

Molekulární mechanismus regulace signalizace kanabinoidního receptoru 1 proteinem SGIP1

Abstrakt

Src homology 3-domain growth factor receptor-bound 2-like endophilin interacting protein 1 (SGIP1) byl identifikován jako interakční partner kanabinoidního receptoru 1 (CB1R). Jejich protein-proteinová interakce byla potvrzena koimunoprecipitací. SGIP1 brání internalizaci aktivovaného CB1R a moduluje jeho signalizaci v buňkách HEK293. Pomocí elektrofyziologické metody terčíkového zámku jsme prokázali, že SGIP1 ovlivňuje signalizaci CB1R v autaptických hipokampálních neuronech.

Sadou behaviorálních testů jsme zkoumali důsledky delecí SGIP1 na chování regulované endokanabinoidním systémem u myši s konstitutivní delecí SGIP1 (SGIP1^{-/-}) a myši WT. U myši SGIP1^{-/-} nebylo změněno zkoumání prostředí, pracovní paměť a senzomotorické učení. Myši SGIP1^{-/-} byly méně úzkostlivé a depresivní. U samic SGIP1^{-/-} byla zrychlena extinkce averzivní vzpomínky. Projevy kanabinoidní tetrády byly delecí SGIP1 taktéž ovlivněny. Samci SGIP1^{-/-} vykazovali abnormální příznaky závislosti na THC. Delece SGIP1 také snížila akutní nocicepci a myši SGIP1^{-/-} byly citlivější na antinocicepční účinky agonistů CB1R a morfinu.

Interakce CB1R-SGIP1 vede k významné modifikaci signalizace CB1R. Pozorování *in vivo* dále naznačují, že SGIP1 ovlivňuje projevy chování souvisejícího s CB1R.

Klíčová slova

Autaptické hipokampální neurony, bolest, elektrofyziologie (metoda terčíkového zámku), endokanabinoidní systém, kanabinoidní receptor 1, receptor spojený s G proteinem, SGIP1, tolerance, úzkost