010. V. 588 (Pt 7). P. 1039–1056.
50. Botticelli E., Salazar Intriago M.S., Piovesana R., Tata A.M. // *Life Basel Switz.* 2022. V. 12. № 2. P. 211.
51. Santafé M.M., Salon I., Garcia N., Lanuza M.A., Uchitel O.D., Tomàs J. // *Neuroscience.* 2004. V. 123. № 1. P. 61–73.
52. Tomàs J., Lanuza M.A., Santafé M.M., Cilleros-Mañé V., Just-Borràs L., Balanyà-Segura M., Polishchuk A., Nadal L., Tomàs M., Garcia N. // *Mol. Neurobiol.* 2023. V. 60. № 3. P. 1580–1593.
53. Dencker D., Thomsen M., Wörtwein G., Weikop P., Cui Y., Jeon J., Wess J., Fink-Jensen A. // *ACS Chem. Neurosci.* 2012. V. 3. № 2. P. 80–89.
54. Machado J.D., Morales A., Gomez J.F., Borges R. // *Mol. Pharmacol.* 2001. V. 60. № 3. P. 514–520.
55. Catterall W.A. // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2015. V. 8. № 1. P. 12–21.
56. Gaydukov A., Bogacheva P., Tarasova E., Molchanova A., Miteva A., Pravdivceva E., Balezina O. // *Cells.* 2019. V. 8. № 7. P. 762.
57. Pallien T., Klussmann E. // *Biochem. Soc. Trans.* 2020. V. 48. № 1. P. 39–49.
58. Cilleros-Mañé V., Just-Borràs L., Tomàs M., Garcia N., Tomàs J.M., Lanuza M.A. // *FASEB J.* 2020. V. 34. № 4. P. 4934–4955.
59. Oliveira L., Correia-de-Sá P. // *Neurosignals.* 2005. V. 14. № 5. P. 262–272.
60. Oliveira L., Timóteo M.A., Correia-de-Sá P. // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. № 11. P. 1728–1736.
61. Oliveira L., Timóteo M.A., Correia-de-Sá P. // *Neurosci. Lett.* 2009. V. 459. № 3. P. 127–131.
62. Shakirzyanova A.V., Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E., Giniatullin R.A. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. № 1. P. 105–115.
63. Graves A.R., Lewin K.A., Lindgren C.A. // *J. Physiol.* 2004. V. 559 (Pt 2). P. 423–432.
64. Tsentsevitsky A.N., Zakyrjanova G.F., Petrov A.M., Kovyazina I.V. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 524. № 3. P. 589–594.
65. Tsentsevitsky A.N., Khaziev E.F., Kovyazina I.V., Petrov A.M. // *Neuropharmacology.* 2022. V. 209. P. 109021.
66. Parnas H., Slutsky I., Rashkovan G., Silman I., Wess J., Parnas I. // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 6. P. 3257–3269.
67. Ben Chaim Y., Bochnik S., Parnas I., Parnas H. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 9. P. e74354.
68. Kupchik Y.M., Barchad-Avitur O., Wess J., Ben-Chaim Y., Parnas I., Parnas H. // *J. Cell Biol.* 2011. V. 192. № 1. P. 137–151.
69. Brown D.A. // *J. Mol. Neurosci.* 2010. V. 41. № 3. P. 340–346.

70. Brown D.A. // *Neuropharmacology*. 2018. V. 136 (Pt C). P. 383–400.
71. Petrovic M.M., Nowacki J., Olivo V., Tsaneva-Atanasova K., Randall A.D., Mellor J.R. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 2. P. e30402.
72. Gigout S., Jones G.A., Wierschke S., Davies C.H., Watson J.M., Deisz R.A. // *BMC Neurosci*. 2012. V. 13. P. 42.
73. Fürst O., Mondou B., D'Avanzo N. // *Front. Physiol*. 2014. V. 4. P. 404.
74. Hille B., Dickson E., Kruse M., Falkenburger B. // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2014. V. 123. P. 219–247.
75. Vaithianathan T., Schneider E.H., Bukiya A.N., Dopico A.M. // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2023. V. 1422. P. 217–243.
76. Bista P., Meuth S.G., Kanyshkova T., Cerina M., Pawlowski M., Ehling P., Landgraf P., Borsotto M., Heurteaux C., Pape H.-C., et al. // *Pflugers Arch*. 2012. V. 463. № 1. P. 89–102.
77. Bista P., Pawlowski M., Cerina M., Ehling P., Leist M., Meuth P., Aissaoui A., Borsotto M., Heurteaux C., Decher N., et al. // *J. Physiol*. 2015. V. 593. № 1. P. 127–144.
78. Leist M., Rinné S., Datunashvili M., Aissaoui A., Pape H.-C., Decher N., Meuth S.G., Budde T. // *J. Physiol*. 2017. V. 595. № 17. P. 5875–5893.
79. Iannotti F.A., Panza E., Barrese V., Viggiano D., Soldovieri M.V., Tagliatela M. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010. V. 332. № 3. P. 811–820.
80. Iannotti F.A., Barrese V., Formisano L., Miceli F., Tagliatela M. // *Mol. Biol. Cell*. 2013. V. 24. № 3. P. 274–284.
81. Iannotti F.A., Silvestri C., Mazzarella E., Martella A., Calvigioni D., Piscitelli F., Ambrosino P., Petrosino S., Czifra G., Biró T., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. № 24. P. E2472–2481.
82. Zagorchev P., Apostolova E., Kokova V., Peychev L. // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2016. V. 389. № 4. P. 439–446.
83. Dupont C., Denman K.S., Hawash A.A., Voss A.A., Rich M.M. // *Exp. Neurol*. 2019. V. 315. P. 52–59.
84. Kuba K., Koketsu K. // *Prog. Neurobiol*. 1978. V. 11. № 2. P. 77–169.
85. McCormick D.A., Prince D.A. // *J. Physiol*. 1986. V. 375. P. 169–194.
86. Egan T.M., North R.A. // *Nature*. 1986. V. 319. № 6052. P. 405–407.
87. Sugawara S., Nakaya Y., Matsumura S., Hirose K., Saito Y., Kaneko R., Kobayashi M. // *Neuroscience*. 2022. V. 506. P. 1–13.
88. Fernández-Fernández J.M., Abogadie F.C., Milligan G., Delmas P., Brown D.A. // *Eur. J. Neurosci*. 2001. V. 14. № 2. P. 283–292.
89. Borroto-Escuela D.O., Romero-Fernandez W., García-Negredo G., Correia P.A., Garriga P., Fuxe K., Ciruela F. // *Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol*. 2011. V. 28. № 5. P. 1009–1022.
90. Ashkenazi A., Winslow J.W., Peralta E.G., Peterson G.L., Schimerlik M.I., Capon D.J., Ramachandran J. // *Science*. 1987. V. 238. № 4827. P. 672–675.
91. Santiago L., Abrol R. // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. № 21. P. 5290.
92. Michal P., El-Fakahany E.E., Dolezal V. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007. V. 320. № 2. P. 607–614.
93. Kang H., Tian L., Mikesh M., Lichtman J.W., Thompson W.J. // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2014. V. 34. № 18. P. 6323–6333.
94. Perez-Gonzalez A.P., Provost F., Rousse I., Piovesana R., Benzina O., Darabid H., Lamoureux B., Wang Y.S., Arbour D., Robitaille R. // *Glia*. 2022. V. 70. № 9. P. 1605–1629.
95. Arbour D., Tremblay E., Martineau É., Julien J.-P., Robitaille R. // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2015. V. 35. № 2. P. 688–706.
96. Martineau É., Di Polo A., Vande Velde C., Robitaille R. // *eLife*. 2018. V. 7. P. e41973.
97. Martineau É., Arbour D., Vallée J., Robitaille R. // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2020. V. 40. № 40. P. 7759–7777.
98. Loebel M., Grabowski P., Heidecke H., Bauer S., Hanitsch L.G., Wittke K., Meisel C., Reinke P., Volk H.-D., Fluge Ø, et al. // *Brain. Behav. Immun*. 2016. V. 52. P. 32–39.
99. Suzuki S. // *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo*. 2010. V. 62. № 4. P. 419–426.
100. Moyano P., de Frias M., Lobo M., Anadon M.J., Sola E., Pelayo A., Díaz M.J., Frejo M.T., Del Pino J. // *Toxicology*. 2018. V. 394. P. 54–62.
101. de Jongh R., Haenen G.R.M.M., van Koeveeringe G.A., Dambros M., De Mey J.G.R., van Kerrebroeck P.E.V. // *Neurorol. Urodyn*. 2007. V. 26. № 2. P. 302–308.
102. Rinne A., Mobarec J.C., Mahaut-Smith M., Kolb P., Bünemann M. // *Sci. Signal*. 2015. V. 8. № 401. P. ra110.
103. Ben-Chaim Y., Broide C., Parnas H. // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 10. P. e0224367.
104. David D., Bentulila Z., Tauber M., Ben-Chaim Y. // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 22. P. 13988.