

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ГЛУТАМАТА И ГАМК В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ

Виницкая А.Г.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Головной мозг характеризуется неравномерным распределением пулов отдельных метаболитов в нейронах и окружающих их глиальных клетках. Доказательством метаболической компартментализации в мозге являются эксперименты *in vivo* с введением крысам радиоактивно меченого глутамата [15]. Через некоторое время было обнаружено неравное распределение радиоактивной метки в нейронах и глиальных клетках, что позволило предположить существование малого и большого пулов глутамата в нервной ткани [15]. «Малый глутаматный компартмент» был обнаружен в астроцитах и используется для синтеза глутамина [4]. В отличие от астроцитов, синтез глутамина в нейронах отсутствует, и они содержат так называемый «большой глутаматный компартмент» [12, 13, 14, 16, 20]. Распределение пулов глутамата, глутамина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) было открыто в ГАМК-ергических нейронах и окружающих их астроцитах, и было описано как ГАМК/глутамат/ глутаминовый цикл [6, 8, 9].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат – важные нейромедиаторные аминокислоты, с доказанной ролью в регуляции многих функций ЦНС и физиологических процессов [1, 2, 5,]. Глутамат является одним из нейромедиаторов возбуждения и, одновременно, предшественником ГАМК в ГАМК-ергических нейронах. Источниками обеих аминокислот являются глюкоза, субстраты ЦТК и глутамин. Концентрация ГАМК в головном мозге, определяется балансом между ее синтезом из глутамата и деградацией до сукцината и гамма-оксимасляной кислоты. Другой важной функцией этих аминокислот является интегрирование процессов производства энергии в разных видах клеток головного мозга [10, 11, 17].

Концепция ГАМК/глутамат/ глутаминового цикла основана на многочисленных фактах о роли глиальных клеток в снабжении энергией глутамат- и ГАМК-ергических нейронов во время нейротрансмиссии [11, 12]. Было показано, что усиление в астроглии окислительного метаболизма глюкозы и анаэробного - до лактата значительно коррелировало с повышенной нейрональной активностью этих нейронов [10]. Для оценки глиального вклада в энергетический метаболизм мозга были измерены нейрональные и глиальные метаболические потоки в бодрствующем мозге крысы, используя метод двойной изотопной маркировки. С этой целью крысам вводили одновременно ^{14}C -бикарбонат и $[1-^{13}\text{C}]$ -глюкозу в течение одного часа. По прошествии времени в тканевых экстрактах измеряли распределение радиоактивной метки ^{14}C и ^{13}C в новообразованном глутамате, глутамине и аспартате. По расчетам активность ЦТК в глиальных клетках составила приблизительно 30% от общей активности цикла Кребса мозга [14, 16].

Еще одним доказательством, почему астроциты рассматриваются, как ключевой элемент в поддержании глутаматергической и ГАМК-ергической нейротрансмиссии, является преимущественная экспрессия в них глутаминсинтетазы [14]. При этом ГАМК- и глутаматергические нейроны рассматриваются, как метаболически неполноценные клетки, не способные к синтезу собственных нейромедиаторов из глюкозы [19].

Согласно модели Shousboe A., et al, (2015) обмен глутамата и ГАМК в мозге протекает одновременно в соответствующих нейронах и окружающих их глиальных клетках и сопровождается обратимыми превращениями глутамата в α -кетоглутарат с включением в ЦТК (рисунок).

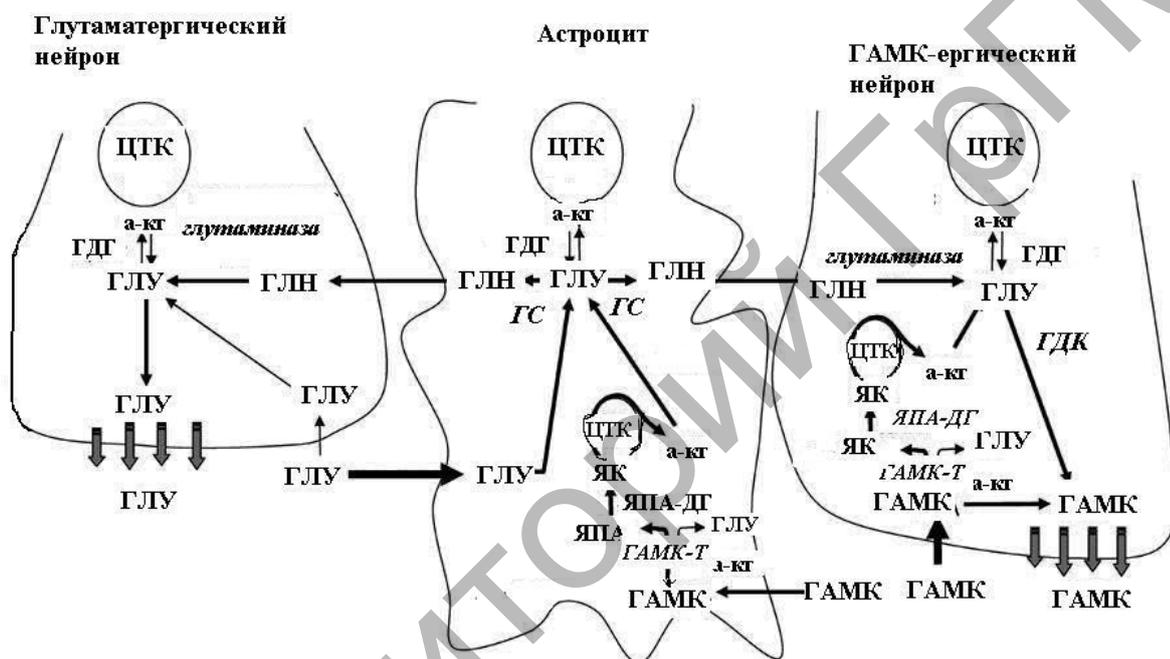


Рисунок - Ключевые метаболические процессы в глутаматергическом и ГАМК-ергическом синапсах и окружающих их астроцитах. ГДГ-глутаматдегидрогеназа; ГС-глутаминсинтетаза; α -кг - α -кетоглутарат; ГДК – глутамат декарбоксилаза; ГАМК-Т – ГАМК-трансаминаза; ЯПА – янтарный полуальдегид; ЯПА-ДГ – ЯПА – дегидрогеназа. (адаптировано из Shousboe A., et al, 2015 [5])

В глутаматергических нейронах синтез глутамата происходит преимущественно в нейронах, тогда как большая часть глутаминна находится в астроглии, окружающей нейроны [5. 8]. Для стохиометрического оперирования глутамат-глутаминового цикла, весь глутамат, захваченный астроцитами при помощи высокоаффинных переносчиков, должен быть преобразован в глутамин посредством глутаминсинтетазы (ГС) [10]. Однако, как показали многочисленные исследования метаболизма астроцитов, метаболизм глутамата в мозге имеет свои особенности. Значительное количество этой аминокислоты метаболизируется окислительным путем через ЦТК, что объясняет высокую

концентрацию внеклеточного глутамата в ЦНС [18]. Глутамин, синтезируемый астроцитами, выделяется в межклеточное пространство и поглощается нейронами, где происходит его гидролиз глутаминой до аммиака и глутамата. Выделение глутамата в синаптическую щель приводит к передаче возбуждающего нервного импульса. В дальнейшем использованный нейромедиатор захватывается окружающими астроцитами и вновь превращается в глутамин, замыкая цикл [5, 18].

В 1980-х годах прошлого столетия было выдвинуто предположение о существовании в мозге двух пространственно разделенных пулов ГАМК, причем в первом, «нейрональном», осуществляется синтез нейромедиатора, а во втором, «метаболическим» - происходит катаболизм ГАМК [15]. Соотношение между нейрональным и глиальным пулами ГАМК имеет существенное значение в генезе судорожных состояний при эпилепсии, что учитывается при назначении некоторых препаратов – ингибиторов ГАМК-трансаминазы [5, 15].

Согласно модели *Shousboe A., et al, (2015)* в ГАМК-ергических нейронах глутамин дезаминируется с образованием глутамата. В дальнейшем часть глутамата превращается в субстраты ЦТК через альфа-кетоглутарат. Остальной глутамат подвергается декарбоксилированию ГДК с образованием нейромедиатора [5] (рисунок). Следует отметить, что ГАМК удаляется из внесинаптического пространства преимущественно транспортерами в пресинаптические нейроны и в меньшей степени в астроциты [5]. Кроме того, было продемонстрировано, что ГАМК, поглощаемая пресинаптическим нейроном, вносит преимущественно вклад в везикулярный пул ГАМК в этих нейронах, в то время как меньшая часть поступает в метаболический пул [9]. Таким образом, потеря углеродных скелетов из ГАМК-ергических нейронов в астроциты менее выражена, чем из глутаматергических нейронов, и можно предположить, что перенос глутамин из астроцитов в ГАМКергические нейроны менее важен, чем в глутаматергические нейроны [5].

Для функциональной активности ГАМК-ергических нейронов большое значение имеют захват нейромедиатора астроцитами и превращения за пределами нейронов. В пользу этого предположения свидетельствует применение ингибиторов ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) и переносчиков ГАМК в астроциты в качестве противосудорожных препаратов [20]. Фармакологическое действие этих препаратов связано с увеличением концентрации ГАМК в межклеточном пространстве и синаптической щели, что приводит к активации ГАМК-ергического торможения [20]. В нормальных условиях захваченная ГАМК метаболизируется в янтарный полуальдегид (ЯПА) в астроцитарных митохондриях, которые содержат значительную активность ГАМК-аминотрансферазы. ЯПА-дегидрогеназа катализирует последующее окисление ЯПА до сукцината. Четырехуглеродный скелет ГАМК может быть использован синтеза глутамата и глутамин путем использования в α -кетоглутарата, образованного из глюкозы или он может быть окислен в CO_2 через рециркуляцию пирувата [5].

В настоящее время накоплено достаточно данных об активном участии глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов в проявлении действия этанола и других наркотических веществ. По принятой гипотезе подкрепляющие эффекты этанола, фенамина и морфина регулируются дофаминергическими, ГАМК-ергическими и глутамат-ергическими нейронами структур головного мозга, объединенных в так называемую «систему награды» [3]. В состав этой системы входят структуры гипоталамуса, расширенной миндалины, стриатум, гиппокамп, а также мезолимбическая дофаминовая система [3]. Согласно этой модели, активность дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки среднего мозга контролируется тормозными ГАМК-ергическими интернейронами, которые в свою очередь, контролируются опиоидными пептидами и проекциями глутаматергических нейронов из префронтальной коры [1, 3].

Однократный прием алкоголя приводит к активации ДА-ергических нейронов в вентральной области покрышки, аксоны которых проецируют этот сигнал в прилежащее ядро. Этому эффекту предшествует снижение активности ГАМК-ергических нейронов за счет выброса глутамата на ГАМК-ергические нейроны. Активация дофаминергического проведения в этом отделе мозга объясняет возбуждающее действие, при приеме небольших доз алкоголя [7].

В отличие от острой алкогольной интоксикации его длительное поступление в организм вызывает адаптивные изменения в нейрональной активности во многих структур ЦНС, включая «систему награды» [3]. Прекращение приема алкоголя зависимыми пациентами сопровождается усиленным выбросом глутамата из нейронов префронтальной коры на ГАМК-ергические нейроны вентральной области покрышки. Это приводит к усилению тормозного ГАМК-ергического контроля и уменьшает выброс дофамина в прилежащее ядро [7].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о взаимодействии этанола с различными глутаматергическими рецепторами. Так, в опыте *in vitro* этанол угнетал активность NMDA-рецепторов на изолированных нейронах гиппокампа и мозжечка. В дальнейшем это исследование было повторено на других системах, включая нейроны коры больших полушарий, прилежащее ядро, структуры миндалины и вентральной области покрышки [7]. Эти исследования продемонстрировали, что этанол ингибирует активность NMDA-рецепторов, не конкурируя при этом с глутаматом за место связывания. Этанол также ингибировал активность ионотропных AMPA рецепторов по неконкурентному механизму.

Таким образом, функциональная активность глутамат- и ГАМК-ергических систем определяется множеством взаимосвязанных факторов, в числе которых поддержание динамического баланса субстратов между нейронами и окружающими их глияй. Процессы метаболизма ГАМК напрямую связаны с обменом интермедиатов ЦТК, глутаматом и глутамином и пространственно разделены в ЦНС. Задачами дальнейших исследований является определение места этих процессов в развитии некоторых патологических состояний ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, - Гродно : ГрГМУ, 2019. - 252 с.
2. Лелевич, В.В. Современные представления об обмене γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге / В.В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С.В. Лелевич // Нейрохимия. - 2009.- Т. 26, № 4. - С. 275-281.
3. Шабанов, П. Д. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – №. 8. – С. 804-813.
4. Albrecht, J. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity / J. Albrecht, M.D. Norenberg // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 788-794.
5. Astroglia and Brain Metabolism: Focus on Energy and Neurotransmitter Amino Acid Homeostasis Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine / A. Schousboe, [et al]. - *Physiology to Disease*. – 2015. – 64 p. (<https://doi.org/10.4199/C00130ED1V01Y201506NGL007>)
6. Bak, L.K. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer / L.K. Bak, A. Schousboe, H.S. Waagepetersen // *J Neurochem*. - 2006. – Vol. 98, – P. 641-653.
7. Clapp, P. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective / P. Clapp, S.V. Bhave, P.L. Hoffman // *Alcohol Res Health*. – 2008. – Vol. 31, N 4. – P.310-39
8. Hertz L and Chen Y (2017) Integration between Glycolysis and Glutamate-Glutamine Cycle Flux May Explain Preferential Glycolytic Increase during Brain Activation, Requiring Glutamate. *Front. Integr. Neurosci.* 11:18. doi: 10.3389/fnint.2017.00018
9. Metabolic distinction between vesicular and cytosolic GABA in cultured GABAergic neurons using ^{13}C magnetic resonance spectroscopy / H. S. Waagepetersen, [et al] // *J Neurosci Res*. - 2001. – Vol. 63. – P. 347–355.
10. Neuroglial metabolism in the awake rat brain: CO_2 fixation increases with brain activity / G. Oz , [et al] // *J Neurosci*. – 2004. – Vol. 24. – P. 11273-11279.
11. Ransom, B. New roles for astrocytes (stars at last) / B. Ransom, T. Behar, M. Nedergaard // *Trends Neurosci*. – 2003. – Vol. 26. – P. 520-522.
12. Role of astrocytic transport processes in glutamatergic and GABAergic neurotransmission / A. Schousboe, [et al] // *Neurochem Int*. - 2004. – Vol. 45. – P. 521–527.
13. Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons / H. S. Waagepetersen, [et al] // *Neurochem Int*. - 2005. – Vol. 47. – P. 92–102.
14. Schousboe, A. Role of astrocytes in homeostasis of glutamate and GABA during physiological and pathophysiological conditions / A. Schousboe, H. S. Waagepetersen // *Adv Mol Cell Biol*. - 2004. – Vol. 31. – P. 461–474.

15. Shank, R.P. Glutamine and 2-oxoglutarate as metabolic precursors of the transmitter pools of glutamate and GABA: Correlation of regional uptake by rat brain synaptosomes / R. P. Shank, W. J. Baldy, C. W. Ash // *Neurochem Res.* – 1989. – Vol. 14. – P. 371–376.
16. Shank, R.P. α -Ketoglutarate and malate uptake and metabolism by synaptosomes: Further evidence for an astrocyte-to-neuron metabolic shuttle / R. P. Shank, G. L. Campbell // *J Neurochem.* – 1984. – Vol. 42. – P. 1153–1161.
17. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using ^1H - $\{^{13}\text{C}\}$ MRS and fMRI / W. Chen, [et al] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – Vol. 45. – P. 349–355.
18. Tricarboxylic Acid Cycle Activity Measured by ^{13}C Magnetic Resonance Spectroscopy in Rats Subjected to the Kaolin Model of Obstructed Hydrocephalus / T. M. Melø, [et al] // *Neurochem Res.* – 2011. – Vol. 36, N 10. – P.1801–1808. doi: 10.1007/s11064-011-0497-z
19. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner / A. Araque, [et al] // *Trends Neurosci.* – 1999. – Vol. 22. – P. 208-215.
20. Waagepetersen, H. S. Compartmentation of glutamine, glutamate, and GABA metabolism in neurons and astrocytes: Functional implications / H. S. Waagepetersen, U. Sonnewald, A. Schousboe // *Neuroscientist.* - 2003. – Vol. 9. – P. 398–403.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Гуца В.К., Лелевич С.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Чрезмерное употребление алкоголя может привести ко многим проблемам со здоровьем, а также к отрицательным социально-экономическим последствиям. Этанол – вещество, обладающее наркотическим, нейротоксическим, нейротропным и протоплазматическим действием, оказывающее влияние на все органы и ткани человека, в том числе центральную нервную систему (ЦНС), разрушающее их структуру на молекулярном, мембранном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Даже небольшие дозы этанола изменяют специфическую активность синаптического аппарата, регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса [12].

Этиловый спирт быстро поступает в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). У человека снижение функции ГЭБ возникает при содержании алкоголя в крови, равном 0,2 ‰, т.е. до появления клинических признаков опьянения. При алкогольном отравлении повреждение ГЭБ сопровождается отеком вещества головного мозга и расстройством клеточного метаболизма. В свою очередь длительное употребление алкоголя вызывает нарушение функциональной целостности ГЭБ. Этанол напрямую воздействует на