

SPATIAL AND TEMPORAL ROLE OF MUSCARINIC SIGNALLING ON CHICK DEVELOPING PATTERN

Ombretta Paladino, Arianna Moranda*, Carla Falugi***

** Department of Civil, Chemical and Environmental Engineering (DICCA); ** Dept of Earth, Environmental and Life Sciences (DISTAV); University of Genoa, Italy. (**retired)*

The localization of molecules related neurotransmitter systems in non-neuromuscular and pre-nervous tissues and cells has been studied since the half of the last century by prof Buznikov and his co-workers (Rakic et al., 1980; Buznikov & Shmukler, 1981; Drews, 1975). With the words of prof, Buznikov (1980): “This use of neurotransmitters for intercellular signaling could be a link in the evolutionary progression from the use of these substances as intracellular regulators to their participation in cell-cell interactions occurring during synaptic transmission”.

Soon, the awareness that the mode of action of the new generation of pesticides (OP and CB), adopted widely after the ban of DDT and PCBs was based on their ability of inhibiting cholinesterases (Sultatos 1994) opened the way to studies about the possible embryotoxicity of these substances in vertebrates (Misawa et al., 1981), and invertebrates (Buznikov et al., 1979; 2001; 2007) and is now the matter of regulation by several governments (e.g. Pesticide regulation of the EU Regulation (EU) n. 1107/2005 and 2009). Awareness is growing that, among several neurotoxic effects, these compounds may exert a teratogen effect in developing embryos of vertebrate and invertebrate organisms. Recent experiments of AChE knockout demonstrated that the morphogenetic inhibition was milder than expected, casting doubt upon the relevance of AChE functions in vivo (Johnson et al., 2008). Thus, the attention may be focused on other members of the cholinergic system, such as acetylcholine receptors. Cholinomimetic substances exert their toxic activity on organisms as they inhibit the functionality of the cholinergic system by completely or partially replacing the ACh molecule both at the level of the AChE active site (Sultatos, 1994) and at the level of acetylcholine receptors (AChRs, Nabil et al., 1988). So, the interference may be exerted during inductive message exchanges mediated by ion fluxes and intracellular ionic concentration dynamics responsible for embryo body patterning along different moments.

In this work, we focused the attention on the developmental function of ACh receptors in chick embryo differentiation and body patterning, a complex model where cell and tissue interactions play a role in positional information transfer, which is largely regulatory and follows a strictly regulated clock mechanism (Wolpert., 2016). In these events, receptors such as the M1/M3 ones, driving intracellular [Ca²⁺] modulation, play an important role, because calcium ions are involved in the regulation of cytoskeletal dynamics, including transport of regulatory proteins to the nucleus.

Moreover, [Ca²⁺] is responsible for the identification of the body main axis, by regulating the status of cadherins and consequently the Wnt cascade (Nelson & Nusse, 2004). Thus, it is likely that muscarinic receptors may play a role in development and their activation/blockade may alter the success of induction transfer among tissues. In this work we propose a method to synchronize exposure to agonist and antagonist muscarinic agents and early developmental events in chick embryos, based on mathematical modelling of exposure.

Пространственно-временная роль мускариновых сигналов в развитии куриных эмбрионов

Ombretta Paladino, Arianna Moranda*, Carla Falugi***

** Department of Civil, Chemical and Environmental Engineering (DICCA); ** Dept of Earth, Environmental and Life Sciences (DISTAV); University of Genoa, Italy. (**retired)*

Локализация связанных с молекулами нейромедиаторных систем в неврологических и преднервных тканях и клетках изучалась с половины прошлого века профессором Бузниковым и его коллегами (Ракич и др., 1980; Бузников и Шмуклер, 1981; Дрюс, 1975). По словам профессора Бузникова (1980 год): "Такое использование нейротрансмиттеров для межклеточной сигнализации может быть связующим звеном в эволюционной прогрессии от использования этих веществ в качестве внутриклеточных регуляторов до их участия в клеточных взаимодействиях, происходящих во время синаптической передачи".

Вскоре осознание того, что способ действия нового поколения пестицидов (ОП и УП), широко принятый после запрещения ДДТ и ПХД, основывался на их способности ингибировать холинэстеразы (Сультас, 1994 год) открыла путь для исследований о возможной эмбриотоксичности этих веществ у позвоночных (Мисава и др., 1981), и беспозвоночных (Бузников и др. 1979; 2001; 2007) и в настоящее время регулируется рядом правительств (например, Регламент по пестицидам Постановления ЕС (ЕС) п. 1107/2005 и 2009). Растет осознание того, что среди нескольких нейротоксичных эффектов эти соединения могут оказывать тератогенное воздействие на развитие эмбрионов позвоночных и беспозвоночных организмов. Недавние эксперименты с нокаутом AChE показали, что морфогенетическое ингибирование было мягче, чем ожидалось, что поставило под сомнение релевантность функций AChE in vivo (Johnson et al., 2008). Таким образом, внимание может быть сосредоточено на других членах холинергической системы, таких как ацетилхолиновые рецепторы. Холиномиметические вещества оказывают токсическое воздействие на организмы, поскольку они ингибируют функциональность холинергической системы путем полной или частичной замены молекулы КХ как на уровне активного сайта АХЭ (Sultatos, 1994), так и на уровне ацетилхолиновых рецепторов (АКПЧ, Набиль и др., 1988 год).

Таким образом, интерференция может быть осуществлена во время индуктивного обмена сообщениями, опосредованного ионными потоками и внутриклеточной ионной концентрацией, ответственной за формирование эмбриона по различным моментам.

В этой работе мы сосредоточили внимание на функции развития рецепторов ACh в дифференцировке эмбриона и паттерне тела, сложной модели, где взаимодействие клеток и тканей играет роль в позиционной передаче информации, который в значительной степени регламентируется и следует строго регулируемому часовому механизму (Wolpert., 2016).

В этих событиях такие рецепторы, как M1/M3, приводящие к внутриклеточной [Ca²⁺] модуляции, играют важную роль, потому что ионы кальция участвуют в регуляции цитоскелетной динамики, включая перенос регуляторных белков в ядро.

Кроме того, [Ca²⁺] отвечает за идентификацию основной оси тела, регулируя статус кадгерин и, следовательно, каскада Wnt (Nelson & Nusse, 2004). Таким образом, мускариновые рецепторы могут играть определенную роль в развитии, и их активация/блокада может изменить успех

индукционного переноса между тканями. В этой работе мы предлагаем метод синхронизации воздействия агонистических и антагонистических мускариновых агентов и раннего развития эмбрионов цыплят на основе математического моделирования воздействия.

References

- Buznikov, et al. (2001). Environ. Health Persp.. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109651>
- Buznikov, et al., (2007). Brain Research Bulletin. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.06.012>
- Buznikov, et al.(1979), Comp. Biochem. Physiol, Part C: Comp. Pharmacol., [https://doi.org/10.1016/0306-4492\(79\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0306-4492(79)90037-6).
- Buznikov, G.A., Shmukler, Y.B. (1981) Neurochem Res 6, 55–68 (1981).
<https://doi.org/10.1007/BF00963906>
- Drews, U. (1975). Progr.Histochem.Cytochem., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1094493>.
- Misawa, M., et al. (1981). Toxicol. Appl. Pharmacol., [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0041-008X(81)90021-1)
- Nabil M. S. et al. (1988) . J Biochem. Toxicol., 1988 doi.org/10.1002/jbt.2570030404
- Nelson, W. J., & Nusse, R. (2004). In Science. <https://doi.org/10.1126/science.1094291>
- Rakić, L. et al, (1980). In Synaptic Constituents in Health and Disease. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-025921-5.50148-x>
- Sultatos, L.G. (1994).. J Toxicol Environ Health, <https://doi.org/10.1080/15287399409531921>.
- Wolpert, L. (2016). In Curr. Topics in Dev. Biol. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.11.008>