



УДК 547.327+577.17+577.352.335

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИЯХ И МЕХАНИЗМАХ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

© 2025 г. М. Г. Акимов^{*,#}, Н. М. Грецкая^{*}, В. В. Безуглов^{*,**}

^{*} ФГБУН ГНЦ “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

^{**} Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”
Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

Поступила в редакцию 21.05.2025 г.

После доработки 10.06.2025 г.

Принята к публикации 12.06.2025 г.

В обзоре обобщены современные представления о неклассических каннабиноидных рецепторах, их сигнальных механизмах и роли в физиологических и патологических процессах. Эти рецепторы (GPR55, GPR18, GPR119 и др.) характеризуются тканеспецифичной экспрессией, способностью взаимодействовать с различными G-белками и лиганд-зависимой активацией сигнальных путей. GPR55 участвует в регуляции боли, ангиогенеза и онкогенеза; GPR18 модулирует воспалительные и метаболические процессы; GPR119 рассматривается как перспективная мишень для терапии сахарного диабета. Установлена способность этих рецепторов к гетеродимеризации, что усложняет их фармакологический профиль. Неклассические каннабиноидные рецепторы представляют собой многообещающие мишени для лечения социально значимых заболеваний, таких как рак, диабет и нейродегенеративные патологии. Однако их контекст-зависимая активность требует дальнейших исследований для создания селективных терапевтических агентов.

Ключевые слова: неклассические каннабиноидные рецепторы, GPR55, GPR18, GPR119, сигнальные пути, терапевтические мишени, эндоканнабиноидная система

DOI: 10.31857/S0132342325050056

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	786
2. КЛАССИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ	787
3. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ	787
4. GPR55	789
4.1. Структура и функции	789

Сокращения: AEA – анандамид; 2-AG – 2-арахидоноилглицерин; ARA-S – арахидоноилсерин; ADN – адипонектин; CBD – каннабидиол; abCBD – абнормальный каннабидиол; CB1, CB1R – каннабиноидный рецептор первого типа; CB2, CB2R – каннабиноидный рецептор второго типа; CB3 – каннабиноидный рецептор третьего типа; CBR – каннабиноидные рецепторы; COX-2 – циклооксигеназа 2; CREB – белок, связывающий реагирующий элемент cAMP; DHA-DA – докозагексаеноилдофамин; DHA – докозагексаеновая кислота; DPI – хлорид дифенилендиодония; ECS – эндоканнабиноидная система; ERK – киназа, активируемая внеклеточными сигналами; eNOS – NO-синтаза, эндотелиальная форма; FAAH – гидролаза амидов жирных кислот; FPP – фарнезил-пиро-фосфат; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; GPCR, GPR – рецепторы, сопряженные с G белками; GFP – зеленый флуоресцентный белок; HEPA – гидроксизикозапентаеновая кислота; IP3 – инозитол-3-фосфат; JNK – аминоконцевая киназа фактора c-Jun; LPA – лизофосфатидовая кислота; LPI – лизофосфатидил инозит; LPS – липополисахарид; MAGL – моноацилглицерол липаза; МФ – макрофаги; NAGly – арахидоноилглицин; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NFAT – ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов; OL-DA – олеилдофамин; ОЭА – N-олеилэтаноламин; PKA – протеинкиназа А; ПМН – полиморфно-ядерные нейтрофилы; PLC – фосфолипаза С; PI3K – фосфатидилинозитол-3-фосфат; PAL-Gly – пальмитоилглицин; ROS – активные формы кислорода; S1P – сфингозин-1-фосфат; STAT – фактор передачи сигнала и активации транскрипции; siRNA – малая интерферирующая РНК; THC – тетрагидроканнабинол; YFP – желтый флуоресцентный белок

[#] Автор для связи: (тел.: +7 (495) 330-65-92; эл. почта: akimovmike@gmail.com).

4.2. Сопряжение с G-белками	791
4.3. Внутриклеточная передача сигнала	792
4.4. Образование гетеродимеров	792
5. GPR18	792
5.1. Структура и функции	792
5.2. Сопряжение с G-белками и внутриклеточная передача сигнала	794
5.3. Образование гетеродимеров	795
6. GPR92	795
6.1. Структура и функции	795
6.2. Сопряжение с G-белками и внутриклеточная передача сигнала	795
7. GPR110	795
7.1. Структура и функции	796
7.2. Сопряжение с G-белками	796
7.3. Передача сигнала внутри клетки	797
8. GPR119	797
8.1. Структура и функции	797
8.2. Сопряжение с G-белками и внутриклеточная передача сигнала	798
9. РЕЦЕПТОРЫ, ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РОДСТВЕННЫЕ КАННАБИНОИДНЫМ РЕЦЕПТОРАМ	799
10. GPR3	799
10.1. Структура и функции	799
10.2. Сопряжение с G-белками	800
10.3. Внутриклеточная передача сигнала	800
11. GPR6	800
11.1. Структура и функции	800
11.2. Сопряжение с G-белками	800
11.3. Внутриклеточная передача сигнала	801
12. GPR12	801
12.1. Структура и функции	801
12.2. Сопряжение с G-белками	801
12.3. Внутриклеточная передача сигнала	801
13. ДРУГИЕ ОРФАННЫЕ GPCR	801
14. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	801
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	802

1. ВВЕДЕНИЕ

Эндогенные соединения, имитирующие физиологические эффекты Δ^9 -тетрагидроканнабинола (Δ^9 -THC), были открыты в 1992–1995 гг., что послужило отправной точкой для исследования эндоканнабиноидной системы (ECS), включающей каннабиноидные рецепторы 1-го и 2-го типов (CB1 и CB2), их лиганды, ферменты синтеза и деградации эндоканнабиноидов [1, 2]. Позднее, после обнаружения $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ -канала TRPV1, также активируемого эндоканнабиноидами [3], система полу-

чила название эндоканнабиноидной/эндованиллоидной [4].

К классическим эндоканнабиноидам относят эндогенные соединения анандамид (AEA, *N*-арахидоноилэтаноламин) и 2-арахидоноилглицерин (2-AG), образующиеся в результате расщепления липидов-предшественников из плазматической мембраны. Их деградация происходит под действием гидролазы амидов жирных кислот (FAAH) или моноацилглицеринлипазы (MAGL). Эндоканнабиноиды, в свою очередь, служат субстратами ферментного каскада арахидоновой кислоты –

циклооксигеназы СОХ-2 [5, 6], липоксигеназы или цитохрома Р450 (эпоксигеназы) [7].

В нейрональной физиологии эндоканнабиноиды ингибируют высвобождение нейромедиаторов за счет изменения мембранной деполяризации, опосредованной рецепторами. Рецепторы эндоканнабиноидов/эндованиллоидов экспрессируются в различных областях мозга и на разных типах клеток. Их активация регулирует функции нейронов и глии, тем самым влияя на физиологические процессы в нервной системе и периферических тканях [8, 9].

Со временем пул эндогенных соединений, обладающих различной степенью сродства и селективности к каннабиноидным рецепторам, был значительно расширен. Структурно эти соединения представляют собой амиды и моноэфиры длинноцепочечных жирных кислот. Подгруппа амидов включает производные жирных кислот с этаноламином, дофамином, серотонином, ГАМК, глицином, серином и рядом других аминокислот [10].

В последнее время семейство рецепторов, способных активироваться эндоканнабиноидами, значительно расширилось за счет группы орфанных (сиротских) G-белок-сопряженных рецепторов, родственных СВ1 и СВ2. Эти рецепторы принято называть неклассическими каннабиноидными рецепторами [11] или GPCR, подобными каннабиноидным рецепторам (Cannabinoid Receptor-Like GPCR) [12].

Несмотря на растущий объем исследований неклассических каннабиноидных рецепторов, их точная роль в ECS и потенциал в качестве терапевтических мишеней остаются недостаточно изученными. Отчасти это обусловлено сложной фармакологией этих рецепторов, которые могут активироваться широким спектром эндогенных и экзогенных лигандов, а также их способностью инициировать разнообразные сигнальные пути. Более того, экспрессия и функции неклассических каннабиноидных рецепторов, по-видимому, зависят от ткани и контекста, что еще больше усложняет их изучение.

Цель данного обзора – обобщение текущего состояния знаний о неклассических каннабиноидных рецепторах с акцентом на сигнальные механизмы и физиологические функции. Объединяя последние данные, обзор способствует лучшему пониманию сложности и разнообразия эндоканнабиноидной системы и ее роли в норме и патологии.

2. КЛАССИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Классические каннабиноидные рецепторы (CBR) представляют собой ключевой компонент эндоканнабиноидной системы и играют решающую роль в опосредовании эффектов как эндогенных, так и экзогенных каннабиноидов. Два наиболее изученных классических каннабиноидных рецептора – СВ1 и СВ2 – относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), семейства α -родопсинов класса А (см. последние обзоры, например [13, 14]).

Обычно каннабиноидный рецептор содержит семь трансмембранных альфа-спиралей, организованных в замкнутый пучок с помощью петель, простирающихся внутрь и наружу клетки. Кроме того, он включает внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец, начинающийся с короткого спирального сегмента (спираль 8), ориентированного параллельно поверхности мембраны. СВ1 в первую очередь взаимодействует с белком $G\alpha_{i/o}$, а при определенных условиях может взаимодействовать также с $G\alpha_s$ и $G\alpha_q$. В то же время СВ2 связывается только с $G\alpha_{i/o}$, инициируя последующую активацию и передачу сигнала [15].

Каннабиноидные рецепторы, как классические, так и неклассические, широко экспрессируются как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Анализы *in silico* показали, что каннабиноидные рецепторы, как правило, не обладают значимым прогностическим потенциалом, однако при некоторых видах рака наблюдается их повышенная экспрессия (в основном на уровне РНК): СВ1 – при глиоме, СВ2 – при раке яичка, неклассический GPR119 – при раке поджелудочной железы, при этом последний рассматривается как благоприятный прогностический фактор, как и TRPV2 при меланоме. В то же время при раке почки повышенная экспрессия GPR119 соответствует неблагоприятному прогнозу [16] (рис. 1).

3. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Часть эффектов каннабиноидных лигандов обусловлена их антиоксидантными или липофильными свойствами [17], другие же эффекты реализуются через рецепторы, отличные от СВ1 и СВ2. Эти рецепторы часто обозначают как не-СВ1/СВ2, СВ3-рецепторы или называют по ткани, в которой они были изначально обнаружены, например, эндотелиальные или гиппокампальные каннабиноидные рецепторы. Все они объединяются в группу “неклассических каннабиноид-

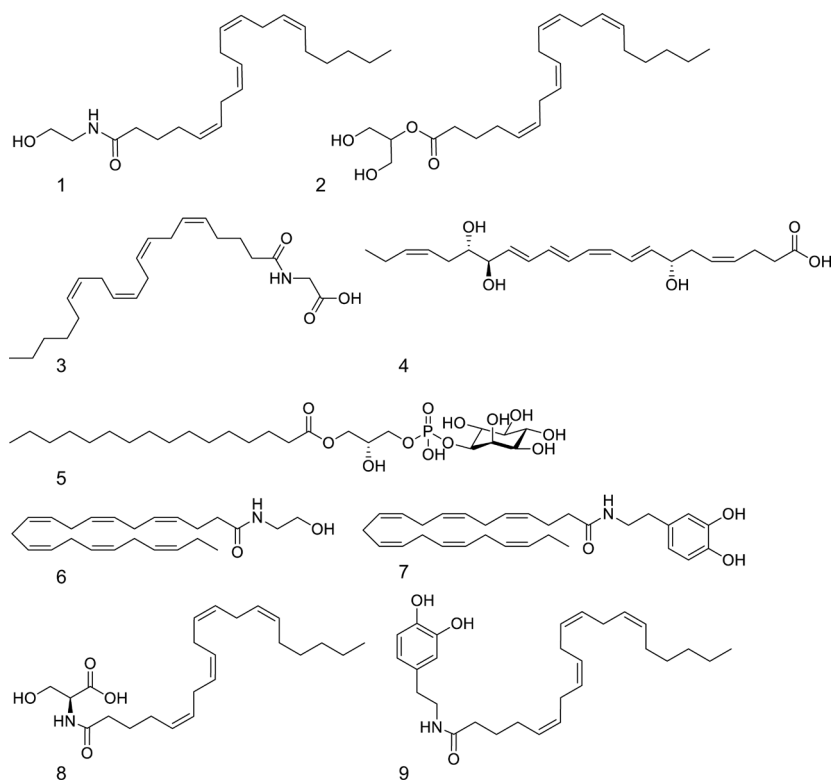


Рис. 1. Структуры лигандов каннабиноидных рецепторов: 1 – анандамид (AEA); 2 – 2-AG; 3 – NAGly; 4 – RvD2; 5 – LPI, 6 – синапамид (DHEA); 7 – DHA-DA; 8 – N-ARA-S; 9 – NADA.

ных рецепторов” и включают ряд мишеней, в том числе рецепторы GPCR, а также ионные каналы и ядерные рецепторы. Еще недавно классифицируемые как орфанные GPCR – GPR18, GPR55, GPR110 и GPR119 – были отнесены к кандидатам в неклассические каннабиноидные рецепторы, активируемые различными эндогенными, растительными и синтетическими каннабиноидами.

Сложность поиска эндогенных лигандов для сиротских рецепторов обусловлена множественностью мишеней, с которыми они взаимодействуют, о чем будет упомянуто при обсуждении каждого конкретного GPCR.

Для того чтобы “деорфанизировать” рецепторы, был разработан универсальный метод для оценки связывания липидных рецепторов и лигандов – GPCR β -arrestin PathHunter™, основанный на взаимодействии адаптерного белка β -аррестина с GPCR, что приводит к его блокировке или выключению [18].

β -Аррестин-1 и β -аррестин-2 представляют собой повсеместно экспрессируемые цитозольные адаптерные белки, ингибирующие передачу сигналов рецепторов, связанных с G-белком

(GPCR), путем десенситизации и интернализации через гетеротримерные G-белки. Например, для анализа возможных лигандов CB1R или CB2R, связывающихся с β -аррестином-2, использовался вариант анализа, при котором активность β -аррестина-2 измеряется в живых клетках с помощью технологии комплементации фрагмента β -галактозидазы с последующей детекцией хемилюминесценции продукта реакции. Используются клеточные линии DiscoverX PathHunter®, которые сверхэкспрессируют GPCR, представляющий интерес — в данном случае либо человеческий CB1R, либо CB2R – и помечены на C-конце небольшим донорным фрагментом β -галактозидазы, называемым ProLink™ (PK). Кроме того, эти клетки стабильно коэкспрессируют β -аррестин-2, слитый с каталитически неактивным мутантным фрагментом β -галактозидазы, т. е. акцептором фермента (EA). Активация CB1R или CB2R приводит к привлечению комплекса β -аррестин–EA к рецептору, помеченному PK, что вызывает комплементацию двух фрагментов фермента. В результате образуется активная β -галактозидаза, которую детектируют с помощью субстрата, дающего хемилюминесцентный про-

дукт, пропорциональный активности лиганда изучаемого рецептора [19].

Конформационные сенсоры для GPCR – β -аррестинов, позволяющие напрямую исследовать взаимодействие различных лигандов с рецепторами этого типа, не исчерпывают инструментов для деорфанизации рецепторов. Следует упомянуть также доступные в настоящее время сенсоры рецепторов на основе cpGFP (circularly permuted enhanced GFP) [20], а также другие прямые и непрямые методы измерения активности GPCR (см., например, обзоры [21, 22]).

Первоначально аррестины были открыты как белки, блокирующие связь рецептора с G-белком, однако дальнейшие исследования значительно расширили спектр их взаимодействий с различными белками и их роль в регуляции таких клеточных функций, как рост и выживание клеток, реорганизация цитоскелета и миграция [23, 24].

Интерес к неклассическим каннабиноидным рецепторам продиктован не только академическими задачами, но и их терапевтическим потенциалом как мишеней для лечения социально значимых заболеваний, таких как диабет 2-го типа, ожирение, рак и нейродегенерация. Далее мы более подробно рассмотрим рецепторы, которые исследователи относят к неклассическим каннабиноидным рецепторам. Основные характеристики этих рецепторов представлены в табл. 1.

4. GPR55

4.1. Структура и функции

Известными липидными лигандами GPR55 считаются AEA, 2-AG, Δ^9 -THC, CBD, abCBD, CP55940 и HU210 [67–69], то есть вещества, относящиеся к классическим каннабиноидам и эндоканнабиноидам. При этом GPR55 классифицируют как атипичный каннабиноидный рецептор из-за отличий в сигнальных механизмах и нисходящих каскадах по сравнению с CB1 и CB2 [70].

GPR55 демонстрирует 27–30% гомологии с аминокислотной последовательностью подсемейства пуриnergических GPCR, включая пурино-рецептор P2Y₅, а также орфанные рецепторы GPR23 и GPR35 [1–3]. Гомология с CB1 и CB2 составляет 14 и 15%, соответственно [71]. Кроме того, выявлена структурная близость с рецепторами лизофосфатидной кислоты и другими представителями этой группы: GPR35 (37%), LPA5 (GPR92, 30%), LPA6 (P2Y₅, 30%) и LPA4 (GPR23, 29%) [72].

С филогенетической точки зрения, GPR55 относится к δ -группе родопсиноподобных рецепторов класса A [73]. В отличие от CB1 и CB2, у GPR55 отсутствует классический каннабиноид-связывающий карман [74], поэтому участки связывания лигандов, обладающих как каннабиноидной, так и GPR55-активностью, вероятно, различаются [75, 76].

Высокий уровень транскриптов мРНК GPR55 обнаружен в зонах головного мозга человека, связанных с памятью, обучением и двигательными функциями, таких как дорсальное полосатое тело, хвостатое ядро и путамен. Экспрессия также выявлена в периферических тканях: подвздошной кишке, яичках, селезенке, молочной железе, жировой ткани [77–79] и в ряде эндотелиальных клеточных линий [19].

Значительная экспрессия белка GPR55 зафиксирована в нейронах дорсальных корешков (DRG) большого диаметра [81]. В головном мозге он преимущественно экспрессируется на глутаматергических нейронах [82].

Активация GPR55 рядом каннабиноидов (Δ^9 -THC, метанандамидом и JWH015) вызывает повышение уровня внутриклеточного кальция в клетках HEK293 и в изолированных нейронах DRG. Это увеличение связано с участием белков Gq, G₁₂, RhoA, актином, фосфолипазой C и высвобождением кальция из IP₃R-зависимых хранилищ.

Кроме того, активация GPR55 подавляет М-ток [81], что указывает на возможное участие этого рецептора в восприятии боли. У мышей с дефицитом GPR55 в моделях воспалительной и нейропатической боли отсутствует механическая гипералгезия [83].

Предполагается, что GPR55 вовлечен в передачу болевых сигналов при артрите [84], способствует пролиферации опухолевых клеток [85] и потенциально может выполнять функцию нового проангиогенного медиатора [86].

В отличие от рецепторов CB1 и CB2, которые преимущественно вызывают ингибирующие эффекты, активация GPR55 сопровождается возбуждающим и стимулирующим действием. Вещества AEA, 2-AG, Δ^9 -THC, CBD, abCBD, CP55940 и HU210 описаны как лиганды GPR55 [67–69]. Антагонист/обратный агонист CB1-рецептора AM251 в большинстве исследований действует как агонист GPR55, аналогично лизофосфолипиду лизофосфатидилинозитолу (LPI).

Ответ GPR55 на эндоканнабиноиды, такие как анандамид (AEA), 2-AG и фитоканнабиноиды Δ^9 -THC и CBD, зависит от типа клеток и тканей. Эндо-

Таблица 1. Основные характеристики каннабиноидных G-белок сопряженных рецепторов

Рецептор	Расположение на хромосоме, количество аминокислот	Природные лиганды	Синтетические агонисты	Антагонисты	Передача сигнала
CB1	<i>6q14-15</i> 472 аминокислот [25]	AEA [26], 2-AG [27], Δ^9 -THC [27], AA-DA [28], OI-DA, virodamine [26]	HU210, R-(+)-WIN55,212-2 [27] ACPA, noladin ester [26], AM356 [29], AM1235, ACEA [26], CP50,556-1 (Levonanradol), CP-55,940, HU-210, JWH-007, JWH-018, JWH-200 (WIN 55,225), nabilone, O-1812, UR-144, WIN 55,212-2, nabiximols, dronabinol [30]	SR141716, AM251 [26]	$G_{i/o}$ [31], G_s [32], G_q [26]
CB2	<i>1p36</i> [25] 360 аминокислот	2-AG [33], Δ^9 -THC [27], Virodamine [26]	HU210, CP55,940, R-(+)-WIN55,212-2, JWH015 [27], AM1241, JWN-133, HU-308, JWN 015, O-1966 [34]	SR144528, AM-630 [26]	$G_{i/o}$ [35]
GPR55	<i>2q37</i> [1–3] 319 аминокислот	LPI [36], 2-AG, AEA [37], DHA-DA [38], 2-NAGly [39], N-ARA-S [39, 40]	HU210, JWH015 [37], AbnCBD, O1602, SR141716 [39], AM251 [41], CP55,940 [42]	CBD, SR141716A [37], O1918 [40], CID16020046 [38]	$G_{\alpha_{12}}$, $G_{\alpha_{13}}$ или G_{α_q} [43]
GPR119	<i>Xp26.1</i> 335 аминокислот [97–99]	N-OI-DA [44], OEA [45], PEA, AEA [46], 2-OG [47], 5-HEPA [48], LPI [44], oleoyl-LPI [49], palmitoyl-LPC, stearoyl-LPC [26]	GSK1292263, APD668, APD5997, MBX-2982, BMS-903452, LEZ763, ZYG-19, PSN821, DS-8500a, AR231453 [50]	Не сообщается	G_{α_s} [50]
GPR18	<i>13q32</i> [51] 331 аминокислот [46]	RvD2, NAGly [39, 52–54], CBD, THC [42]	AM251 [42], AbnCBD [55], O1602 [42], ACPA [56]	O1918, CBD [42]	$G_{i/o}$ [42]
GPR110	<i>6p12.3</i> [57]	DHA-DA [58]	–	Не сообщается	G_{α_s} [59]
GPR92	12p13.31 [60]	Фарнезил-пиро-фосфат (FPP), NAGly, LPA [54, 60]	–	Не сообщается	$G_{q/11}$, G_s , $G_{q/11}$ [54]
Рецепторы, филогенетически родственные каннабиноидным рецепторам					
GPR3	<i>1p35–1p36.1</i> [61]	spingosine-1-phosphate (S1P)? [62]	CBD, AF64394 (обратные агонисты), DPI [61]	Не сообщается	G_s [63], G_i [61]
GPR6	<i>6q21–22.1</i> 362 аминокислота [61]	spingosine-1-phosphate (S1P)? [62], NADA, NODA, NPDA, (обратные агонисты)	CBD (обратный агонист), SR144528, WIN55212-2 [64]	Не сообщается	G_s , G_i [61]
GPR12	<i>13q12</i> [61]	spingosine-1-phosphate? (S1P) [62], тирозол [65]	CBD (обратный агонист) [65, 66]	Не сообщается	G_s , G_i [62]

каннабиноиды, включая AEA и виродамин, активируют связывание GTP γ S с GPR55 при наномолярных концентрациях. Передача сигнала осуществляется через G-белки G $_q$, G $_{12}$ или G $_{13}$ с активацией RhoA, фосфолипазы C, cdc42 и Rac1 [78, 87].

Адаптивная нейробиологическая роль GPR55 остается недостаточно изученной. Исследования срезов гиппокампа с использованием Ca $^{2+}$ -имиджинга показали, что активация GPR55 временно увеличивает вероятность высвобождения кальция в отдельных синапсах CA3–CA1. Основным механизмом включает высвобождение кальция из пресинаптических запасов без участия постсинаптических резервуаров, активируемых IP $_3$. Генетическая делеция или фармакологическая блокада GPR55 с помощью CBD устраняет этот эффект. Показано, что в слое stratum radiatum рецептор колокализуется с переносчиком глутамата 1 – белком синаптических везикул. Вероятно, лежащий в основе сигнал включает синтез фосфолипидов в пресинаптической клетке, без участия 2-AG или AEA. Эти данные подтверждают участие GPR55 в регуляции синаптических цепей головного мозга [88].

Также установлено, что GPR55 взаимодействует с G α_{13} , активируя малые GTP-азы и индуцируя осцилляции внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, активирует транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию генов [89]. В других работах описаны взаимодействия с G α_{12} и G α_q , приводящие к активации фосфолипазы C и высвобождению кальция из депо, управляемого рецептором инозитолтрифосфата. Это может способствовать болевой чувствительности [83] или вызывать эндотелий-зависимую гиперполяризацию [90].

Согласно предположению Вальдек-Вейермайра и коллег [80], при воздействии анандамида (AEA) на эндотелиальные клетки EA.hy926, активация CB1 или GPR55 рецепторов может зависеть от активности интегринов – рецепторов клеточной поверхности, участвующих в адгезии [91].

Идентичность GPR55 и ранее предполагаемого эндотелиального каннабиноидного рецептора была опровергнута. На это указывают два основных различия: (1) эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект AEA и AbnCBD не чувствителен к коклюшному токсину (PTX), что говорит в пользу участия G $_{i/o}$ -белков [92, 93]. В то время как GPR55 активирует G α_{12} , G α_{13} или G α_q в зависимости от клеточного контекста; (2) у мышей с делецией GPR55 сохраняется гипотензивная реакция на AbnCBD, что также указывает на наличие иного рецептора [94].

Таким образом, предполагается, что GPR55 участвует в локализованной вазодилатации, но не в системной гипотонии. Возможно, в регуляции сосудистого тонуса участвуют одновременно GPR55 и GPR18 [91].

Данные исследований позволяют предположить, что природный лиганд GPR55 – эндогенный липид L- α -лизофосфатидилинозитол (LPI), особенно его форма с арахидоновой кислотой – 2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфоинозитол [18, 89, 95, 96]. В то же время структурно родственная лизофосфатидовая кислота (LPA) и другие лизофосфолипиды (лизофосфатидилсерин, -холин и -этаноламин) не активируют GPR55 и не вызывают фосфорилирование ERK1/2 [71, 89].

В нейронах гиппокампа и DRG установлено, что структура жирнокислотного остатка определяет нейровоспалительные эффекты LPI: арахидоноил-LPI индуцирует провоспалительные реакции, тогда как остальные формы – противовоспалительные [97].

Важно отметить, что LPI не выступает селективным лигандом GPR55 и обладает дополнительной биологической активностью [98]. Еще одним потенциальным эндогенным лигандом выступает N-арахидоноилсерин, который индуцирует фосфорилирование ERK1/2 и Akt и влияет на функции эндотелиальных клеток микрососудов дермы. Этот эффект частично подавляется при ингибировании GPR55 с использованием siRNA [86].

Акимов с коллегами показали, что N-ацилдофамины, особенно N-докозагексаеноилдофамин (DHA-DA, см. рис. 1), активируют GPR55 в различных линиях опухолевых клеток, вызывая их гибель [99].

Установлено, что экспрессия GPR55 повышена при ряде онкологических заболеваний: эндометриальном раке [100], колоректальном раке [101], гепатоцеллюлярной карциноме [102] и других формах. Это делает его потенциальным биомаркером агрессивности опухолей и прогностическим индикатором тяжести заболевания [103].

4.2. Сопряжение с G-белками

После активации GPR55 способен взаимодействовать с несколькими типами G-белков. Установлено, что повышение внутриклеточной концентрации кальция (Ca $^{2+}$) связано с активацией сигнальных путей через G α_q и G α_{12} , с последующим запуском каскада RhoA/PLC [81]. Кроме того, путь G $\alpha_{12/13}$ –RhoA–ROCK вовлечен в индуцированное LPI округление клеток [104].

В других случаях передача сигналов осуществляется преимущественно через G α_{13} , что также приводит к активации RhoA и вовлечению ма-

лых GTP-аз, таких как CDC42 и RAC1. Эти белки участвуют в регуляции клеточного цикла, динамике цитоскелета, активации киназ и контроле клеточного роста [89].

Активация GPR55 через $G\alpha_q$ может модулироваться субъединицами $G\beta\gamma$, которые способны ингибировать активность фосфолипазы C (PLC), снижая тем самым уровень внутриклеточного кальция [105].

4.3. Внутриклеточная передача сигнала

Внутриклеточная передача сигнала от GPR55, активируемого LPI, преимущественно реализуется через $G\alpha_{13}$ и протекает по каскаду RhoA–ROCK. При этом активированный ROCK стимулирует PLC, что приводит к образованию инозитол-1,4,5-трисфосфата (IP_3). Последний, в свою очередь, вызывает высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Повышение концентрации Ca^{2+} активирует кальцинеурин-зависимую дефосфорилиацию транскрипционного фактора NFAT, способствуя его ядерной транслокации и активации транскрипции [89].

Следует отметить, что такие эндоканнабиноиды, как 2-AG, виродамин, PEA, каннабидиол и Abn-CBD, лишь незначительно увеличивают концентрацию Ca^{2+} [81].

Дополнительно, в работе [80] показано, что при отсутствии внеклеточного кальция анандамид (AEA), активируя GPR55, взаимодействует с кластеризованными интегринами $\alpha v\beta 3$ и $\alpha 5\beta 1$. Это приводит к активации PI3K/PLC/ IP_3 -пути и повышению внутриклеточной концентрации кальция. В результате активируются как ERK, так и NFAT, аналогично пути передачи сигнала при активации GPR55 лигандом LPI (см. рис. 2).

4.4. Образование гетеродимеров

GPR55 способен образовывать функциональные гетеродимеры с другими рецепторами – CB1, CB2 и GPR18. Образование таких комплексов изменяет сигнальные свойства и физиологические эффекты GPR55 [105].

Прямое взаимодействие между GPR55 и CB1R было подтверждено в клетках HEK293, котрансфицированных слитыми белками CB1R-Rluc и GPR55-YFP [106]. В этих условиях добавление специфического агониста GPR55 CID1792197 вызывало активацию NFAT, которая подавлялась антагонистом CB1R SR141716. Это свидетельствует о перекрестном влиянии между рецепторами в составе гетеродимера.

Аналогично, при образовании гетеродимера CB2R/GPR55 установлено, что эффект LPI полностью блокируется антагонистами CB2R – AM360 и HU-308 [107]. Последний, сам по себе, сти-

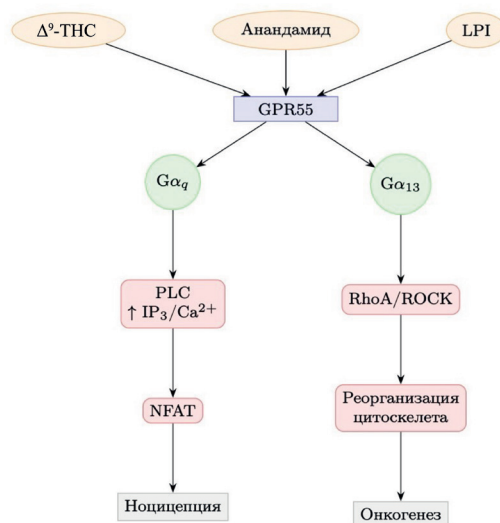


Рис. 2. Схема передачи сигнала GPR55.

мулирует снижение продукции цАМФ (в присутствии форсколина) и фосфорилирование ERK1/2, однако при одновременном ингибировании GPR55 эти эффекты исчезают. Более того, хотя стимуляция GPR55 повышает уровень фосфорилирования ERK1/2, одновременная активация обоих рецепторов приводит к его снижению. Это указывает на наличие перекрестного антагонизма внутри гетеромера.

5. GPR18

5. 1. Структура и функции

GPR18 – это орфанный рецептор, который демонстрирует некоторое сходство с каннабиноидными рецепторами, однако его эндогенный лиганд до сих пор точно не идентифицирован, а функции находятся на стадии активного изучения. Предполагается, что GPR18 участвует в различных физиологических процессах, включая регуляцию внутриглазного давления и модуляцию иммунных ответов.

Ген *GPR18* у человека локализован в кластере с генами орфанного рецептора GPR17 и рецептора вируса Эпштейна-Барра 2 (EBI2, также известного как GPR183) – ключевыми участниками иммунных реакций [108]. Экспрессия GPR18 обнаружена в семенниках, тимусе, селезенке, лейкоцитах периферической крови и гемопоэтических клетках [109].

Основным кандидатом в эндогенные лиганды GPR18 считается *N*-арахидоноилглицин (NAGly) – представитель семейства *N*-ациламинокислот, широко распространенных в нервной системе млекопитающих [110]. В клетках HEK293, экспрессирующих GPR18, обработка NAGly при-

водит к увеличению продукции простаноидов и липоксинов [111]. В то же время структурно родственный, но насыщенный аналог NAGly – *N*-пальмитоилглицин (PAL-Gly) – не взаимодействует с GPR18 [112].

Помимо взаимодействия с GPR18, NAGly действует как селективный ингибитор глицинового транспортера GlyT2 [113], усиливает глицин-индуцированные ионные токи [114] и влияет на α -субъединицы глицинового рецептора – лиганд-управляемого ионного канала [115]. В гладких мышцах NAGly активирует кальций-зависимые калиевые каналы BKCa через эндотелиально-зависимое высвобождение оксида азота [116, 117]. В β -клетках поджелудочной железы крыс он вызывает повышение внутриклеточного кальция и усиливает глюкозо-зависимое высвобождение инсулина [118].

В клетках СНО, трансфицированных GPR18, NAGly вызывает мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} и в дозозависимой манере ингибирует форсколин-стимулированное накопление цАМФ с EC_{50} около 20 нМ. Эти эффекты подавляются коклюшным токсином (PTX), что подтверждает сопряжение GPR18 с $\text{G}_{i/o}$ -белками [119].

Функциональная активность GPR18 проявляется в миграции клеток: NAGly стимулирует миграцию HEK293, экспрессирующих GPR18, а также имитирует эффекты каннабиноидных лигандов AbnCBD и O-1602 в микроглиальных клетках BV-2. Это дало основания предполагать роль GPR18 как глиального каннабиноидного рецептора [120, 121]. В микроглии мышей и клетках эндометрия человека (HEC-1B) GPR18 опосредует промиграционные ответы и стимулирует фосфорилирование ERK1/2, причем эти эффекты существенно снижаются при подавлении GPR18 с помощью siRNA [122, 123].

Кроме того, GPR18 регулирует инфильтрацию нейтрофилов, созревание CD8 $\alpha\alpha$ $\gamma\delta$ TCR-положительных лимфоцитов, дифференцировку макрофагов и процессы эффероцитоза. Он также влияет на миграцию и пролиферацию эндотелиальных, опухолевых и эндометриальных клеток, а также человеческих сперматозоидов [122–125].

Однако в исследованиях с использованием системы рекрутирования β -аррестина Path Finder™ GPR18 [18] не наблюдалось ингибирования кальциевых токов через *N*-типовые кальциевые каналы $\text{Ca}_v2.2$ под действием NAGly и других агонистов GPR18, таких как анандамид и abn-CBD. Это позволило предположить существование неканонического пути передачи сигналов GPR18 [126].

Дальнейшие исследования дали противоречивые результаты: одни авторы фиксировали повышение внутриклеточной концентрации каль-

ция ($\text{pEC}_{50} = 6.2$) и быстрое, но длительное фосфорилирование ERK1/2 без изменения рекрутирования β -аррестина под действием NAGly [127]. Другие исследователи не обнаруживали таких изменений [128]. Причины вариабельной реакции GPR18 на NAGly остаются неясными и требуют дополнительного изучения [76].

Несмотря на широкий спектр зарегистрированных физиологических эффектов и терапевтический потенциал GPR18, вопрос об эндогенном лиганде остается открытым. Противоречивые данные по NAGly позволяют рассматривать его скорее как функционально селективный лиганд.

В исследованиях *in vivo* показано, что агонисты GPR18 – NAGly и Abn-CBD – вызывают вазодилатацию артериол сетчатки у мышей [129], а также оказывают гипотензивное и антиоксидантное действие в ростральном вентролатеральном мозговом слое (RVLM) мышей. В RVLM выявлена экспрессия GPR18 в нейронах, иммунореактивных к тирозингидроксилазе. Активация GPR18 (с помощью Abn-CBD) дозозависимо снижала артериальное давление и увеличивала частоту сердечных сокращений у крыс линии Спраг-Дули, тогда как блокада рецептора (O-1918) имела обратные эффекты. Активация GPR18 в RVLM повышала уровни нейронального адипонектина (ADN) и оксида азота (NO), снижая при этом концентрацию активных форм кислорода (ROS), тогда как блокада рецептора увеличивала окислительный стресс. Следует отметить, что эти эффекты частично связаны с одновременной активацией CB1-рецептора в RVLM. Результаты демонстрируют экспрессию GPR18 в RVLM и предполагают его симпатингибирующую функцию, реализующуюся через путь eNOS-NO-cGMP, чувствительный к O-1918 [130].

Кроме того, активация GPR18 с помощью NAGly или Δ^9 -ТГК снижает внутриглазное давление у самцов мышей, что открывает перспективы для терапии глаукомы. При этом эффект Δ^9 -ТГК частично обусловлен совместным действием на CB1 и GPR18 рецепторы [130].

Роль GPR18 в онкологии остается недостаточно изученной. Есть данные о его потенциальной защитной функции при гепатоцеллюлярной карциноме и раке молочной железы. При метастазах меланомы человека выявлена сверхэкспрессия GPR18, а блокада рецептора с помощью siRNA усиливает апоптоз клеток. Это делает GPR18 потенциальной терапевтической мишенью для лечения меланомы – одного из наиболее агрессивных видов рака кожи [131].

Еще одна важная функция GPR18 – снижение воспалительной гипералгезии: оба эндогенных лиганда рецептора – NAGly и резолвин RvD2 –

уменьшают нейропатическую боль и механическую аллодинию.

Анализ рекрутирования β -аррестина в системе PathFinder™ позволил установить, что рецептором резолвина RvD2, экспрессируемым на лейкоцитах человека, включая полиморфно-ядерные нейтрофилы (ПМН), моноциты и макрофаги (МФ), выступает GPR18. Активация GPR18 с помощью RvD2 приводила к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ в макрофагах человека. При этом сверхэкспрессия GPR18 усиливала индуцированный RvD2 фагоцитоз бактерий *E. coli* и эффероцитоз (поглощение апоптотических ПМН), тогда как нокдаун GPR18 с помощью siRNA значительно снижал эти эффекты.

Специфичность связывания RvD2 с рекомбинантным GPR18 оценивалась при $K_d \sim 10$ нМ, что соответствует физиологическим концентрациям RvD2.

Физиологическая роль GPR18 в разрешении воспаления была подтверждена в ряде моделей, включая перитонит, пародонтит, полимикробную системную инфекцию [132], а также стерильные воспалительные состояния, такие как ишемия/реперфузия (И/Р). В частности, в модели И/Р-повреждения легких и ишемии задних конечностей у животных активация GPR18 RvD2 оказывала протективный эффект, предотвращая воспалительные повреждения. Эти эффекты устранялись при применении антагониста GPR18 – O-1918.

Кроме того, резолвин RvD2 обращал вспять нарушения реперфузии у мышей с ожирением. Как RvD2, так и его предшественник – докозагексаеновая кислота (DHA) – снижали уровень провоспалительных цитокинов в гипоталамусе, улучшали глюкозную толерантность и снижали потребление калорий на фоне повышенной экспрессии GPR18.

Помимо этого, Abn-CBD, полный агонист GPR18, снижал уровень окислительного стресса, восстанавливал продукцию оксида азота (NO) и адипонектина, а также усиливал экспрессию GPR18 у диабетических крыс. Эти кардиозащитные эффекты также устранялись при совместном применении с антагонистом GPR18 – O-1918 [133].

5.2. Сопряжение с G белками и внутриклеточная передача сигнала

Агонисты GPR18, такие как Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -THC) и абнормальный каннабидиол (Abn-CBD), активируют G_i -сопряженные белки, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) и активации

митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Помимо этого, Δ^9 -THC также способен активировать G_{α_q} -белки [127].

Резолвин D2 (RvD2), другой лиганд GPR18, инициирует передачу сигнала через G_{α_s} -сопряженный путь, что подтверждается увеличением уровня цАМФ при стимуляции рецептора [134]. Однако активация G_{α_s} , по-видимому, выступает лиганд-специфической, поскольку она не наблюдается при стимуляции GPR18 такими соединениями, как NAGly, AM251 и O-1602 [135]. Однако эта активация имеет лигандную избирательность: при действии NAGly, AM251 или O-1602 активации G_{α_s} не наблюдается [135].

Стимуляция GPR18 NAGly в макрофагах линии RAW264.7 приводит к активации G_{α_i} -зависимого каскада, включающего фосфорилирование ERK1/2, p38 MAPK и JNK, а также запуск апоптоза [136].

Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} активирует несколько изоформ протеинкиназы C (PKC). С одной стороны, PKC активируется непосредственно и/или через G_{α_q} , запуская пути MAPK и PI3K; с другой – димеры $G\beta\gamma$ стимулируют PI3K. В экспериментах было показано, что ингибиторы PKC (BI) и PI3K (вортманнин) снижают уровень фосфорилирования ERK1/2 при активации GPR18, что свидетельствует о вовлеченности нескольких сигнальных путей [127].

Сигнальная передача через GPR18, индуцированная Δ^9 -THC и RvD2, включает пути cAMP/PKA/CREB, STAT (STAT1, STAT3, STAT5), а также активацию Akt (PKB), p38 MAPK и ERK1/2 (см. рис. 3) [137].

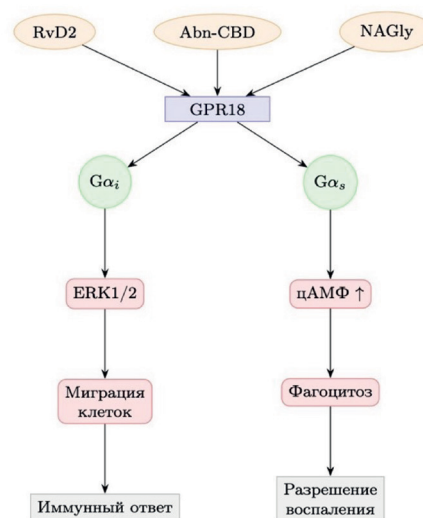


Рис. 3. Передача сигнала GPR18.

5.3. Гетеродимеры

Рецептор GPR18 образует гетеродимеры с CB2, но не с CB1, что было показано при совместной трансфекции в клетках HEK293 [138]. Сигнальный каскад, инициируемый данным гетеродимером, включает повышение уровня цАМФ и фосфорилирование ERK1/2. Однако при одновременной активации GPR18 и CB2 наблюдается перекрестное ингибирование, что указывает на функциональное взаимодействие и модуляцию сигнальной активности обоих рецепторов.

6. GPR92

К предполагаемым низкомолекулярным лигандам GPR92 относят фарнезилпирофосфат (FPP) и *N*-арахидоноилглицин (NAGly) [77, 82].

6.1. Структура и функции

Рецептор GPR92 демонстрирует высокую гомологию по аминокислотной последовательности с рецептором лизофосфатидной кислоты GPR23, в связи с чем изначально классифицировался как рецептор LPA. Экспрессия GPR92 обнаружена в головном мозге, селезенке, желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, легких, печени [139–141], а также в спинальных ганглиях дорсального корешка (DRG), что указывает на его участие в сенсорной нейротрансмиссии [142].

Кроме того, GPR92 вовлечен в формирование атеросклеротических бляшек [143], а также в регуляцию чувствительности к питательным веществам [144]. Предполагается, что GPR92 может быть перспективной терапевтической мишенью для облегчения дисфункции β -клеток поджелудочной железы путем ингибирования воспаления островков, связанного с прогрессированием сахарного диабета [145].

6.2. Сопряжение с G-белками и внутриклеточная передача сигнала

Сигнальная передача GPR92 зависит от типа агониста и может происходить через различные G-белки: $G_{\alpha_{q/11}}$, G_{α_s} и $G_{\alpha_{12/13}}$. Активация этих белков инициирует соответствующие сигнальные каскады: $IP_3/Ca^{2+}/PKC$, cAMP/PKA и Rho/MAPK соответственно [146].

Рецепторно-опосредованные эффекты лизофосфатидной кислоты (LPA) реализуются через все три упомянутых пути. Фарнезилпирофосфат (FPP) активирует белки $G_{\alpha_{11}}$ и G_{α_s} , тогда как NAGly – только $G_{\alpha_{q/11}}$. Также имеются данные о том, что LPA может активировать сигнальный путь через $G_{\alpha_{12/13}}$ [147, 148] и стимулировать синтез цАМФ посредством комплекса $G\beta\gamma$ -субъединиц (см. рис. 4) [149].

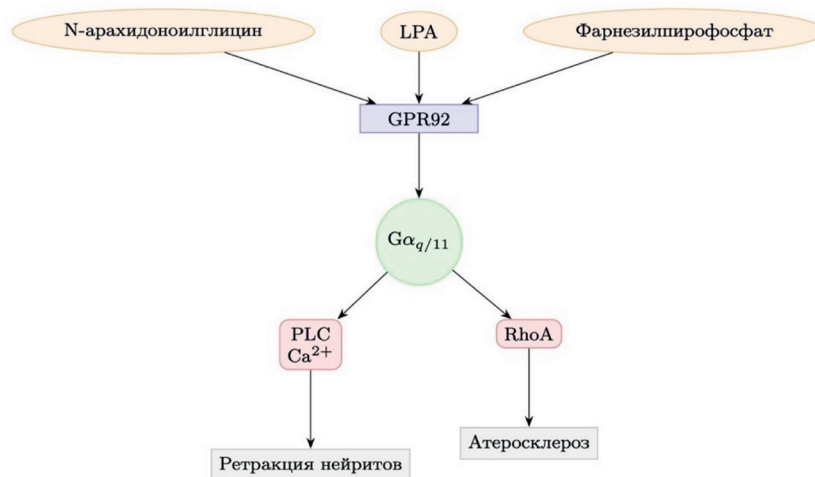


Рис. 4. Передача сигнала GPR92.

На уровне клеточных функций активация GPR92 с вовлечением $G_{\alpha_{q/11}}$ и $G_{\alpha_{12/13}}$ приводит к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} и продукции инозитолтрифосфата, способствуя регуляции ретракции нейритов и формированию стрессовых волокон [149].

7. GPR110

Природный метаболит докозагексаеновой кислоты – этаноламид докозагексаеновой кислоты (синаптамид), родственник анандамиду, значительно усиливает нейритогенез, синаптогенез,

глутаматергическую синаптическую активность и индуцирует нейрогенную дифференцировку. Установлено, что эти эффекты опосредуются орфанным рецептором GPR110 [150].

7.1. Структура и функции

GPR110 (также известен как ADGRF1) – орфанный рецептор из семейства адгезионных рецепторов, сопряженных с G-белками (aGPCR). Он имеет молекулярную массу около 100 кДа, содержит семь трансмембранных спиралей и несколько участков N-связанного гликозилирования. Экспрессия GPR110 наиболее выражена в мозге плода и существенно снижается после рождения.

Характерная черта рецепторов семейства aGPCR – наличие GAIN-домена (Autoproteolysis-Inducing domain), расположенного непосредственно перед трансмембранной областью. Этот домен участвует в автопротеолизе, в результате чего формируется короткий стеблевой (stalk) пептид, действующий как привязанный внутренний агонист. Он входит в лиганд-связывающий карман и активирует рецептор – механизм, известный как “самоактивация привязанным агонистом”.

С помощью криоэлектронной микроскопии было показано, что GPR110 способен взаимодействовать со всеми четырьмя основными типами G-белков: G_{α_s} , G_{α_i} , G_{α_q} и $G_{\alpha_{12/13}}$. Кроме того, получены прямые доказательства, что GPR110 обладает конститутивной активностью за счет собственного стеблевого пептида.

Из всех протестированных этаноламидов жирных кислот только синаптамид значимо изменял связывание G1 с GPR110, что указывает на его высокую специфичность как лиганда. В клетках HEK293, сверхэкспрессирующих GPR110, синаптамид вызывал дозозависимое повышение концентрации цАМФ, что свидетельствует о предпочтительном сопряжении рецептора с G_{α_s} . Это подтверждено отсутствием ответа через G_{α_i} и G_{α_q} , а также усилением связывания радиоактивно меченого GTP ($\gamma^{35}\text{S}$) после стимуляции синаптамидом [150].

Механизм активации синаптамидом связан со связыванием синаптамидом с интерфейсом субдоменов GAIN-домена GPR110. При этом ключевые – аминокислотные остатки Gln511, Asn512 и Tyr513, участие которых вызывает конформационные изменения в области трансмембранного домена TM6 и запускает внутриклеточную передачу сигнала [151].

Синаптамид в концентрации 10 нМ в зависимости от времени увеличивал продукцию cAMP как в кортикальных нейронах, так и в NSCs, а также значительно повышал фосфорилирование CREB и CRE транскрипционную активность. Синаптамид стимулировал рост нейритов, экспрессию синаптических белков, а также синаптогенез, оцененный по перекрывающимся точкам пре- и постсинаптических белков – синапсина 1 и PSD95 (Synapsin1/PSD95) – в кортикальных нейронах, и нейрогенную дифференциацию NSCs. Эти результаты показывают, что эффекты синаптамидом опосредованы через cAMP-сигнализацию и что вовлечены не- G_{α_i} -связанные GPCR [152].

Активация GPR110 синаптамидом и его стабильным аналогом диметилсинаптамидом частично восстанавливала зрительную функцию после повреждения зрительного нерва у взрослых мышей, значительно снижала аксональную дегенерацию и улучшала аксональную целостность и зрительную функцию у мышей дикого типа, но не у мышей с нокаутом *gpr110*. В травмированной сетчатке мышей, обработанной лигандами GPR110, также наблюдалось значительное снижение потерь ганглиозных клеток сетчатки [153].

Нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и снижение фосфорилирования окклюдина в Y285 в мозге мышей с удаленным GPR110 указывают на важную роль взаимодействия GPR110 с окклюдином в функционировании ГЭБ. Фосфорилирование Y285 увеличивалось при активации GPR110 лигандом [154].

Терапевтическую значимость GPR110 еще предстоит выяснить, однако установлено, что GPR110 – единственный сверхэкспрессируемый GPCR в популяциях клеток рака молочной железы BT474, SKBR3, HCC1569, MDA-MB-361, AU565 и/или HCC202, а также в подтипе BC HER2+ клеток в опухолях пациентов, резистентных к терапии Aldefur+ и анти-HER2. Обнаружено, что нокдаун GPR110 значительно снижает рост и миграцию/инвазию клеток, что свидетельствует о потенциальной роли GPR110 в онкогенности и диссеминации опухолевых клеток при HER2+ РМЖ [155].

7.2. Сопряжение с G-белками

GPR110 сопрягается как с белками G_{α_s} , так и с G_{α_q} , повышая уровень цАМФ и IP_3 при сверхэкспрессии [156]. По данным [157], G_{α_q} выступает в качестве предпочтительного партнера.

7.3. Передача сигнала внутри клетки

Взаимодействие GPR110 с $G\alpha_s$ отвечает за его противоопухолевые эффекты [156]. В частности, GPR110 способствует прогрессированию рака, регулируя EMT и свойства раковых стволовых клеток (CSC). Важно отметить, что повышенный уровень GPR110 коррелирует с активацией сигнального пути KRAS, а также стимулирует образование фосфо-MEK1/2 и фосфо-ERK1/2 [158]. С другой стороны, подавление активности GPR110 запускало повышенную активацию пути IL-6/STAT3, который замедлял гепатокарциногенез, вызванный хроническим повреждением печени [159].

В неонкологическом контексте GPR110 и синаптамид обеспечивают нормальное функционирование нервной системы. Так, нейротрофические и нейропротекторные эффекты синаптамиды, такие как нейрогенез, рост нейритов, синаптогенез и противовоспалительные эффекты, опосредованы его связыванием с GPR110, активацией пути cAMP/PKA и стимуляцией фосфорилирования PKC и CREB. Синаптамид эффективно индуцирует выработку цАМФ с EC_{50} в диапазоне низких нМ в культивируемых кортикальных нейронах, нервных стволовых клетках и микроглии [160, 161]. В культивируемой микроглии синаптамид повышал уровень цАМФ и ингибировал экспрессию индуцированных LPS провоспалительных цитокинов посредством подавления транслокации субъединицы NF- κ B RelA в ядро (рис. 5) [162].

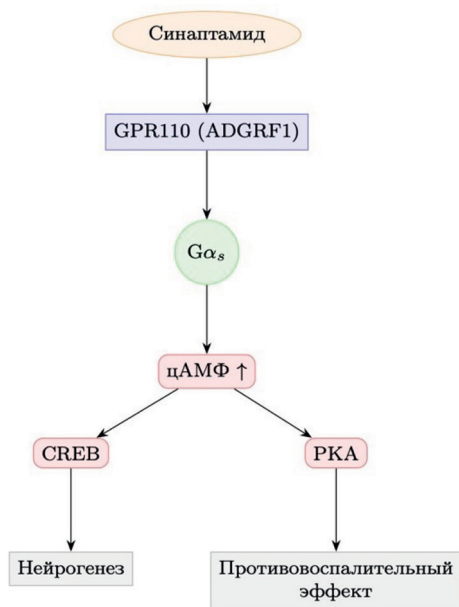


Рис. 5. Передача сигнала GPR110.

8. GPR119

Ни один из “классических” каннабиноидных лигандов, таких как Δ^9 -ТГК, не действует через GPR119, в отличие от GPR18 и GPR55. Эндогенные ацилэтаноламиды, структурные аналоги анандамида (AEA), рассматриваются как кандидаты на роль агонистов этого рецептора.

8.1. Структура и функции

Орфанный рецептор класса А GPR119 был обнаружен в базе данных генома человека и отнесен к кластеру рецепторов, включающему каннабиноидные рецепторы.

GPR119 обнаружен в островках поджелудочной железы грызунов [163], в L-клетках кишечника, ответственных за секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1) [164, 165], в скелетных мышцах [166] и печени [76, 167], а также в отдельной популяции клеток коры головного мозга, желудка и в эндокринных клетках бронхального тракта, желудочно-кишечного тракта и простаты. GPR119 сильно экспрессирован в аденокарциномах, типичных и атипичных карциномах легких и мелко-клеточном раке легких, в меньшей степени – в крупноклеточных нейроэндокринных карциномах легких, медуллярных карциномах щитовидной железы, аденомах паращитовидных желез, феохромоцитомах и субпопуляции нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы. В опухолях легких наблюдалась отрицательная корреляция с экспрессией маркера пролиферации Ki-67 и положительная взаимосвязь с выживаемостью пациентов, что делает GPR119 подходящей диагностической или терапевтической мишенью [168]. GPR119 также играет особую роль в циркадианной регуляции [169].

Связывание $G\alpha_s$ с GPR119 активирует аденилатциклазу и увеличивает внутриклеточное накопление цАМФ [170], что приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и увеличению высвобождения кишечных пептидов GLP-1 (глюкагоноподобного пептида 1) [164, 165, 171–174], GIP (глюкозозависимого инсулиотропного пептида) и PYY (полипептида YY). Участие GPR119 в контроле энергетического баланса и метаболического гомеостаза позволило предложить новую терапевтическую стратегию при диабете на основе агонистов рецептора, поскольку они: (1) снижают уровень глюкозы в крови без гипогликемии; (2) способствуют замедлению прогрессирования диабета и (3) уменьшают потребление пищи и массу тела [170].

Тесная филогенетическая близость GPR119 и каннабиноидного рецептора предопределила область поиска потенциальных лигандов GPR119 среди веществ, родственных эндоканнабиноидам. Было показано, что эндогенные ацилэтаноламиды, структурные аналоги анандамида (AEA), индуцируют флуоресцентный сигнал в клетках дрожжей, трансфицированных GPR119 человека или мыши. *N*-Олеоилэтаноламин (ОЭА) – мононенасыщенный аналог эндоканнабиноида AEA – активирует GPR119 [165, 175–178] и стимулирует выработку цАМФ в клетках, экспрессирующих нативные или рекомбинантные рецепторы GPR119, тогда как клетки без GPR119 на ОЭА не реагируют. Другие мишени ОЭА – ядерный рецептор PPAR α , контролирующий насыщение и массу тела [179, 180], нейропротекцию, чередование сна и бодрствования [181], поведение, вызванное кокаином [182] и алкоголем [183], атеросклероз [184], а также ваниллоидный рецептор TRPV1, где ОЭА выступает в роли агониста [185], и деацетилаза гистонов Sirt6 [186].

Примечательно, что 2-олеоилглицерин, мононенасыщенный аналог 2-AG, также был идентифицирован как агонист GPR119 [187], который сигнализирует о секреции GLP-1 в кишечнике человека. Третьим эндогенным активатором GPR119 оказался олеоиллизофосфатидилхолин (OLPC). Его аналоги – пальмитоил- и стеароиллизофосфатидилхолин (PLPC, SLPC, соответственно) – активируют GPR119 в диапазоне наномолярных и низких микромолярных концентраций [163]. Все они увеличивают уровень цАМФ через активацию аденилатциклазы и активируют протеинкиназу A (PKA), что свидетельствует о связывании рецептора GPR119 с белком G $_s$ [163, 165, 171, 175].

Имеются также доказательства вовлечения АТФ-чувствительных калиевых (K-АТФ) и потенциал-зависимых Ca $^{2+}$ (Ca $_v$) каналов в ответ, опосредованные GPR119 [188], а также показана высокая конститутивная активность рецепторов GPR119, независимо от активации лигандами [171, 189]. Коксисаавторы [190] также показали, что пептид YY – критический фактор реакции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, опосредованной рецептором GPR119. Позднее *N*-олеоилдофамин и 5-гидроксизикоапентаеновая кислота рассматривались как эндогенные агонисты GPR119 [171, 178, 191], но их низкие физиологические концентрации ставят это предположение под сомнение [189, 192]. Тем не менее, наиболее сильными природными лигандами, о которых сообщалось, были ОЭА и *N*-олеоилдофамин.

Увеличение экспрессии GPR119 в кишечнике человека как ответ на острое ожирение [193] ука-

зывает на потенциальное участие рецептора в метаболических нарушениях при ожирении и диабете 2 типа. Действительно, синтетические агонисты GPR119 показали многообещающие результаты во второй фазе клинических испытаний при диабете 2 типа. Альтернативное фармакологическое применение мишени GPR119 – лечение неалкогольной жировой болезни печени, которая в настоящее время плохо поддается терапии [76]. Однако использование синтетических агонистов GPR119 в качестве селективных лигандов этого рецептора оказалось невозможным, поскольку они могут также действовать через GPR119-независимый путь [188]. Установлено, что ОЭА способен также активировать PPAR α , что было убедительно показано на мышах с дефицитом PPAR α [179].

8.2. Сопряжение с G-белками и внутриклеточная передача сигнала

Передача сигналов GPR119 осуществляется через G α_s , что приводит к внутриклеточному увеличению цАМФ [165, 194]. Кроме того, сообщалось о взаимодействии рецептора с G α_q и G α_i , при активации которых вторичным мессенджером служит IP $_3$ [194].

Следует отметить, что, например, в случае олеоилэтаноламида передача сигналов через различные G-белки комбинируется: 30–70% управляется G α_s , 10–30% – G α_q и 1–10% – G α_i . Вся передача сигналов в конечном итоге приводит к увеличению концентрации Ca $^{2+}$ в цитоплазме, что вызывает слияние инсулинсодержащих везикул с плазматической мембраной (рис. 6) [194].

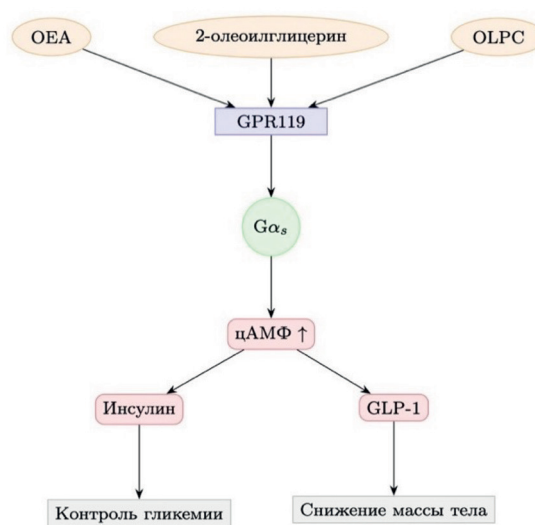


Рис. 6. Передача сигнала GPR119.

9. РЕЦЕПТОРЫ, ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РОДСТВЕННЫЕ КАННАБИНОИДНЫМ РЕЦЕПТОРАМ

Еще несколько орфанных GPCR (GPR3, GPR6, GPR12), благодаря тесной филогенетической близости с существующими СВ, рассматриваются как кандидаты в группу каннабиноидных рецепторов, и ведется поиск их эндогенных лигандов. Рецепторы GPR3, GPR6 и GPR12 филогенетически наиболее тесно связаны с каннабиноидными рецепторами, а также с рецепторами сфингозин-1-фосфата, рецептором лизофосфатидной кислоты, меланокортиновым рецептором и входят в состав так называемого МЕСА-кластера [219] (табл. 1).

В настоящее время кандидат в природные лиганды этих рецепторов – липид S1P (сфингозин-1-фосфат), однако окончательного ответа на вопрос об истинном лиганде еще нет. Физиологические проявления этих рецепторов весьма обширны: патологии нейродегенеративных заболеваний [195], метаболические нарушения, регуляция роста нейритов, созревание ооцитов.

GPR3 и GPR12 играют важную роль в развитии ожирения в связи со снижением метаболизма [196, 197]. GPR3 и GPR12 участвуют в созревании ооцитов у многих видов животных, включая чело-

века [198, 199]. Вместе с GPR6 и GPR12 они имеют решающее значение для роста нейритов из-за своей конститутивной активности по производству цАМФ [200].

Анализ рекрутирования β -аррестина-2 и накопления цАМФ показал, что CBD выступает в роли обратного агониста близкородственных орфанных рецепторов GPR3, GPR6 и GPR12, которые конститутивно активны и способны передавать сигналы через G_s -белок, G_i -белок и через механизмы, не опосредованные G-белками (рис. 7) [201]. Эндоканнабиноиды 2-AG и AEA, а также ноладиновый эфир и виродамин не влияли на рекрутирование β -аррестина-2 в клетках, экспрессирующих GPR3, GPR6 и GPR12; ни один из протестированных эндоканнабиноидов (до концентрации 100 мкМ) не изменял накопление цАМФ [198], что исключает эти соединения из предполагаемых лигандов.

Предположение, что сфингозин-1-фосфат выступает как агонист GPR3, GPR6 и GPR12 [201], было оспорено другими исследователями, которые не смогли воспроизвести результаты с помощью этого лиганда. Также не подтвердилось, что дигидросфингозин-1-фосфат служит агонистом GPR3 (рис. 7) [198, 202].

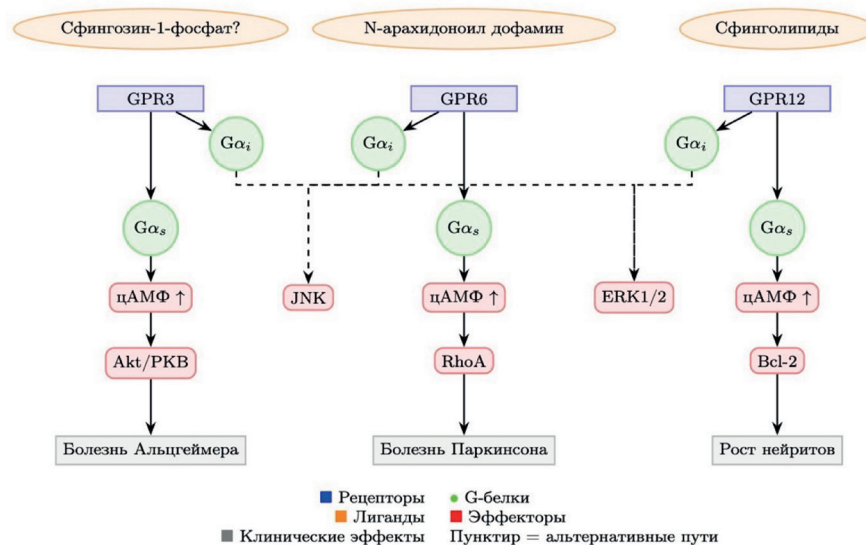


Рис. 7. Передача сигнала рецепторами GPR3, GPR6 и GPR12.

10. GPR3

10.1. Структура и функции

Рецептор GPR3 был идентифицирован как медиатор продукции амилоидного пептида A β при болезни Альцгеймера (БА) [198, 202, 203].

мРНК GPR3 экспрессируется в глазах, легких, почках, печени, семенниках и яичниках, а также в других тканях. В головном мозге мРНК GPR3 обильно экспрессируется в нейронах различных областей: коре, таламусе, гипоталамусе, миндалевидном теле, гиппокампе, гипофизе и мозжечке.

Обнаружена повышенная экспрессия белка GPR3 в нейронах посмертных срезов ткани головного мозга людей с БА.

Хлорид дифенилендиодония (DPI) [204], который стимулировал многочисленные сигнальные пути, включая мобилизацию Ca^{2+} , накопление цАМФ, рекрутирование β -аррестина-2 и интернализацию рецепторов в клетках НЕК293, стабильно экспрессирующих GPR3, рассматривается как один из предполагаемых агонистов GPR3. Для GPR3 также выявлен обратный агонист – AF64394, снижавший уровень накопления цАМФ. Примечательно, что помимо мономерной формы, у GPR3 обнаружен функциональный димер – особенность, редко встречающаяся у GPCR класса А. Более того, олигомеризация, по-видимому, связана с уникальным механизмом аутоингибирования, включающим внутриклеточные сигнальные петли, которые могут регулировать передачу сигнала через GPR3 [205].

10.2. Сопряжение с G-белками

GPR3 был впервые описан как конститутивный активатор аденилатциклазы в исследовании Эггерикса в 1995 г. [206]. В нем показали, что GPR3 активирует аденилатциклазу, измеряемую по накоплению цАМФ; уровень активации сопоставим с активацией других лиганд-активируемых рецепторов, связанных с $\text{G}\alpha_s$. Позднее [207] было установлено, что конститутивная активность обусловлена N-концом белка.

По данным [201], в присутствии сфингозин-1-фосфата (S1P) GPR3 способен сигнализировать через $\text{G}\alpha_i$, вызывая высвобождение Ca^{2+} из тапсигаргин-чувствительных запасов эндоплазматического ретикула, а также через $\text{G}\alpha_s$, что приводит к умеренному увеличению активности аденилатциклазы. При добавлении RTX, ингибирующего $\text{G}\alpha_i$, активность аденилатциклазы повышается. Удаление липидоподобных веществ из среды инкубации снижало конститутивную активность, что указывает на частичную зависимость активности GPR3 от неизвестных липидных факторов.

Активация GPR3 S1P, сопровождающаяся накоплением цАМФ, была также зарегистрирована у свиней [208] и грызунов [199]. Вместе с тем, исследование [204] не подтвердило эффекты S1P, но подтвердило конститутивную активность $\text{G}\alpha_s$.

10.3. Внутриклеточная передача сигнала

Танака [209] продемонстрировал, что GPR3 активирует передачу сигналов через ERK1/2 и протеинкиназу В (Akt), обеспечивая антиапоптози-

ческий эффект. В работе Huang et al., 2022 [145] показана активация ERK и JNK, а согласно [210], GPR3 стимулировал рост нейритов и формирование нейрональной поляриности через PI3-киназо-зависимый путь.

Дополнительно, в работе [211] показано, что экспрессия GPR3 в плазматической мембране увеличивает уровни PKA, при этом GPR3 транспортируется вдоль нейрита, способствуя локальной активации этой киназы.

Фармакологическое ингибирование $\text{G}\alpha_s$ и $\text{G}\alpha_i$, но не $\text{G}\alpha_q$, значительно снижало уровни фосфорилирования ERK [212], что свидетельствует о сопряжении GPR3 с $\text{G}\alpha_s$ и $\text{G}\alpha_i$ для запуска активации ERK.

11. GPR6

11.1. Структура и функции

Рецептор GPR6 участвует в C1q-опосредованной нейропротекции против А β -индуцированной нейротоксичности на мышинной модели болезни Альцгеймера [213]. При болезни Паркинсона (БП) снижение экспрессии GPR6 повышало уровень дофамина и уменьшало цАМФ в тканях полосатого тела, что приводило к снижению непроизвольных движений, характерных для данного заболевания. Поэтому снижение конститутивной активности GPR6 рассматривается как потенциальный терапевтический подход к лечению БП [214]. GPR3 облегчает нейропатическую боль [215] и участвует в формировании привыкания к кокаину [216].

GPR6 относится к орфанным рецепторам класса А, связан с $\text{G}\alpha_s$ и экспрессируется в полосатом теле, лобной коре, ретроспленальной коре, гиппокампе, миндалевидном теле и гипоталамусе человека. Рецептор конститутивно активирует аденилатциклазу, обеспечивая высокий уровень цАМФ.

Некоторые антагонисты каннабиноидов, включая SR144528, и агонист WIN55212-2 продемонстрировали активность на GPR6. Недавно выявлено, что N-ациламида, такие как N-арахидоноилдофамин, N-олеоилдофамин и N-пальмитоилдофамин, проявляют обратный агонизм к GPR6 в микромолярном диапазоне концентраций [217].

11.2. Сопряжение с G-белками

GPR6 конститутивно активирует $\text{G}\alpha_s$, что приводит к повышению внутриклеточного уровня цАМФ [211, 217]. Кроме того, конститутивная активность протекает и через конкурирующий сигнальный путь $\text{G}\alpha_i$ [201].

11.3. Внутриклеточная передача сигнала

Активация GPR6 запускает сигнальные пути, сходные с таковыми у GPR3. В частности, стимуляция GPR6 сфингозин-1-фосфатом вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных запасов через путь, опосредованный сфингозинкиназой [201, 218]. Активация сфингозинкиназы сопровождается повышением активности MAPK при окислительном стрессе [200]. Игнатов [218] показал, что GPR6 ингибирует апоптотическую гибель клеток посредством механизма, основанного на активации сфингозинкиназы и фосфорилировании ERK1/2.

12. GPR12

12.1. Структура и функции

Рецептор GPR12 относится к орфанным рецепторам, сходным по последовательности с каннабиноидными, и участвует в различных физиологических процессах [219]. Эндогенный лиганд пока не установлен, но в качестве потенциальных рассматриваются сфинголипиды, например сфингозинфосфорилхолин [220]. В экспериментах на клетках CHO и HEK293, трансфицированных геном *GPR12*, был выявлен тирозол из *Streptomyces* sp., способствующий значительному увеличению уровня цАМФ [221].

GPR12 вовлечен в развитие нейронов, регуляцию рака и рассматривается как потенциальная молекулярная мишень для каннабидиола (CBD) [222]. Однако некоторые исследователи считают, что GPR12 не удовлетворяет современным критериям каннабиноидного рецептора [66].

мРНК GPR12 обнаружена в гипофизе, нейронах лобной коры, грушевидной коры, таламуса, гипоталамуса, гиппокампа, миндалевидного тела и обонятельной луковицы. На периферии – в семенниках и ооцитах [198].

12.2. Сопряжение с G-белками

GPR12 характеризуется как конститутивной сигнализацией, так и сигнализацией, индуцированной агонистом. Конститутивная активность проходит через Ga_s и конкурирующий путь Ga_i , приводя к активации или ингибированию аденилатциклазы и высвобождению кальция из эндоплазматического ретикула [200, 201, 223]. Стимуляция S1P запускает высвобождение Ca^{2+} через путь, опосредованный сфингозинкиназой [201, 223], которая активируется посредством Ga_i -сигнального пути [224].

12.3. Внутриклеточная передача сигнала

GPR12 участвует в клеточной пролиферации и выживании, при этом активация ERK1/2 вовлечена

в процессы, опосредуемые GPR12 [225]. В клетках PC12 GPR12 стимулирует сигнальный путь ERK1/2 и увеличивает экспрессию Bcl-2, Bcl-xl и SYP [226]. Сверхэкспрессия рецептора повышает уровни Ki67 и Bcl-2 [227]. Каннабидиол действует как обратный агонист GPR12, снижая конститутивную выработку цАМФ, осуществляемую через путь Ga_s [228].

Кроме того, GPR12 снимает ингибирование регенерации аксонов за счет Ga_s /цАМФ/РКА-зависимого ингибирования малой ГТФазы RhoA, которая, в свою очередь, блокирует действие миелин-ассоциированного гликопротеина [228].

13. ДРУГИЕ ОРФАННЫЕ GPCR

Среди многих орфанных рецепторов примерно 120 типов пока не имеют установленных природных лигандов [229]. Классификация этих рецепторов в те или иные семейства основывается либо на филогенетической близости, либо на данных о лигандах, известных для родственных рецепторов. По второму критерию к потенциальным каннабиноидным рецепторам относят, в частности, GPR52.

GPR52 – высокоэволюционно консервативный орфанный рецептор, связанный с Ga_s /olf белками, с менее чем 20% гомологии последовательностей по сравнению с неклассическими GPCR [229]. Этот рецептор экспрессируется в полосатом теле, преимущественно на средних шипиковых нейронах, которые экспрессируют дофаминовые рецепторы D2, а также на кортикальных пирамидальных нейронах с дофаминовыми рецепторами D1.

GPR52 – рецептор семейства A, связанный с G_s , который конститутивно повышает уровень внутриклеточного цАМФ [230]. Он рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для лечения различных заболеваний центральной нервной системы, включая шизофрению, расстройства, вызванные употреблением стимуляторов, болезнь Хантингтона и другие психиатрические и неврологические расстройства [229].

Скрининг известных лигандов GPCR выявил, что каннабидиол (CBD) и O-1918 выступают как обратные агонисты GPR52 [230]. Однако для окончательной классификации рецептора и определения его эндогенного лиганда необходимы дальнейшие исследования.

14. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор систематизирует современные представления о неклассических каннабиноидных рецепторах (GPR55, GPR18, GPR119 и др.), углубляя понимание их роли в эндоканнабиноид-

ной системе (ЭКС) и за ее пределами. Можно сформулировать следующие основные положения об их работе: (1) механизмы сигнализации и функциональная пластичность – неклассические каннабиноидные рецепторы демонстрируют мультивалентность в передаче сигналов, взаимодействуя с различными G-белками ($G\alpha_q$, $G\alpha_s$, $G\alpha_{i/o}$, $G\alpha_{12/13}$). Например, активация GPR55 через $G\alpha_{q/13}$ запускает каскады RhoA/PLC и NFAT, что коррелирует с регуляцией боли и ангиогенеза, тогда как GPR119, связываясь с $G\alpha_s$, усиливает секрецию инсулина и GLP-1, открывая перспективы для лечения метаболических нарушений; (2) контекстная зависимость их активности (тканевая специфика, наличие корецепторов) объясняет противоречивые эффекты лигандов. Так, LPI через GPR55 стимулирует пролиферацию раковых клеток, но в нейронах модулирует синаптическую пластичность; (3) гетеродимеризация как регуляторный механизм – способность формировать гетерокомплексы (например, GPR55-CB1/2, GPR18-CB2) модифицирует фармакологический ответ. Это явление, подтвержденное методами BRET и siRNA, подчеркивает необходимость учитывать межрецепторные взаимодействия при разработке таргетных препаратов; (4) физиологическая интеграция липидных сигналов – неклассические каннабиноидные рецепторы выступают сенсорами эндогенных липидов (LPI, NAGly, синаптамида), адаптируя клеточный ответ к локальным условиям. Например, GPR110 опосредует нейропротекторные эффекты синаптамида через активацию cAMP/PKA в нейронах, а GPR92 регулирует нутритивный гомеостаз в кишечнике.

Для недавно открытых GPR3, GPR6 и GPR12 наблюдается конститутивная активность, которая может меняться под действием лиганда. Поскольку лигандами рассматриваемых рецепторов служат липиды, которые, как правило, синтезируются и высвобождаются по необходимости или могут постоянно присутствовать в межклеточном пространстве, можно предположить, что функция неклассических каннабиноидных рецепторов заключается в адаптации клетки к текущему контексту ткани путем интеграции разных сигналов, а не в быстрой реакции на возникающие стимулы. Однако данная гипотеза нуждается в дополнительной проверке.

Существенными пробелами в знаниях о неклассических каннабиноидных рецепторах представляются следующие: (1) недостаток данных о лигандной селективности (например, перекрестная активация GPR18 NAGly и RvD2); (2) ограниченное понимание внутриклеточной динамики сигнальных каскадов, особенно при гетеродимеризации;

(3) необходимость тканеспецифичных исследований для преодоления противоречий *in vitro*/*in vivo* (например, роль GPR55 в вазодилатации).

Перспективным направлением остается разработка селективных модуляторов, учитывающих контекстную активность рецепторов, и применение технологий (например, крио-ЭМ для GPR110) для детализации структурных основ лиганд-рецепторных взаимодействий.

Таким образом, неклассические каннабиноидные рецепторы представляют динамичные компоненты ЭКС, чья многогранная роль в физиологии и патологии требует дальнейшего изучения для реализации их потенциала в персонализированной медицине.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственного задания (шифр темы FFEU-2024-0053).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – НМГ, МГА, ВВБ; написание статьи – НМГ, МГА, ВВБ; анализ данных – НМГ, МКМ; администрирование проекта – ВВБ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matei D., Trofin D., Iordan D.A., Onu I., Condurache I., Ionite C., Buculei I. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. P. 1989.
<https://doi.org/10.3390/ijms24031989>
2. Simankowicz P., Stępniewska J. // J. Clin. Med. 2025. V. 14. P. 2851.
<https://doi.org/10.3390/jcm14082851>
3. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. // Pharmacol. Ther. 2007. V. 114. P. 13–33.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.005>

4. Chianese R., Ciaramella V., Scarpa D., Fasano S., Pierantoni R., Meccariello R. // *Int. J. Endocrinol.* 2013. V. 2013. P. 904748.
<https://doi.org/10.1155/2013/904748>.
5. Woodward D.F., Liang Y., Krauss A.H. // *Br. J. Pharmacol.* 2008. V. 153. P. 410–419.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.03.003>
6. Sang N., Zhang J., Chen C. // *J. Neurochem.* 2007. V. 102. P. 1966–1977.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04668.x>
7. Sugiura T., Kobayashi Y., Oka S., Waku K. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002. V. 66. P. 173–192.
<https://doi.org/10.1054/plf.2001.0356>
8. Scheyer A., Yasmin F., Naskar S., Patel S. // *Neuropsychopharmacology.* 2023. V. 48. P. 37–53.
<https://doi.org/10.1038/s41386-022-01438-7>
9. Balezina O.P., Tarasova E.O., Bogacheva P.O. // *Biochemistry (Moscow)* 2024. V. 89. P. 1759–1778.
<https://doi.org/10.1134/s0006297924100080>
10. Bobrov M.Yu., Akimov M.G., Gretskaya N.M., Serkov I.V., Barskov I.V., Khaspekov L.G., Bezuglov V.V. // *Endocannabinoids: Chemical Structure, Role in Physiological Processes and Therapeutic Effects.* Nova Science Publishers, 2015.
11. Brown A.J. // *Br. J. Pharmacol.* 2007. V. 152. P. 567–575.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707481>
12. Irving A., Abdulrazzaq G., Chan S.L.F., Penman J., Harvey J., Alexander S.P.H. // *Adv. Pharmacol.* 2017. V. 80. P. 223–247.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.04.004>
13. Ehrlich B., Patel M., Zheng X., Glass M. // *Canonical Cannabinoid Receptors.* In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2024.
https://doi.org/10.1007/7854_2024_556
14. Shen S.-Y., Wu C., Yang Z.-Q., Wang K.-X., Shao Z.-H., Yan W. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2025. V. 46. P. 1495–1510.
<https://doi.org/10.1038/s41401-024-01472-9>
15. An D., Peigneur S., Hendrickx L.A., Tytgat J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 5064.
<https://doi.org/10.3390/ijms21145064>
16. Moreno E., Cavic M., Krivokuca A., Canela E.I. // *Cancers* 2020. V. 12. P. 3275.
<https://doi.org/10.3390/cancers12113275>
17. Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 8268–8273.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8268>
18. Yin H., Chu A., Li W., Wang B., Shelton F., Otero F., Nguyen D.G., Caldwell J.S., Chen Y.A. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 12328–12338.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m806516200>
19. Bouma J., Soethoudt M., van Gils N., Xia L., van der Stelt M., Heitman L.H. // *Methods Mol. Biol.* 2023. V. 2576. P. 189–199.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2728-0_15
20. Haider R.S., Godbole A., Hoffmann C. // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2019. V. 57. P. 16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.10.005>
21. Janicot R., Garcia-Marcos M. // *Mol. Pharmacol.* 2024. V. 106. P. 129–144.
<https://doi.org/10.1124/molpharm.124.000949>
22. Pearce A., Redfern-Nichols T., Wills E., Rosa M., Manulak I., Sisk C., Huang X., Atakpa-Adaji P., Prole D.L., Ladds G. // *J. Cell Sci.* 2025. V. 138. P. jcs263434.
<https://doi.org/10.1242/jcs.263434>
23. Jean-Charles P.-Y., Kaur S., Shenoy S.K. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017. V. 70. P. 142–158.
<https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000482>
24. Ahn S., Shenoy S.K., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. // *Cell* 2020. V. 182. P. 1362–1362.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.034>
25. Howlett A.C., Abood M.E. // *Adv. Pharmacol.* 2017. V. 80. P. 169–206.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>
26. Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P.H., Di Marzo V., Elphick M.R., Greasley P.J., Hansen H.S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R., Ross R.A. // *Pharmacol. Rev.* 2010. V. 62. P. 588–631.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>
27. An D., Peigneur S., Hendrickx L.A., Tytgat J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 5064.
<https://doi.org/10.3390/ijms21145064>
28. Grabiec U., Dehghani F. // *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017. V. 2. P. 183–196.
<https://doi.org/10.1089/can.2017.0015>
29. Järbe T.U.C., Lamb R.J., Liu Q., Makriyannis A. // *Psychopharmacology.* 2006. V. 188. P. 315–323.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0517-x>
30. Coronado-Álvarez A., Romero-Cordero K., Macías-Triana L., Tatum-Kuri A., Vera-Barrón A., Budde H., Machado S., Yamamoto T., Imperatori C., Murillo-Rodríguez E. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2021. V. 110. P. 110301.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110301>
31. Lauckner J.E., Hille B., Mackie K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 19144–19149.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0509588102>
32. Glass M., Felder C.C. // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 5327–5333.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-14-05327.1997>
33. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R., Pertwee R.G., Grif-fin G., Bayewitch M., Barg J., Vogel Z. // *Biochem. Pharmacol.* 1995. V. 50. P. 83–90.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-d](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-d)
34. Robinson R.H., Meissler J.J., Fan X., Yu D., Adler M.W., Eisenstein T.K. // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2015. V. 10. P. 318–332.
<https://doi.org/10.1007/s11481-015-9611-3>
35. Mnpotra J.S., Qiao Z., Cai J., Lynch D.L., Gros-sfield A., Leioatts N., Hurst D.P., Pitman M.C., Song Z.-H., Reggio P.H. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 20259–20272.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m113.539916>

36. Oka S., Nakajima K., Yamashita A., Kishimoto S., Sugiura T. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. V. 362. P. 928–934.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.078>
37. Lauckner J.E., Jensen J.B., Chen H.-Y., Lu H.-C., Hille B., Mackie K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 2699–2704.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0711278105>
38. Akimov M.G., Gamisonia A.M., Dudina P.V., Grets-kaya N.M., Gaydaryova A.A., Kuznetsov A.S., Zinchenko G.N., Bezuglov V.V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 622.
<https://doi.org/10.3390/ijms22020622>
39. McHugh D., Hu S.S., Rimmerman N., Juknat A., Vogel Z., Walker J.M., Bradshaw H.B. // *BMC Neurosci.* 2010. V. 11. P. 44.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-44>
40. Zhang X., Maor Y., Wang J., Kunos G., Groopman J. // *Br. J. Pharmacol.* 2010. V. 160. P. 1583–1594.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00841.x>
41. Henstidge C.M., Balenga N.A.B., Ford L.A., Ross R.A., Waldhoer M., Irving A.J. // *FASEB J.* 2009. V. 23. P. 183–193.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-108670>
42. Soderstrom K., Soliman E., Van Dross R. // *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. P. 720.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00720>
43. Sharir H., Abood M.E. // *Pharmacol. Ther.* 2010. V. 126. P. 301–313.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.02.004>
44. Godlewski G., Offertaler L., Wagner J.A., Kunos G. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009. V. 89. P. 105–111.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.07.001>
45. Overton H.A., Babbs A.J., Doel S.M., Fyfe M.C.T., Gardner L.S., Griffin G., Jackson H.C., Procter M.J., Rasamison C.M., Tang-Christensen M., Widowson P.S., Williams G.M., Reynet C. // *Cell Metab.* 2006. V. 3. P. 167–175.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.004>
46. Zhao J., Zhao Y., Hu Y., Peng J. // *Cell Mol. Biol. Lett.* 2021. V. 26. P. 32.
<https://doi.org/10.1186/s11658-021-00264-x>
47. Hansen K.B., Rosenkilde M.M., Knop F.K., Wellner N., Diep T.A., Rehfeld J.F., Andersen U.B., Holst J.J., Hansen H.S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 96. P. E1409–E1417.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0647>
48. Kogure R., Toyama K., Hiyamuta S., Kojima I., Takeda S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. V. 416. P. 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.141>
49. Arifin S.A., Paternoster S., Carlessi R., Casari I., Ekberg J.H., Maffucci T., Newsholme P., Rosenkilde M.M., Falasca M. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2018. V. 1863. P. 1132–1141.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.06.007>
50. Zhu X., Huang W., Qi H. // *GPR119 Agonists: A Novel Strategy for Type 2 Diabetes Treatment* InTech. 2013.
<https://doi.org/10.5772/48444>
51. Gantz I., Muraoka A., Yang Y.-K., Samuelson L.C., Zimmerman E.M., Cook H., Yamada T. // *3Genomics.* 1997. V. 42. P. 462–466.
<https://doi.org/10.1006/geno.1997.4752>
52. Burstein S.H., McQuain C.A., Ross A.H., Salmonsen R.A., Zurier R.E. // *J. Cell. Biochem.* 2011. V. 112. P. 3227–3233.
<https://doi.org/10.1002/jcb.23245>
53. Kohno M., Hasegawa H., Inoue A., Muraoka M., Miyazaki T., Oka K., Yasukawa M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 347. P. 827–832.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.175>
54. Bradshaw H.B., Lee S.H., McHugh D. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009. V. 89. P. 131–134.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.04.006>
55. MacIntyre J., Dong A., Straiker A., Zhu J., Howlett S.E., Bagher A., Denovan-Wright E., Yu D.-Y., Kelly M.E.M. // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. V. 735. P. 105–114.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.055>
56. Morales P., Lago-Fernandez A., Hurst D.P., Sotudeh N., Brailoiu E., Reggio P.H., Abood M.E., Jagerovic N. // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 14216–14227.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00926>
57. Prömel S., Waller-Evans H., Dixon J., Zahn D., Colledge W.H., Doran J., Carlton M.B.L., Grosse J., Schöneberg T., Russ A.P., Langenhan T. // *Dev. Dyn.* 2012. V. 241. P. 1591–1602.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.23841>
58. Lee J.-W., Huang B.X., Kwon H., Rashid M.A., Kharebava G., Desai A., Patnaik S., Marugan J., Kim H.-Y. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 13123.
<https://doi.org/10.1038/ncomms13123>
59. Zhu X., Qian Y., Li X., Xu Z., Xia R., Wang N., Liang J., Yin H., Zhang A., Guo C., Wang G., He Y. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. P. 5513.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33173-4>
60. Oh D.Y., Yoon J.M., Moon M.J., Hwang J.-I., Choe H., Lee J.Y., Kim J.I., Kim S., Rhim H., O'Dell D.K., Walker J.M., Na H.S., Lee M.G., Kwon H.B., Kim K., Seong J.Y. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 21054–21064.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m708908200>
61. Laun A.S., Shrader S.H., Brown K.J., Song Z.-H. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2019. V. 40. P. 300–308.
<https://doi.org/10.1038/s41401-018-0031-9>
62. Uhlenbrock K., Gassenhuber H., Kostenis E. // *Cell. Signal.* 2002. V. 14. P. 941–953.
[https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(02\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00041-4)
63. Thathiah A., Spittaels K., Hoffmann M., Staes M., Cohen A., Horré K., Vanbrabant M., Coun F., Baekelandt V., Delacourte A., Fischer D.F., Pollet D., De Strooper B., Merchiers P. // *Science.* 2009. V. 323. P. 946–951.
<https://doi.org/10.1126/science.1160649>
64. Isawi I.H., Morales P., Sotudeh N., Hurst D.P., Lynch D.L., Reggio P.H. // *Molecules.* 2020. V. 25. P. 725.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030725>

65. Lin Z.-J., Lu X.-M., Zhu T.-J., Fang Y.-C., Gu Q.-Q., Zhu W. // Arch. Pharm. Res. 2008. V. 31. P. 1108–1114.
<https://doi.org/10.1007/s12272-001-1276-4>
66. Allende G., Chávez-Reyes J., Guerrero-Alba R., Vázquez-León P., Marichal-Cancino B.A. // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 628.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00628>
67. Stančić A., Jandl K., Hasenöhr C., Reichmann F., Marsche G., Schuligoi R., Heinemann A., Storr M., Schicho R. // Neurogastroenterol. Motil. 2015. V. 27. P. 1432–1445.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12639>
68. Chiurchiù V., Lanuti M., De Bardi M., Battistini L., Maccarrone M. // Int. Immunol. 2015. V. 27. P. 153–160.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxu097>
69. Sharir H., Console-Bram L., Mundy C., Popoff S.N., Kapur A., Abood M.E. // J. Neuroimmune Pharmacol. 2012. V. 7. P. 856–865.
<https://doi.org/10.1007/s11481-012-9351-6>
70. Claff T., Ebenhoch R., Kley J.T., Magarkar A., Nar H., Weichert D. // Nat. Commun. 2025. V. 16. P. 1973.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-57204-y>
71. Oka S., Nakajima K., Yamashita A., Kishimoto S., Sugiura T. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007. V. 362. P. 928–934.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.078>
72. Baker D., Pryce G., Davies W.L., Hiley C.R. // Trends Pharmacol. Sci. 2006. V. 27. P. 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.003>
73. Civelli O., Reinscheid R.K., Zhang Y., Wang Z., Fredriksson R., Schiöth H.B. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2013. V. 53. P. 127–146.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134548>
74. Petit F., Donlan M., Michel A. // Chem. Biol. Drug Des. 2006. V. 67. P. 252–253.
<https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2006.00370.x>
75. Garland S.L. // SLAS Discov. 2013. V. 18. P. 947–966.
<https://doi.org/10.1177/1087057113498418>
76. Irving A., Abdulrazzaq G., Chan S.L.F., Penman J., Harvey J., Alexander S.P.H. // Adv. Pharmacol. 2017. V. 80. P. 223–247.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.04.004>
77. Brown A.J. // Br. J. Pharmacol. 2007. V. 152. P. 567–575.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707481>
78. Sharir H., Abood M.E. // Pharmacol. Ther. 2010. V. 126. P. 301–313.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.02.004>
79. Sawzdargo M., Nguyen T., Lee D.K., Lynch K.R., Cheng R., Heng H.H.Q., George S.R., O'Dowd B.F. // Mol. Brain Res. 1999. V. 64. P. 193–198.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00277-0](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00277-0)
80. Waldeck-Weiermair M., Zoratti C., Osibow K., Balenga N., Goessnitzer E., Waldhoer M., Malli R., Graier W.F. // J. Cell Sci. 2008. V. 121. P. 1704–1717.
<https://doi.org/10.1242/jcs.020958>
81. Lauckner J.E., Jensen J.B., Chen H.-Y., Lu H.-C., Hille B., Mackie K. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. P. 2699–2704.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0711278105>
82. He Y., Shen H., Bi G.-H., Zhang H.-Y., Soler-Cedeño O., Alton H., Yang Y., Xi Z.-X. // Transl. Psychiatry. 2024. V. 14. P. 101.
<https://doi.org/10.1038/s41398-024-02820-3>
83. Staton P.C., Hatcher J.P., Walker D.J., Morrison A.D., Shapland E.M., Hughes J.P., Chong E., Mander P.K., Green P.J., Billinton A., Fulleylove M., Lancaster H.C., Smith J.C., Bailey L.T., Wise A., Brown A.J., Richardson J.C., Chessell I.P. // Pain. 2008. V. 139. P. 225–236.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.006>
84. Schuelert N., McDougall J.J. // Neurosci. Lett. 2011. V. 500. P. 72–76.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.06.004>
85. Hu G., Ren G., Shi Y. // Oncogene. 2011. V. 30. P. 139–141.
<https://doi.org/10.1038/onc.2010.502>
86. Zhang X., Maor Y., Wang J., Kunos G., Groopman J. // Br. J. Pharmacol. 2010. V. 160. P. 1583–1594.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00841.x>
87. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P.J. // Br. J. Pharmacol. 2007. V. 152. P. 1092–1101.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
88. Sylantyev S., Jensen T.P., Ross R.A., Rusakov D.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. P. 5193–5198.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1211204110>
89. Henstridge C.M., Balenga N.A.B., Ford L.A., Ross R.A., Waldhoer M., Irving A.J. // FASEB J. 2009. V. 23. P. 183–193.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-108670>
90. Busse R., Edwards G., Félétou M., Fleming I., Vanhoutte P.M., Weston A.H. // Trends Pharmacol. Sci. 2002. V. 23. P. 374–380.
[https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02050-3](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02050-3)
91. Abood M.E., Sorensen R.G., Stella N. (Eds.) // endo-CANNABINOIDS: Actions at Non-CB1/CB2 Cannabinoid Receptors. New York: Springer, V. 24. 2013.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4669-9>
92. Jári Z., Wagner J.A., Varga K., Lake K.D., Compton D.R., Martin B.R., Zimmer A.M., Bonner T.I., Buckley N.E., Mezey E., Razdan R.K., Zimmer A., Kunos G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 14136–14141.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.24.14136>
93. White R., Hiley C.R. // Br. J. Pharmacol. 1997. V. 122. P. 1573–1584.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701601>
94. Johns D.G., Behm D.J., Walker D.J., Ao Z., Shapland E.M., Daniels D.A., Riddick M., Dowell S., Staton P.C., Green P., Shabon U., Bao W., Aiyar N., Yue T., Brown A.J., Morrison A.D., Douglas S.A. // Br. J. Pharmacol. 2007. V. 152. P. 825–831.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707462>
95. Oka S., Toshida T., Maruyama K., Nakajima K., Yamashita A., Sugiura T. // J. Biochem. 2009. V. 145. P. 13–20.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvn136>

96. Kapur A., Zhao P., Sharir H., Bai Y., Caron M.G., Barak L.S., Abood M.E. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 29817–29827.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.027243>
97. Brennehan D.E., Petkanas D., Ippolito M., Ward S.J. // *J. Mol. Neurosci.* 2025. V. 75. P. 35.
<https://doi.org/10.1007/s12031-025-02326-7>
98. Bondarenko A., Waldeck-Weiermair M., Naghdi S., Poteser M., Malli R., Graier W.F. // *Br. J. Pharmacol.* 2010. V. 161. P. 308–320.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00744.x>
99. Akimov M.G., Gamisonia A.M., Dudina P.V., Grets-kaya N.M., Gaydaryova A.A., Kuznetsov A.S., Zinchenko G.N., Bezuglov V.V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 622.
<https://doi.org/10.3390/ijms22020622>
100. Ayakannu T., Taylor A.H., Konje J.C. // *Histochem. Cell Biol.* 2021. V. 156. P. 449–460.
<https://doi.org/10.1007/s00418-021-02018-4>
101. Ismail H.T.H., AbdelMageed M., Lindmark G., Hammarström M.-L., Hammarström S., Sitohy B. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 4556.
<https://doi.org/10.3390/ijms23094556>
102. Wang T., Xia K., Qiu T., Han S., Chen Z., Ma X., Zhang L., Zou J., Zhang Y., Yu B., Kong C., Guo J., Liu Y., Zhou J., Zheng S. // *Aging (Albany NY)*. 2023. V. 15. P. 8930–8947.
<https://doi.org/10.18632/aging.204569>
103. Calvillo-Robledo A., Cervantes-Villagrana R.D., Morales P., Marichal-Cancino B.A. // *Life Sci.* 2022. V. 301. P. 120596.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120596>
104. Nakajima K., Oka S., Tanikawa T., Nemoto-Sasaki Y., Matsumoto N., Ishiguro H., Arata Y., Sugiura T., Yamashita A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 10932.
<https://doi.org/10.3390/ijms231810932>
105. Kolbe M.R., Hohmann T., Hohmann U., Maronde E., Golbik R., Prell J., Illert J., Strauss C., Dehghani F. // *Cells*. 2023. V. 12. P. 2646.
<https://doi.org/10.3390/cells12222646>
106. Martínez-Pinilla E., Reyes-Resina I., Oñatibia-Astibia A., Zamarbide M., Ricobaraza A., Navarro G., Moreno E., Dopeso-Reyes I.G., Sierra S., Rico A.J., Roda E., Lanciego J.L., Franco R. // *Exp. Neurol.* 2014. V. 261. P. 44–52.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.008>
107. Moreno E., Andradas C., Medrano M., Caffarel M.M., Pérez-Gómez E., Blasco-Benito S., Gómez-Cañas M., Pazos M.R., Irving A.J., Lluís C., Canela E.I., Fernández-Ruiz J., Guzmán M., McCormick P.J., Sánchez C. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 21960–21972.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.571747>
108. Norregaard K., Benned-Jensen T., Marie Rosenkilde M. // *6CTMC*. 2011. V. 11. P. 618–628.
<https://doi.org/10.2174/1874467210902020140>
109. Gantz I., Muraoka A., Yang Y.-K., Samuelson L.C., Zimmerman E.M., Cook H., Yamada T. // *3Genomics*. 1997. V. 42. P. 462–466.
<https://doi.org/10.1006/geno.1997.4752>
110. Huang S.M., Bisogno T., Petros T.J., Chang S.Y., Zavitsanos P.A., Zipkin R.E., Sivakumar R., Coop A., Maeda D.Y., De Petrocellis L., Burstein S., Di Marzo V., Walker J.M. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 42639–42644.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M107351200>
111. Burstein S.H., McQuain C.A., Ross A.H., Salmonsen R.A., Zurier R.E. // *J. Cell. Biochem.* 2011. V. 112. P. 3227–3233.
<https://doi.org/10.1002/jcb.23245>
112. Rimmerman N., Bradshaw H.B., Hughes H.V., Chen J.S.-C., Hu S.S.-J., McHugh D., Vefring E., Jahnsen J.A., Thompson E.L., Masuda K., Cravatt B.F., Burstein S., Vasko M.R., Prieto A.L., O'Dell D.K., Walker J.M. // *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74. P. 213–224.
<https://doi.org/10.1124/mol.108.045997>
113. Wiles A.L., Pearlman R., Rosvall M., Aubrey K.R., Vandenberg R.J. // *J. Neurochem.* 2006. V. 99. P. 781–786.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04107.x>
114. Jeong H., Vandenberg R.J., Vaughan C.W. // *Br. J. Pharmacol.* 2010. V. 161. P. 925–935.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00935.x>
115. Yang Z., Aubrey K.R., Alroy I., Harvey R.J., Vandenberg R.J., Lynch J.W. // *Biochem. Pharmacol.* 2008. V. 76. P. 1014–1023.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.037>
116. Parmar N., Ho W.V. // *Br. J. Pharmacol.* 2010. V. 160. P. 594–603.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00622.x>
117. Bondarenko A.I., Panasiuk O., Drachuk K., Montecucco F., Brandt K.J., Mach F. // *Vasc. Pharmacol.* 2018. V. 102. P. 44–55.
<https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.004>
118. Ikeda Y., Iguchi H., Nakata M., Ioka R.X., Tanaka T., Iwasaki S., Magoori K., Takayasu S., Yamamoto T.T., Kodama T., Yada T., Sakurai T., Yanagisawa M., Sakai J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 333. P. 778–786.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.005>
119. Kohno M., Hasegawa H., Inoue A., Muraoka M., Miyazaki T., Oka K., Yasukawa M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 347. P. 827–832.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.175>
120. McHugh D., Hu S.S., Rimmerman N., Juknat A., Vogel Z., Walker J.M., Bradshaw H.B. // *BMC Neurosci.* 2010. V. 11. P. 44.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-44>
121. McHugh D., Roskowski D., Xie S., Bradshaw H.B. // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 4. P. 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00162>
122. McHugh D., Page J., Dunn E., Bradshaw H.B. // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 165. P. 2414–2424.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01497.x>
123. McHugh D., Wager-Miller J., Page J., Bradshaw H.B. // *J. Mol. Signal.* 2012. V. 7. P. 10.
<https://doi.org/10.1186/1750-2187-7-10>
124. Flegel C., Vogel F., Hofreuter A., Wojcik S., Schoeder C., Kieć-Kononowicz K., Brockmeyer N.H., Müller C.E., Becker C., Altmüller J., Hatt H., Gisselmann G. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 32255.
<https://doi.org/10.1038/srep32255>

125. Morales P., Lago-Fernandez A., Hurst D.P., Sotudeh N., Brailoiu E., Reggio P.H., Abood M.E., Jagerovic N. // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. P. 14216–14227.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00926>
126. Lu V.B., Puhl H.L., Ikeda S.R. // *Mol. Pharmacol.* 2013. V. 83. P. 267–282.
<https://doi.org/10.1124/mol.112.081182>
127. Console-Bram L., Brailoiu E., Brailoiu G.C., Sharir H., Abood M.E. // *Br. J. Pharmacol.* 2014. V. 171. P. 3908–3917.
<https://doi.org/10.1111/bph.12746>
128. Abdulrazzaq G., Chan N., Alexander S. // 2015. Nova Scotia-Canada. the 25th Anniversaray of the International Cannabinoid Research Society 2015. Conference poster.
129. MacIntyre J., Dong A., Straiker A., Zhu J., Howlett S.E., Bagher A., Denovan-Wright E., Yu D.-Y., Kelly M.E.M. // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. V. 735. P. 105–114.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.055>
130. Penumarti A., Abdel-Rahman A.A. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. V. 349. P. 29–38.
<https://doi.org/10.1124/jpet.113.209213>
131. Qin Y., Verdegaal E.M.E., Siderius M., Bebelman J.P., Smit M.J., Leurs R., Willemze R., Tensen C.P., Osanto S. // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011. V. 24. P. 207–218.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00781.x>
132. Chiang N., Dalli J., Colas R.A., Serhan C.N. // *J. Exp. Med.* 2015. V. 212. P. 1203–1217.
<https://doi.org/10.1084/jem.20150225>
133. Honkisz-Orzechowska E., Łażewska D., Baran G., Kieć-Kononowicz K. // *Molecules.* 2024. V. 29. P. 1258.
<https://doi.org/10.3390/molecules29061258>
134. Davenport A.P., Alexander S.P.H., Sharman J.L., Pawson A.J., Benson H.E., Monaghan A.E., Liew W.C., Mpamhanga C.P., Bonner T.I., Neubig R.R., Pin J.P., Spedding M., Harmar A.J. // *Pharmacol. Rev.* 2013. V. 65. P. 967–986.
<https://doi.org/10.1124/pr.112.007179>
135. Finlay D.B., Joseph W.R., Grimsey N.L., Glass M. // *PeerJ.* 2016. V. 4. P. e1835.
<https://doi.org/10.7717/peerj.1835>
136. Takenouchi R., Inoue K., Kambe Y., Miyata A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. V. 418. P. 366–371.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.027>
137. Chiang N., De La Rosa X., Libreros S., Serhan C.N. // *J. Immunol.* 2017. V. 198. P. 842–851.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601650>
138. Reyes-Resina I., Navarro G., Aguinaga D., Canela E.I., Schoeder C.T., Zaluski M., Kieć-Kononowicz K., Saura C.A., Müller C.E., Franco R. // *Biochem. Pharmacol.* 2018. V. 157. P. 169–179.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.001>
139. Amisten S., Braun O.Ö., Bengtsson A., Erlinge D. // *Thromb. Res.* 2008. V. 122. P. 47–57.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.08.014>
140. Kotarsky K., Boketoft A., Bristulf J., Nilsson N.E., Norberg A., Hansson S., Owman C., Sillard R., Leeb-Lundberg L.M.F., Olde B. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. V. 318. P. 619–628.
<https://doi.org/10.1124/jpet.105.098848>
141. Williams J.R., Khandoga A.L., Goyal P., Fells J.I., Perygin D.H., Siess W., Parrill A.L., Tigyi G., Fujiwara Y. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 17304–17319.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.003194>
142. Lee C.-W., Rivera R., Dubin A.E., Chun J. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 4310–4317.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M610826200>
143. Khandoga A.L., Pandey D., Welsch U., Brandl R., Siess W. // *Cardiovasc. Res.* 2011. V. 90. P. 157–164.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvq369>
144. Wellendorph P., Johansen L.D., Bräuner-Osborne H. // *Vitam. Horm.* 2010. V. 84. P. 151–184.
<https://doi.org/10.1124/mol.109.055244>
145. De Souza C.O., Paschoal V.A., Sun X., Vishvanath L., Zhang Q., Shao M., Onodera T., Chen S., Joffin N., Bueno L.M.A., Gupta R.K., Oh D.Y. // *J. Clin. Invest.* 2022. V. 132. P. e160097.
<https://doi.org/10.1172/JCI160097>
146. Oh D.Y., Yoon J.M., Moon M.J., Hwang J.-I., Choe H., Lee J.Y., Kim J.I., Kim S., Rhim H., O'Dell D.K., Walker J.M., Na H.S., Lee M.G., Kwon H.B., Kim K., Seong J.Y. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 21054–21064.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M708908200>
147. Hu J., Oda S.K., Shotts K., Donovan E.E., Strauch P., Pujanauski L.M., Victorino F., Al-Shami A., Fujiwara Y., Tigyi G., Oravec T., Pelanda R., Torres R.M. // *J. Immunol.* 2014. V. 193. P. 85–95.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300429>
148. Paugh S.W., Cassidy M.P., He H., Milstien S., Sim-Selley L.J., Spiegel S., Selley D.E. // *Mol. Pharmacol.* 2006. V. 70. P. 41–50.
<https://doi.org/10.1124/mol.105.020552>
149. Dacheux M.A., Norman D.D., Tigyi G.J., Lee S.C. // *Pharmacol. Ther.* 2023. V. 245. P. 108414.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108414>
150. Lee J.-W., Huang B.X., Kwon H., Rashid M.A., Kharebava G., Desai A., Patnaik S., Marugan J., Kim H.-Y. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 13123.
<https://doi.org/10.1038/ncomms13123>
151. Huang B.X., Hu X., Kwon H.-S., Fu C., Lee J.-W., Southall N., Marugan J., Kim H.-Y. // *Commun. Biol.* 2020. V. 3. P. 109.
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-0831-6>
152. Kim H.-Y., Spector A.A. // *Mol. Asp. Med.* 2018. V. 64. P. 34–44.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.03.004>
153. Kwon H.-S., Kevala K., Qian H., Abu-Asab M., Patnaik S., Marugan J., Kim H.-Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 5340.
<https://doi.org/10.3390/ijms24065340>
154. Huang B.X., Chen H., Joo Y., Kwon H.-S., Fu C., Spector A.A., Kim H.-Y. // *iScience.* 2023. V. 26. P. 106550.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106550>

155. Bhat R.R., Yadav P., Sahay D., Bhargava D.K., Creighton C.J., Yazdanfar S., Al-rawi A., Yadav V., Qin L., Nanda S., Sethunath V., Fu X., De Angelis C., Narkar V.A., Osborne C.K., Schiff R., Trivedi M.V. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. V. 170. P. 279–292. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4751-9>
156. Abdulkareem N.M., Bhat R., Qin L., Vasaiakar S., Gopinathan A., Mitchell T., Shea M.J., Nanda S., Thangavel H., Zhang B., De Angelis C., Schiff R., Trivedi M.V. // *FASEB J.* 2021. V. 35. P. e21719. <https://doi.org/10.1096/fj.202100070R>
157. Jones D.T.D., Dates A.N., Rawson S.D., Burruss M.M., Lipper C.H., Blacklow S.C. // *Nat. Commun.* 2023. V. 14. P. 2490. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38083-7>
158. Nam H.-J., Kim Y.-J., Kang J.-H., Lee S.-J. // *Cell Death Discov.* 2022. V. 8. P. 271. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01053-x>
159. Ma B., Zhu J., Tan J., Mao Y., Tang L., Shen C., Zhang H., Kuang Y., Fei J., Yang X., Wang Z. // *Am. J. Cancer Res.* 2017. V. 7. P. 433–447. <https://doi.org/10.7150/ajcr.17463>
160. Kim H.-Y., Huang B.X., Spector A.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 4635. <https://doi.org/10.3390/ijms23094635>
161. Kwon H.-S., Kevala K., Qian H., Abu-Asab M., Patnaik S., Marugan J., Kim H.-Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 5340. <https://doi.org/10.3390/ijms24065340>
162. Park T., Chen H., Kim H.-Y. // *J. Neuroinflammation.* 2019. V. 16. P. 225. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1621-2>
163. Soga T., Ohishi T., Matsui T., Saito T., Matsumoto M., Takasaki J., Matsumoto S., Kamohara M., Hiyama H., Yoshida S., Momose K., Ueda Y., Matsushime H., Kobori M., Furuichi K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 326. P. 744–751. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.120>
164. Chu Z.-L., Carroll C., Alfonso J., Gutierrez V., He H., Lucman A., Pedraza M., Mondala H., Gao H., Bagnol D., Chen R., Jones R.M., Behan D.P., Leonard J. // *Endocrinology.* 2008. V. 149. P. 2038–2047. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0966>
165. Lauffer L.M., Iakoubov R., Brubaker P.L. // *Diabetes.* 2009. V. 58. P. 1058–1066. <https://doi.org/10.2337/db08-1237>
166. Cornall L.M., Mathai M.L., Hryciw D.H., McAinch A.J. // *Drug Discov. Today.* 2014. V. 19. P. 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.021>
167. Yang J.W., Kim H.S., Im J.H., Kim J.W., Jun D.W., Lim S.C., Lee K., Choi J.M., Kim S.K., Kang K.W. // *FASEB J.* 2016. V. 30. P. 324–335. <https://doi.org/10.1096/fj.15-273771>
168. Gerlach L., Beyer A.-S.L., Kaemmerer D., Sanger J., Evert K., Schulz S., Lupp A. // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. P. 18993. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46395-3>
169. Yamaguchi Y., Murai I., Goto K., Doi S., Zhou H., Set-su G., Shimatani H., Okamura H., Miyake T., Doi M. // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. 22406. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01764-8>
170. Zhu X., Huang W., Qi H. // In: Oguntibeju O. (Ed.) *Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives.* InTech, 2013. <https://doi.org/10.5772/48444>
171. Chu Z.-L., Jones R.M., He H., Carroll C., Gutierrez V., Lucman A., Moloney M., Gao H., Mondala H., Bagnol D., Unett D., Liang Y., Demarest K., Semple G., Behan D.P., Leonard J. // *Endocrinology.* 2007. V. 148. P. 2601–2609. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0966>
172. Lan H., Vassileva G., Corona A., Liu L., Baker H., Golovko A., Abbondanzo S.J., Hu W., Yang S., Ning Y., Del Vecchio R.A., Poulet F., Laverty M., Gustafsson E.L., Hedrick J.A., Kowalski T.J. // *J. Endocrinol.* 2009. V. 201. P. 219–230. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0453>
173. Semple G., Fioravanti B., Pereira G., Calderon I., Uy J., Choi K., Xiong Y., Ren A., Morgan M., Dave V., Thomsen W., Unett D.J., Xing C., Bossie S., Carroll C., Chu Z.-L., Grottick A.J., Hauser E.K., Leonard J., Jones R.M. // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. P. 5172–5175. <https://doi.org/10.1021/jm8006867>
174. Flock G., Holland D., Seino Y., Drucker D.J. // *Endocrinology.* 2011. V. 152. P. 374–383. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1047>
175. Overton H.A., Babbs A.J., Doel S.M., Fyfe M.C.T., Gardner L.S., Griffin G., Jackson H.C., Procter M.J., Rasamison C.M., Tang-Christensen M., Widdowson P.S., Williams G.M., Reynet C. // *Cell Metab.* 2006. V. 3. P. 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.004>
176. Chu Z.-L., Carroll C., Chen R., Alfonso J., Gutierrez V., He H., Lucman A., Xing C., Sebring K., Zhou J., Wagner B., Unett D., Jones R.M., Behan D.P., Leonard J. // *Mol. Endocrinol.* 2010. V. 24. P. 161–170. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0239>
177. Syed S.K., Bui H.H., Beavers L.S., Farb T.B., Ficorilli J., Chesterfield A.K., Kuo M.-S., Bokvist K., Barrett D.G., Efanov A.M. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. P. <https://doi.org/10.3390/ijms22031034E1469-E1478>
178. Im D.-S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 1034. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00269.2012>
179. Fu J., Gaetani S., Oveisi F., Lo Verme J., Serrano A., Rodríguez De Fonseca F., Rosengarth A., Luecke H., Di Giacomo B., Tarzia G., Piomelli D. // *Nature.* 2003. V. 425. P. 90–93. <https://doi.org/10.1038/nature01921>
180. Gaetani S., Fu J., Cassano T., Dipasquale P., Romano A., Righetti L., Cianci S., Laconca L., Giannini E., Scaccianoce S., Mairesse J., Cuomo V., Piomelli D. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 8096–8101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0036-10.2010>
181. Sun Y., Alexander S.P.H., Garle M.J., Gibson C.L., Hewitt K., Murphy S.P., Kendall D.A., Bennett A.J. // *Br. J. Pharmacol.* 2007. V. 152. P. 734–743. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707478>
182. Bilbao A., Blanco E., Luque-Rojas M.J., Suárez J., Palomino A., Vida M., Araos P., Bermúdez-Silva F.J., Fernández-Espejo E., Spanagel R., Rodríguez De Fonseca F. // *Addiction Biol.* 2013. V. 18. P. 78–87. <https://doi.org/10.1111/adb.12006>

183. Bilbao A., Serrano A., Cippitelli A., Pavón F.J., Giuffrida A., Suárez J., García-Marchena N., Baixeras E., Gómez De Heras R., Orio L., Alén F., Cicciocioppo R., Cravatt B.F., Parsons L.H., Piomelli D., Rodríguez De Fonseca F. // *Addiction Biol.* 2016. V. 21. P. 859–872.
<https://doi.org/10.1111/adb.12276>
184. Fan A., Wu X., Wu H., Li L., Huang R., Zhu Y., Qiu Y., Fu J., Ren J., Zhu C. // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. P. e85337.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085337>
185. Ahern G.P. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 30429–30434.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M305051200>
186. Rahnasto-Rilla M., Kokkola T., Jarho E., Lahtela-Kakkonen M., Moaddel R. // *ChemBioChem*. 2016. V. 17. P. 77–81.
<https://doi.org/10.1002/cbic.201500482>
187. Hansen K.B., Rosenkilde M.M., Knop F.K., Wellner N., Diep T.A., Rehfeld J.F., Andersen U.B., Holst J.J., Hansen H.S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 96. P. E1409–E1417.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0647>
188. Ning Y., O'Neill K., Lan H., Pang L., Shan L.X., Hawes B.E., Hedrick J.A. // *Br. J. Pharmacol.* 2008. V. 155. P. 1056–1065.
<https://doi.org/10.1038/bjp.2008.337>
189. Engelstoft M.S., Norn C., Hauge M., Holliday N.D., Elster L., Lehmann J., Jones R.M., Frimurer T.M., Schwartz T.W. // *Br. J. Pharmacol.* 2014. V. 171. P. 5774–5789.
<https://doi.org/10.1111/bph.12877>
190. Cox H.M., Tough I.R., Woolston A.-M., Zhang L., Nguyen A.D., Sainsbury A., Herzog H. // *Cell Metab.* 2010. V. 11. P. 532–542.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.014>
191. Kogure R., Toyama K., Hiyamuta S., Kojima I., Takeda S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. V. 416. P. 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.141>
192. Hansen H.S., Rosenkilde M.M., Holst J.J., Schwartz T.W. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. V. 33. P. 374–381.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.014>
193. Cvijanovic N., Isaacs N.J., Rayner C.K., Feinle-Bisset C., Young R.L., Little T.J. // *Int. J. Obes.* 2017. V. 41. P. 233–239.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2016.199>
194. Hassing H.A., Fares S., Larsen O., Pad H., Hauge M., Jones R.M., Schwartz T.W., Hansen H.S., Rosenkilde M.M. // *Biochem. Pharmacol.* 2016. V. 119. P. 66–75.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2016.199>
195. Lu Y., Hatzipantelis C.J., Langmead C.J., Stewart G.D. // *Br. J. Pharmacol.* 2024. V. 181. P. 2095–2113.
<https://doi.org/10.1111/bph.16221>
196. Bjursell M., Gerdin A.-K., Jönsson M., Surve V.V., Svensson L., Huang X.-F., Törnell J., Bohlooly-Y.M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 348. P. 359–366.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.090>
197. Godlewski G., Jourdan T., Szanda G., Tam J., Resat Cinar, Harvey-White J., Liu J., Mukhopadhyay B., Pacher P., Ming Mo F., Osei-Hyiaman D., George Kunos M. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 14953.
<https://doi.org/10.1038/srep14953>
198. Laun A.S., Shrader S.H., Brown K.J., Song Z.-H. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2019. V. 40. P. 300–308.
<https://doi.org/10.1038/s41401-018-0031-9>
199. Hinckley M., Vaccari S., Horner K., Chen R., Conti M. // *Dev. Biol.* 2005. V. 287. P. 249–261.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.08.019>
200. Tanaka S., Ishii K., Kasai K., Yoon S.O., Saeki Y. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 10506–10515.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M700911200>
201. Uhlenbrock K., Gassenhuber H., Kostenis E. // *Cell Signal.* 2002. V. 14. P. 941–953.
[https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(02\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00041-4)
202. Thathiah A., Spittaels K., Hoffmann M., Staes M., Cohen A., Horré K., Vanbrabant M., Coun F., Baeckelandt V., Delacourte A., Fischer D.F., Pollet D., De Strooper B., Merchiers P. // *Science*. 2009. V. 323. P. 946–951.
[https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(02\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00041-4)
203. Huang Y., Skwarek-Maruszewska A., Horré K., Vandeweyer E., Wolfs L., Snellinx A., Saito T., Radaelli E., Corthout N., Colombelli J., Lo A.C., Van Aerschoot L., Callaerts-Vegh Z., Trabzuni D., Bossers K., Verhaagen J., Ryten M., Munck S., D'Hooge R., Swaab D.F., Hardy J., Saido T.C., De Strooper B., Thathiah A. // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. P. 309.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3492>
204. Ye C., Zhang Z., Wang Z., Hua Q., Zhang R., Xie X. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. V. 349. P. 437–443.
<https://doi.org/10.1124/jpet.114.213082>
205. Chang H., Li X., Tu H., Wu L., Yu Y., Liu J., Chen N., Shen W.L., Hua T. // *Cell Rep.* 2025. V. 44. P. 115478.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115478>
206. Eggerickx D., Denef J.F., Labbe O., Hayashi Y., Refetoff S., Vassart G., Parmentier M., Libert F. // *Biochem. J.* 1995. V. 309. P. 837–843.
<https://doi.org/10.1042/bj3090837>
207. Sveidahl Johansen O., Ma T., Hansen J.B., Markusen L.K., Schreiber R., Reverte-Salisa L., Dong H., Christensen D.P., Sun W., Gnad T., Karavaeva I., Nielsen T.S., Kooijman S., Cero C., Dmytriyeva O., Shen Y., Razzoli M., O'Brien S.L., Kuipers E.N., Nielsen C.H., Orchard W., Willemsen N., Jespersen N.Z., Lundh M., Sustarsic E.G., Hallgren C.M., Frost M., McGonigle S., Isidor M.S., Broholm C., Pedersen O., Hansen J.B., Grarup N., Hansen T., Kjær A., Granneman J.G., Babu M.M., Calebiro D., Nielsen S., Rydén M., Soccio R., Rensen P.C.N., Treebak J.T., Schwartz T.W., Emanuelli B., Bartolomucci A., Pfeifer A., Zechner R., Scheele C., Mandrup S., Gerhart-Hines Z. // *Cell*. 2021. V. 184. P. 3502–3518.e33.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.037>
208. Zhang B., Li Y., Ding J., Dong F., Hou Y., Jiang B., Shi F., Xu Y. // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2012. V. 13. P. 555–566.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1100353>

209. Tanaka S., Miyagi T., Dohi E., Seki T., Hide I., Sotomaru Y., Saeki Y., Antonio Chiocca E., Matsumoto M., Sakai N. // *Neurobiol. Dis.* 2014. V. 68. P. 215–227.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.04.007>
210. Tanaka S., Shimada N., Shiraki H., Miyagi T., Harada K., Hide I., Sakai N. // *Mol. Cell. Neurosci.* 2022. V. 118. P. 103691.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103691>
211. Miyagi T., Tanaka S., Hide I., Shirafuji T., Sakai N. // *PLoS One*. 2016. V. 11. P. e0147466.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147466>
212. Huang Y., Rafael Guimarães T., Todd N., Ferguson C., Weiss K.M., Stauffer F.R., McDermott B., Hurtle B.T., Saito T., Saido T.C., MacDonald M.L., Homanics G.E., Thathiah A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022. V. 119. P. e2204828119.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2204828119>
213. Benoit M.E., Hernandez M.X., Dinh M.L., Benavente F., Vasquez O., Tenner A.J. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 654–665.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.400168>
214. Oeckl P., Hengerer B., Ferger B. // *Exp. Neurol.* 2014. V. 257. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.04.010>
215. Ruiz-Medina J., Ledent C., Valverde O. // *Neuropharmacology*. 2011. V. 61. P. 43–50.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.014>
216. Tourino C., Valjent E., Ruiz-Medina J., Herve D., Ledent C., Valverde O. // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 167. P. 892–904.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02043.x>
217. Isawi I.H., Morales P., Sotudeh N., Hurst D.P., Lynch D.L., Reggio P.H. // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 725.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030725>
218. Ignatov A., Lintzel J., Kreienkamp H.-J., Chica Schaller H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 311. P. 329–336.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.10.006>
219. Morales P., Isawi I., Reggio P.H. // *Drug Metab. Rev.* 2018. V. 50. P. 74–93.
<https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1428616>
220. Lu X., Zhang N., Meng B., Dong S., Hu Y. // *Mol. Cell Biochem.* 2012. V. 366. P. 101–110.
<https://doi.org/10.1007/s11010-012-1287-x>
221. Lin Z.-J., Lu X.-M., Zhu T.-J., Fang Y.-C., Gu Q.-Q., Zhu W. // *Arch. Pharm. Res.* 2008. V. 31. P. 1108–1114.
<https://doi.org/10.1007/s12272-001-1276-4>
222. Zhang M., Yang X., Chen S., Jia W., Ma X., Wang J., Qian Y., Lei D., Liu H., Pan X. // *Thorac. Cancer*. 2021. V. 12. P. 1525–1535.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.13933>
223. Ignatov A., Lintzel J., Hermans-Borgmeyer I., Kreienkamp H.-J., Joost P., Thomsen S., Methner A., Schaller H.C. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 907–914.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00907.2003>
224. Meyer Zu Heringdorf D., Lass H., Kuchar I., Lipinski M., Alemany R., Rümenapp U., Jakobs K.H. // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. V. 414. P. 145–154.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)00789-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)00789-0)
225. Wang L., Yang D., Zhang Y., Jiao Y. // *Front. Oncol.* 2022. V. 12. P. 932689.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932689>
226. Lu X., Zhang N., Dong S., Hu Y. // *Brain Res. Bull.* 2012. V. 87. P. 30–36.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.09.020>
227. Lu X., Zhang N., Meng B., Dong S., Hu Y. // *Mol. Cell Biochem.* 2012. V. 366. P. 101–110.
<https://doi.org/10.1007/s11010-012-1287-x>
228. Brown K.J., Laun A.S., Song Z.-H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 493. P. 451–454.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.001>
229. Ali S., Wang P., Murphy R.E., Allen J.A., Zhou J. // *Drug Discov. Today*. 2024. V. 29. P. 103922.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103922>
230. Stott L.A., Brighton C.A., Brown J., Mould R., Bennett K.A., Newman R., Currinn H., Autore F., Higuero A.P., Tehan B.G., MacSweeney C., O'Brien M.A., Watson S.P. // *Heliyon*. 2021. V. 7. P. e07201.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07201>

Non-Classical Cannabinoid Receptors: Modern Concepts of Signal Transmission Functions and Mechanisms

M. G. Akimov^{*, #}, N. M. Gretskeya^{*}, and V. V. Bezuglov^{*, **}

[#] Phone: +7 (495) 330-65-92; e-mail: akimovmike@gmail.com

^{*} Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, 117997 Russia

^{**} National Research Nuclear University MEPhI Kashirskoe shosse, 31, Moscow, 115409 Russia

The objective of this review is to summarize current understanding of non-classical cannabinoid receptors, their signaling mechanisms, and roles in physiological and pathological processes. Non-classical receptors (GPR55, GPR18, GPR119, etc.) demonstrate tissue-specific expression, interaction with multiple G proteins, and ligand-dependent activation of signaling pathways. GPR55 is involved in the regulation of pain, angiogenesis, and oncogenesis; GPR18 modulates inflammation and metabolism; GPR119 is promising for diabetes therapy. Their ability to heterodimerize has been identified, which complicates their pharmacological profile. Non-classical cannabinoid receptors represent promising targets for the treatment of socially significant diseases (cancer, diabetes, neurodegeneration). However, their context-dependent activity requires in-depth study to develop selective drugs.

Keywords: non-classical cannabinoid receptors, GPR55, GPR18, GPR119, signaling pathways, therapeutic targets, endocannabinoid system