

Abstrakt

Kanabinoidní receptor 1 (CB1R), hlavní mediátor endokanabinoidní signalizace v mozku, patří do rozsáhlé skupiny receptorů spřažených s G-proteiny. CB1R se vyskytuje v neuronech, především presynapticky, kde moduluje synaptickou plasticitu. Detailní pochopení molekulárního mechanismu synaptické neurotransmise je klíčové pro odhalení příčin mozkových dysfunkcí a k vývoji nových terapeutických přístupů. Molekulární interakce CB1R jsou zkoumány především v souvislosti s poruchami příjmu potravy (obezita, anorexie), drogovou závislostí, vnímáním bolesti, nespavostí a některými psychickými onemocněními.

Tato práce odhaluje nového interakčního partnera CB1R, kterým je protein Src homology 3-domain growth factor receptor-bound 2-like (endophilin) interacting protein 1 (SGIP1). Jedná se o intracelulární protein lokalizovaný, stejně jako CB1R, převážně v axonálních zakončeních, kde je zapojen do procesu klathrinové endocytózy. U myši je jeho zvýšená exprese spojována s disregulací energetické rovnováhy a vývojem obezity.

Výsledky práce prokazují vliv přítomnosti SGIP1 na signalizaci CB1R prostřednictvím ERK1/2, zatímco G-proteinová signalizace zůstává nezměněna. SGIP1 brání internalizaci CB1R z buněčného povrchu a prodlužuje jeho interakci s β -arrestinem2.

Zároveň se nám podařilo prokázat *in vivo* heterodimerizaci mezi hlavními sestřihovými variantami metabotropního glutamátového receptoru 1 (mGluR1a a mGluR1b), který propojuje kanabinoidní a glutamatergní signalizaci díky aktivaci produkce endokanabinoidů. Naše výsledky ukazují, že heterodimerizace mGluR1 má zásadní vliv na distribuci mGluR1b v neuronech, který je transportován do synaptických zakončení pouze ve formě heterodimeru s mGluR1a.

Farmakologický potenciál endokanabinoidního systému je nesporný, avšak mnohé aspekty a principy fungování endokanabinoidní signalizace jsou stále objevovány. Naše výsledky jsou součástí poznatků ve velmi komplexní mozaice, jakou endokanabinoidní signalizace bezesporu je.