

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

М.Н. Курбат, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В современной литературе появляется все больше сведений о важной физиологической роли L-глутамата для ЦНС. В обзоре суммированы последние данные о нейрофизиологии глутаматергической системы человека, включающие внутриклеточную компартментализацию метаболизма глутамата в головном мозге, разновидностях и функционировании глутаматных рецепторов и его переносчиков.

Ключевые слова: глутамат, головной мозг, метаболизм, рецепторы, транспорт, ЦНС.

Recent investigations have shown that L-glutamate plays an important physiological role in the CNS. Here, latest studies of L-glutamate metabolism in human brain, focusing on cellular localization, biosynthesis, efflux, uptake and degradation, glutamate receptors and transmitters are reviewed. This article summarizes some recent developments that improve our understanding of the glutaminic acid roles in brain function.

Key words: brain, glutamate, metabolism, receptors, transport, CNS.

Научные знания о глутаматергической передаче значительно возросли в последнее десятилетие, что связано с успехами молекулярной биологии и нейрохимии в изучении субклеточного метаболизма глутамата (Глу), функционирования глутаматных рецепторов и роли этой аминокислоты в развитии многообразной патологии ЦНС [2, 7, 8, 12]. В современной литературе появляется все больше научных сведений о том, что глутаматергическая система является своеобразным модулятором активности других нейромедиаторных систем [5].

Глутаматергическая система включает в себя рецепторы и переносчики Глу, а также ферменты его метаболизма. Компартментализация метаболизма Глу – одна из особенностей его превращения в нервной ткани. Каждый из компартментов отличается друг от друга, в результате чего образуется своеобразный градиент Глу в различных структурах головного мозга и организма в целом.

Глутамат-глутаминовый цикл

Глутамат-глутаминовый цикл является стержневым метаболическим путем Глу в головном мозге. Цикл начинается высвобождением Глу из пресинаптических пузырьков в синаптическую щель, происходящим с участием ионов Ca^{2+} . При этом концентрация Глу в синаптической щели увеличивается в 20-25 раз.

После деполяризации постсинаптической мембраны необходимо удалить нейромедиатор для восстановления возможности передачи следующего импульса, что происходит в основном за счет транспорта Глу во вненейрональный компартмент, роль которого выполняют астроциты [10], где большая часть его превращается в глутамин, не обладающий нейромедиаторной активностью. Это превращение катализируется глутаминсинтетазой и протекает в микросомах астроцитов. Аммиак, необходимый для этой реакции, поступает из кровеносного русла, либо непосредственно образуется в метаболических путях головного мозга.

Глутамин, синтезированный астроцитами, переносится через цитоплазматические мембраны астроцита и нейрона и поступает в цитозоль нейрональных клеток, где участвует в цитозольно-митохондриальном челночном механизме («shuttle») [1]. Он переносится через наружную мембрану митохондрии и попадает в межмембранное пространство митохондрии.

Там локализуется фосфат-активируемая глутаминаза, которая катализирует гидролиз глутамин до Глу [11].

Биологическое значение глутамат-глутаминового цикла состоит в следующем: быстрое удаление Глу из синаптической щели; превращение Глу в глутамин, который является инертной транспортной формой Глу в нейрон; и тканевое обезвреживание аммиака – потенциального нейротоксина. Тканевое обезвреживание аммиака является практически единственным методом обезвреживания аммиака в ЦНС, так как орнитинный цикл здесь не происходит.

Глутаматные рецепторы

В настоящее время принято разделять глутаматные рецепторы, согласно их структуре и механизмам действия, на 2 основных класса: **ионотропные (iGluR)** и **метаботропные (mGluR)**. Внутри каждого класса рецепторы представлены целым семейством различных изоформ. Традиционно в основе построения номенклатуры и составления классификации любых нейромедиаторных рецепторов лежат данные о влиянии на них различных веществ, в особенности тех, которые выступают в роли агонистов или антагонистов [3].

iGluR являются рецепторканальцевыми комплексами, в которых при активации открываются катионные каналы, осуществляющие проведение через синаптическую мембрану ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} . Они подразделяются на два подтипа: NMDA- и не-NMDA-рецепторы, согласно действию на них N-метил-D-аспартата.

NMDA-рецепторы являются наиболее изученными, по сравнению с другими глутаматными рецепторами. Они располагаются на постсинаптической мембране и управляют ионным каналом с высокой проводимостью. Для активации данного канала необходим глицин.

Не-NMDA-рецепторы названы так, потому что их активность не изменяется под действием NMDA и более того, специфический антагонист NMDA-рецепторов D-2-амино-5-фосфопентановая кислота не ингибирует их активность. В настоящее время среди не-NMDA-рецепторов наиболее полно изучены AMPA- и каинатные рецепторы.

Ионотропные рецепторы AMPA-типа активируются α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоаллоксазолпропионовой кислотой (AMPA) и широко представлены в ЦНС человека. Их особенно много в коре больших полушарий, гиппокампе и мозжечке. Они принимают непосредственное участие в развитии судорожных состояний и острой гибели нейронов при инсульте и травме, когда в результате активации AMPA-рецепторов через потенциалзависимые каналы входит избыточное количество ионов натрия и хлора и происходит осмотическое набухание нейронов и лизис мембраны [4].

Каинатные iGluR. Название этого класса рецепторов происходит от каиновой кислоты, которая является их селективным агонистом. В настоящее время о каинатных рецепторах известно немного.

L-AP4 iGluR – наименее изучены из всех четырех типов ионотропных рецепторов Глу, что объясняется отсутствием истинных агонистов и наличием по существу лишь одного до конца не исследованного специфического антагониста L-амино-4-фосфорномасляной кислоты (L-AP4).

Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) получили свое название, так как их активация модулирует не проводимость мембраны за счет открытия ионных каналов, а метаболические процессы внутри клетки. Они представляют собой гетерогенную популяцию рецепторов, которые вызывают эффекты в клетках через G-белки [13].

В настоящее время выделяют 8 типов mGluR (*mGluR1* – *mGluR8*), которые сгруппированы в 3 группы, в зависимости от метаболических эффектов. Более того, для ряда рецепторов возможно существование изоформ.

При изучении эффектов активации mGluR в различных областях ЦНС показано, что эти рецепторы могут быть как постсинаптическими (*mGluR1* и *mGluR5*), так и

пресинаптическими (II и III группа mGluR). Они выполняют модуляторную функцию и вызывают долговременные изменения в деятельности клетки [7].

Переносчики глутамата

Предположение о существовании переносчиков Глу было высказано в конце 70 годов прошлого века. На протяжении последних 15 лет идентифицированы 5 основных типов переносчиков Глу (ЕААТ). Они принадлежат 1-му семейству растворимых переносчиков (solute carrier family 1, SLC1), которое также включает 2 переносчика нейтральных аминокислот (ASCT1 и ASCT2). Различные типы ЕААТ отличаются друг от друга структурной локализацией, фармакологическими и рядом кинетических параметров [9].

Глиальные ЕААТ участвуют в захвате и удалении Глу из синаптической щели, в то время как нейрональные выполняют более специализированные функции, которые к настоящему времени полностью не раскрыты.

Нарушение функционирования ЕААТ играет ключевую роль в развитии эксайтотоксичности. Этот термин отражает повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических рецепторов, возбуждающих АК. В развитии глутаматной эксайтотоксичности описаны три этапа: первый из них связан с входом в нейрон ионов Na^+ , второй – с входом ионов Ca^{++} , третий – с экзоцитозом Глу. При острой гибели нейронов (инсульт, травма) наибольшее значение имеет первый этап, при котором происходит осмотическое набухание нейрона [4]. При длительно протекающих нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.) более важен второй этап. Ключевым механизмом при этом является нарушение энергетического метаболизма клетки и снижение активности АТФаз.

На сегодняшний день доказано существование в ЦНС 3 **везикулярных переносчиков Глу (VGLUT 1-3)**. Их функция заключается в быстром высвобождении Глу из синаптических пузырьков. VGLUT 1 и VGLUT 2 локализованы только в глутаматергических нейронах, в то время как VGLUT 3 также находится в нервных клетках, активируемых другими нейромедиаторами, что еще раз подчеркивает не только нейромедиаторную функцию Глу, но и участие в разнообразных нейрофизиологических процессах в клетках.

Литература

1. Бокша И.С. Взаимосвязь нейронов и глиальных клеток через метаболизм глутамата в мозге здоровых людей и больных психическими заболеваниями // Биохимия. - 2004. - Т. 69. - С. 869-886.
2. Бокша И.С. Особенности метаболизма глутамата при шизофрении: Автореферат дисс. докт. биол. наук. М. 2008. 42с.
3. Болдырев А.А. Функциональные взаимодействия между глутаматными рецепторами разных классов // Бюлл. эксп. биол. и медицины. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 244-251.
4. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов// Неврологический журнал. - 2006. - № 5. - С. 47-54.
5. Куликова М.А., Малюченко Н.В., Тимофеева М.А. и др. Перспективы изучения полиморфизмов ключевых генов нейромедиаторных систем // Физиология человека. - 2007. - Т. 33, № 6. С. 105-112.
6. Курбат М.Н., Лелевич В.В. Обмен аминокислот в головном мозге // Нейрохимия. - 2009. - Т. 26, № 1. С. 29-34.
7. Мошарова И.В. Типы глутаматных рецепторов и их роль в осуществлении синаптической передачи // Нейрохимия. - 2001. - Т. 18, № 1. - С. 3-18.

8. Петров В.И. Создание и фармакология ноотропных и антидепрессивных препаратов на основе лигандов ВАР-рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003. - Т. 66, № 2. - С. 20-23.
9. Beart P.M., O'Shea R.D. Transporters for L-glutamate: An update on their molecular pharmacology and pathological involvement // Brit. J. Pharmacol. - 2007. - V. 150. - P. 5-17.
10. Fellin T. Communication between neurons and astrocytes: relevance to the modulation of synaptic and network activity // J. Neurochem. - 2009. - V. 108. - P. 533-544.
11. Holten A.T., Gundersen V. Glutamine as a precursor for transmitter glutamate, aspartate and GABA in cerebellum // J. Neurochem. - 2008. - V. 104. - P. 1032-1042.
12. Hrabovszky E., Liposits Z. Novel aspects of Glutamatergic Signaling in the Neuroendocrine System // J. Neuroendocrinol. - 2008. - V. 6. - P. 743-751.
13. Senkowska A., Ossowska K. Role of metabotropic glutamate receptor in animal model of parkinson's disease // Pol. J. of Pharmacol. - 2003. - V. 55. - P. 935-950.