

Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем

О.Н. Давыдова, А.А. Болдырев

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Роль глутаматных рецепторов в процессах синаптической трансмиссии и эксайтотоксичности достаточно хорошо изучена. Наряду с этим на сегодняшний день становится очевидной экспрессия глутаматных рецепторов в различных типах нейрональных клеток, где они выполняют иные, зачастую еще неизвестные функции. Несмотря на то, что роль глутаминовой кислоты вне нервной системы пока мало изучена, это соединение можно рассматривать как регуляторную молекулу широкого спектра действия, функции которой не ограничены ЦНС. В частности, недавние исследования показали, что глутаматные рецепторы, экспрессирующиеся в лимфоцитах, участвуют в процессах активации данного типа клеток. В связи с этим в рамках сложившихся представлений о взаимной регуляции иммунной и нервной систем глутамат может рассматриваться как нейроиммуномодулятор. Действие глутамата на иммунокомпетентные клетки может играть важную роль в патогенезе различных заболеваний, в частности, сопровождающихся процессами нейровоспаления и/или повышением уровня глутамата в веществе мозга и периферическом кровотоке.

Ключевые слова: глутамат, NMDA-рецепторы, нейроны, центральная нервная система, лимфоциты, внутриклеточная сигнализация.

Взаимосвязь нервной и иммунной систем

В современном естествознании сложилось представление о сложной взаимосвязи нервной и иммунной систем, совместную работу которых можно рассматривать как единый механизм, обеспечивающий адаптационные реакции организма. Известно, что органы иммунной системы иннервируются нейротрансмиттерными и пептидергическими волокнами, а клетки иммунной системы вступают в непосредственный контакт с терминалями нервных волокон. При этом иммунокомпетентные клетки обладают соответствующими рецепторами к различным нейрорегуляторным факторам: ацетилхолину, дофамину, серотонину, норадреналину и адреналину, нейротрофическим факторам и т.д. [2]. Таким образом, клетки иммунной системы обладают способностью реагировать на сигналы, подаваемые нервной системой, что является структурной основой нейроиммунных взаимодействий.

Влияние на иммунную систему глутаминовой кислоты, представляющей собой основной возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных, подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными данными. Более того, работы последних лет показали экспрессию различных классов глутаматных рецепторов в лимфоцитах человека.

Выяснение механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем на клеточном и молекулярном уровне, возможно, позволит разработать новые подходы к лечению ряда заболеваний. В первую очередь это относится к патологическим состояниям, характеризующимся воспалительными процессами в ЦНС, в частности, ишемии головного мозга, рассеянному склерозу, болезни Альцгеймера и др.

Общей чертой в их развитии является повышение уровня свободной глутаминовой кислоты, что приводит к повреждению нейронов вследствие развития эксайтотоксических механизмов. Феномен эксайтотоксичности является интегральным фактором патогенеза нейродегенеративных заболеваний, реализуемым на поздней (необратимой) стадии каскада развивающихся в нейронах патохимических реакций [4]. В результате описываемых процессов повышается уровень возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) не только в мозге, но и непосредственно в кровотоке, в результате чего они могут оказывать заметное воздействие на форменные элементы крови, в том числе и на иммунокомпетентные клетки.

С другой стороны, исследование механизмов влияния глутаминовой кислоты на лимфоциты и другие клетки иммунной системы должно способствовать лучшему пониманию патогенеза воспаления нервной ткани. Активированные периферические лейкоциты, моноциты и макрофаги проходят через гематоэнцефалический барьер и выделяют во внеклеточное пространство ряд веществ, представляющих опасность для нервной ткани: различные протеазы, свободные радикалы, окись азота, провоспалительные цитокины, эйкозаноиды и аутоантитела. Последние могут обладать выраженным деструктивным действием на нейрональные структуры, например, аутоантитела к белковым субъединицам ионотропных глутаматных рецепторов играют негативную роль при эпилепсии и ишемии, вызывая значительную активацию системы комплемента, что приводит к лизису нервных клеток [68]. Показано, что в норме система комплемента способствует выживанию нейронов и восстановлению ткани, в то время как чрезмерная активация комплемента оказывает повреждающее воздействие на ткани мозга [66].

Одним из важнейших звеньев в развитии нейровоспалительных заболеваний (рассеянного склероза и др.) является проникновение энцефалитогенных Т-клеток в вещество мозга [43]. Известно, что действие Т-клеток направлено против специфических антигенных детерминант, представляющих собой структурные элементы нервной ткани (такие, как основной белок миелина – МВР), что сопровождается повреждением миелиновой оболочки и олигодендроцитов. Помимо этого активированные Т-клетки способны вызывать повреждение самих нейронов, причем, этот процесс не зависит от способности Т-лимфоцитов узнавать аутоантигены [49]. В исследованиях на модели тонких переживающих срезов, т.е. в условиях, максимально приближенных к естественным (*ex vivo*), показано, что стимуляция Т-клеток делает их способными индуцировать нейрональную смерть посредством прямого межклеточного контакта. При этом вне зависимости от того, каким исходным антигеном активированы Т-клетки, их цитотоксическое действие приводит к увеличению притока кальция внутрь нейронов, последующей кальциевой дисрегуляции и клеточной смерти. Интересно, что ингибирование нейрональных NMDA-рецепторов с помощью антагонистов блокирует негативное воздействие Т-клеток [49]. Таким образом, экзайтотоксичность усугубляет повреждающее действие Т-клеток на нейрональные структуры. Более того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что именно глутамат является медиатором, вовлекающим Т-клетки в аутоиммунные процессы, протекающие в зоне повреждения нервной ткани [59].

С другой стороны, имеются данные о том, что активированные энцефалитогенные Т-клетки, специфичные к МВР, характеризуются усиленным синтезом различных цитокинов и нейротрофических факторов [48]. Вследствие этого, проникая в зону повреждения, они могут оказывать протекторное действие на нейроны благодаря секреции нейротрофических факторов, которые препятствуют клеточной смерти и нейродегенерации.

Таким образом, в процессе нейровоспаления сложным образом задействованы различные звенья иммунной системы, а их роль может быть как позитивной, так и деструктивной – в зависимости от множества факторов.

Классификация и роль глутаматных рецепторов в ЦНС

Глутаматергические механизмы передачи представлены примерно в 40% нейронов ЦНС. В реализации действия глутамата участвуют различные классы глутаматных рецепторов, различающихся по своей структуре и функции. В результате глутамат, в дополнение к классической нейротрансмиттерной функции, выступает как регулятор множества процессов, протекающих в нервной системе на разных этапах ее развития, начиная с регуляции пролиферации эмбриональных клеток-предшественников и процессов нейрональной дифференцировки вплоть до формирования различных форм синаптической пластичности, лежащих в основе когнитивных функций. В процессе развития ЦНС стимуляция глутаматных рецепторов модулирует процессы миграции нейронов, обеспечивает их выживаемость и формирование нейрональных сетей [3].

Традиционно глутаматные рецепторы подразделяются на ионотропные, связанные с ионными каналами, и метаботропные, индуцирующие изменение метаболических про-

цессов в нейронах через систему вторичных мессенджеров и сопряженные с G-белками.

Ионотропные глутаматные рецепторы отвечают за быструю синаптическую передачу. В зависимости от того, с каким селективным агонистом (синтетическим аналогом глутаминовой кислоты) взаимодействуют глутаматные рецепторы, они подразделяются на NMDA-, AMPA- и кайнатный подтипы. Характерной чертой ионотропных рецепторов NMDA-класса является присущая им функция регуляции проводимости ионных каналов для Ca^{2+} . Благодаря этому NMDA-рецепторы играют важную роль в регуляции длительности возбуждающего потенциала, тем самым участвуя в осуществлении когнитивных функций [11].

Метаботропные глутаматные рецепторы относятся к семейству G-связанных белков, семикратно пронизывающих цитоплазматическую мембрану и участвующих в активации сигнальных путей клетки. На сегодняшний день известно 8 различных видов метаботропных рецепторов, подразделяемых на 3 группы на основании их структурной гомологии и фармакологических свойств. Благодаря изменению метаболизма активируемого нейрона они опосредуют множество процессов в мозге, таких как обучение и память, моторная координация и боль, пролиферация и дифференцировка нейронов в процессе эмбриогенеза.

На нейрональной мембране одновременно представлены разные типы глутаматных рецепторов, взаимодействующие между собой, что приводит к возможности вариативного ответа клетки на данный медиатор. Метаботропные рецепторы, благодаря изменению метаболического статуса клеток, оказывают влияние на ионотропные глутаматные рецепторы и связанные с ними каналы. Так, изменение активности ионотропных глутаматных рецепторов под влиянием метаботропных рецепторов лежит в основе модуляции активности глутаматергических синапсов в гиппокампе [24].

Ионотропные рецепторы различных классов также подвергаются сложному взаимному влиянию. Быстрый синаптический ответ, опосредуемый кайнатными или AMPA-рецепторами, приводит к изменению мембранного потенциала (деполяризации), снятию так называемого "магниевый блока" с NMDA-рецепторов и их активации [11]. Вследствие этого увеличивается проницаемость клеточной мембраны для ионов Ca^{2+} , что приводит к запуску различных Ca^{2+} -зависимых сигнальных механизмов, в частности, активации ряда протеинкиназ, что, в свою очередь, оказывает влияние на другие классы ионотропных глутаматных рецепторов.

Глутаматные рецепторы NMDA-класса играют основную роль в запуске экзайтотоксических процессов. Их чрезмерная активация сопровождается резким увеличением трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки, последующим высвобождением ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным увеличением уровня ионизированного кальция в цитоплазме (кальциевой дисрегуляции) [35]. Это инициирует множество необратимых деструктивных реакций, приводящих в конечном итоге к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений и гибели нейронов. Следует отметить, что работа NMDA-рецепторов модулируется большим количеством

молекул, от ионов до ферментов, участвующих в механизмах передачи сигнала [10]. К числу таких регуляторных механизмов в нейронах относятся различные посттрансляционные модификации, изменение состояния фосфорилирования, осуществляемое различными внутриклеточными киназами и фосфатазами, модуляция процессов формирования функционально активных рецепторов и встраивания рецепторных субъединиц в плазматическую мембрану нейрональной клетки (регуляция плотности рецепторов в синапсе). Все эти динамические процессы в конечном счете лежат в основе различных форм синаптической пластичности [9].

Помимо этого модуляция работы ионотропных глутаматных рецепторов совершенно необходима для защиты нейронов от токсического эффекта высоких концентраций возбуждающих аминокислот. Одним из примеров такой регуляции является десенсibilизация NMDA-рецепторов. Известно, что в случае длительного воздействия глутамата ответ, опосредованный NMDA-рецепторами, снижается с течением времени [10, 11]. Также имеет место так называемая "протонная" десенсibilизация: при физиологических значениях pH до 50% NMDA-рецепторов находится в инактивированном состоянии за счет ингибирования протонами, а снижение pH во внутриклеточном пространстве приводит к еще большему подавлению ионных токов через каналы [40]. Поскольку при ишемии головного мозга имеет место увеличение внеклеточного уровня глутамата и снижение pH, десенсibilизация играет важную роль в подавлении явлений эксцитотоксичности. Таким образом, в нейрональных клетках работают механизмы эндогенной защиты от длительной нейротоксической активации глутаматных рецепторов, в то же время не ограничивающие кратковременную активацию, необходимую для осуществления нормальной нейротрансмиссии.

Глутаматные рецепторы в не-нейрональных тканях

С момента открытия сигнальной роли глутамата в ЦНС огромное число исследований было посвящено этой проблеме, и лишь сравнительно недавно стало понятно, что глутамат также обладает сигнальной функцией в периферической нервной системе и в не-нейрональных тканях. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства прямого участия L-глутаминовой кислоты и рецепторов к ней в функционировании эндокринной и иммунной систем, что позволяет рассматривать глутамат не только как нейротрансмиттер, но и как распространенный цитокин, способный воздействовать на клеточную активность в различных типах тканей [8].

Подтверждением такой точки зрения является доказательство сигнальной функции глутамата в клетках костной ткани. Различными методами в остеобластах и остеокластах была показана экспрессия функционально активных NMDA- [27], AMPA- и каинатных [19] рецепторов, а также метаболитных глутаматных рецепторов [26]. На основании накопленных экспериментальных данных можно с уверенностью утверждать, что в остеобластах и остеокластах млекопитающих глутамат является эндогенным регулятором, вовлеченным во взаимодействие клеток костной ткани [19, 28].

Различные виды глутаматных рецепторов обнаружены и во многих других органах – сердце [22, 23, 69], печени [21, 63],

легких [58], почках и селезенке [21], семенниках [64]. Интересен факт обнаружения функционально активных NMDA-рецепторов в тромбоцитах [16, 20] и доказательство их участия в мегакариопоэзе [29].

Таким образом, глутамат играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза многих тканей организма. Тем не менее, функция глутаматных рецепторов в некоторых тканях и видах клеток остается неясной.

Как известно, в процессе развития нервной системы глутамат регулирует процессы пролиферации, миграции и выживания нейронов [36]. Однако многие характеристики эмбриональных клеток свойственны и другим клеткам организма, включая опухолевые. Исследования последних лет показали экспрессию глутаматных рецепторов и транспортеров в опухолевых клетках различного происхождения, из чего можно сделать вывод о том, что глутаматная система сигнализации также вовлечена и в процессы опухолевого роста [32].

Глутаматные рецепторы в иммунной системе

Предпосылками для изучения роли глутаминовой кислоты в иммунной системе явились многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о действии повышенных концентраций данного медиатора на иммунные функции. Сравнительный анализ здоровых доноров и больных СПИДом или опухолевыми заболеваниями показывает, что высокая концентрация глутамата в плазме, имеющая место у пациентов с указанными патологиями, коррелирует со снижением общей реактивности лимфоцитов и сокращением их числа [12–14]. Это подтверждается экспериментами *in vitro*, согласно которым длительная инкубация лимфоцитов в присутствии глутамата приводит к ослаблению пролиферации клеток: в культуре митоген-стимулированных лимфоцитов наблюдается концентрационнозависимое снижение включения [³H]-тимидина в клетки под действием возрастающих концентраций глутаминовой кислоты [13].

С другой стороны, в литературе имеются данные об иммуносупрессивном эффекте, наблюдаемом при кратковременном применении неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, таких как кетамин [65], фенциклидин [15, 34], амантадин [42], оказывающих ингибирующий эффект на пролиферацию Т-клеток. Более того, есть данные о том, что глутамат играет важную роль в поддержании гомеостаза лимфоцита. Известно, что в среде, лишенной глутамата или глутамина, лимфоциты полностью теряют способность к пролиферации [39]. Учитывая, что нормальная концентрация глутаминовой кислоты в плазме здоровых доноров составляет 10–50 мкМ, а при различных патологических состояниях возрастает в несколько раз, регуляция функций лимфоцитов под действием этой аминокислоты может иметь определенное значение.

Первые экспериментальные данные о связывании глутаминовой кислоты с лимфоцитами были опубликованы в 1997 году отечественными исследователями [1], которые показали, что Т-лимфоциты человека имеют на своей мембране участки, обладающие высоким сродством к глутамату и его синтетическому аналогу квискалату. Позднее были проведены эксперименты, демонстрирующие способность глутамата модулировать функциональное состояние

лимфоцитов посредством рецепторных механизмов [39]. Дальнейшие исследования подтвердили наличие различных типов глутаматных рецепторов на лимфоцитарной мембране. Так, было показано, что в Т-лимфоцитах человека экспрессируются функционально активные ионотропные глутаматные рецепторы AMPA-класса, активация которых запускает такие процессы, как интегрин-опосредованная адгезия к ламинину и фибронектину и хемотаксическая миграция [17].

В лимфоцитах человека и грызунов была показана экспрессия NMDA-рецепторов, которые также участвуют в процессах клеточной активации [7, 47]. При стимуляции Т-клеток митогенами наблюдается усиление экспрессии рецепторного белка на внешней мембране, а прединкубация с антагонистами NMDA-рецепторов приводит к подавлению активации лимфоцитов [47]. Помимо этого показано, что в Т- и НК-клетках (натуральных киллерах) инкубация с NMDA блокирует продукцию интерферона- γ , индуцированную интерлейкином-2, что свидетельствует об изменении метаболизма этих клеток вследствие активации NMDA-рецепторов [44]. На лимфоцитарной мембране также представлены различные виды метаботропных глутаматных рецепторов [46, 50, 53, 54, 62] и показано их участие в регуляции функционального состояния лимфоцитов.

Возможно наличие корреляции между экспрессией определенных видов глутаматных рецепторов в форменных элементах крови и клетках мозга, что имело бы большое значение для диагностики некоторых неврологических заболеваний. Например, согласно экспериментальным данным [53], уровень экспрессии мРНК метаботропных глутаматных рецепторов 2-го типа в Т-лимфоцитах больных боковым амиотрофическим склерозом снижен по сравнению с нормой, в связи с чем предполагается возможность использования оценки уровня экспрессии данного гена в качестве периферического маркера глутаматергической дисфункции, присущей данному заболеванию.

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, различные типы глутаматных рецепторов по-разному участвуют в процессах активации лимфоцитов. В частности, показано, что при активации Т-клеточного рецептора происходит протеолитическое отщепление субъединицы GluR3 AMPA-рецептора с внешней мембраны лимфоцитов, приводящее к резкому сокращению числа рецепторов, однако через 48 часов с момента начала активации плотность рецепторов на мембране восстанавливается [18]. Совершенно другую кинетику имеет зависимость плотности NMDA-рецепторов на лимфоцитарной мембране от времени, прошедшего с начала активации: изначально только 5% нативных лимфоцитов экспрессируют NMDA-рецепторы, но в процессе активации процент клеток, экспрессирующих NMDA-рецепторы, возрастает до 30% и 50% через 24 и 72 часа соответственно [47]. Судя по всему, изменение экспрессии определенных классов рецепторов на различных стадиях активации лимфоцита отражает их роль в этом процессе.

Таким образом, есть все основания предполагать, что, как и в нейронах, в лимфоцитах имеет место сложное взаимное влияние глутаматных рецепторов различных классов, участвующих в регуляции функционального состояния этих клеток.

Глутаматные рецепторы и механизмы внутриклеточной сигнализации

Роль глутаматной сигнализации, и в частности, функции разных классов глутаматных рецепторов в нормальных физиологических условиях, представляют на сегодняшний день чрезвычайный интерес. Тот факт, что активация NMDA-рецепторов может оказывать не только повреждающее, но и протекторное действие на нейрональные клетки, в последнее время обращает на себя особое внимание исследователей.

Показано, что сигнальные механизмы, индуцируемые увеличением концентрации ионов Ca^{2+} , играют критическую роль в трофическом эффекте глутаминовой кислоты. При этом наиболее сильный эффект вызывается при стимуляции рецепторов NMDA-класса [3]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что NMDA-рецепторы участвуют в поддержании жизнеспособности незрелых нейронов *in vitro*, причем в основе такого действия NMDA лежит усиление экспрессии ряда нейротрофических факторов, ингибирующих апоптоз [5, 30]. Считается, что трофический эффект глутамата и NMDA на культуры нервных клеток *in vitro* в значительной степени отражает феномен прекодиционирования ишемии головного мозга, когда предварительное краткосрочное сублетальное ишемическое воздействие обеспечивает формирование резистентности к последующему ишемическому инсульту [31]. В частности, в экспериментах *in vivo* показано, что для реализации протекторного эффекта прекодиционирования необходимы активация NMDA-рецепторов [33], ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) [60] и транскрипционного фактора NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) [6, 55]. Считается, что ERK является важнейшим эффектором в сигнальных каскадах, активирующихся в ответ на митогенную стимуляцию и ведущих преимущественно к подавлению апоптоза в различных типах клеток. В нейронах активация ERK, наблюдающаяся вследствие активации NMDA-рецепторов, обуславливает протекторное действие физиологических концентраций глутаминовой кислоты [41, 71].

Важным сигнальным путем, обеспечивающим протекторный эффект NMDA, является PIP3K-путь [25]. PIP3-киназа (*phosphatidylinositol 3'-OH kinase*) представляет собой один из ключевых регуляторных белков и участвует в различных путях передачи сигнала. При этом наиболее характерным результатом активации PIP3K-зависимого пути в различных типах клеток является ингибирование апоптоза.

Конечным результатом описываемых процессов является активация различных транскрипционных факторов и последующая экспрессия генов, способствующих выживанию клетки. Например, активация под действием NMDA ядерных факторов CREB (*cAMP-responsive element binding protein*) и NF- κ B в нейронах приводит к экспрессии генов, продукты которых важны для подавления апоптоза: супероксид-дисмутазы, белков-ингибиторов апоптоза, нейротрофических факторов и цитокинов [45, 56].

Можно заключить, что в определенных условиях активация NMDA-рецепторов запускает Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути, ответственные за выживание клетки и предотвращающие нейрональную гибель, что показано в различных экспериментальных моделях. Вполне вероятно, что и в других типах клеток глутамат и NMDA могут запускать аналогичные защитные процессы. Подтверждением этой

точки зрения является обнаружение глутаматных рецепторов в клетках опухолевых линий различного происхождения [32]. В ряде работ показано, что антагонисты глутамата ингибируют пролиферацию опухолевых клеток [57, 61, 70]. В частности, антагонисты ионотропных глутаматных рецепторов оказывают концентрационно-независимый антипролиферативный эффект на клетки опухолевых линий различного (в том числе, не-нейронального) происхождения, ингибируют процессы пролиферации и миграции, а также усиливают противоопухолевое действие цитостатиков [57]. При этом антагонист NMDA-рецепторов МК-801 ингибирует ERK-киназный каскад, фосфорилирование транскрипционного фактора CREB и последующую экспрессию антиапоптотических белков.

Трофический эффект глутаминовой кислоты реализуется также через активацию различных видов метаботропных рецепторов. Показано, что активация метаботропных рецепторов в нейронах приводит к запуску MAP-киназных каскадов, хотя механизмы этих процессов отличаются от механизмов, задействованных при активации NMDA-рецепторов [67]. Это может объяснять участие некоторых типов метаботропных глутаматных рецепторов в процессах онкогенеза, поскольку их экспрессия обнаружена в клетках различных опухолевых линий, причем уровень экспрессии коррелирует с развитием опухоли и образованием метастазов [52, 70].

Что касается функции глутаматных рецепторов в лимфоцитах, то этот вопрос крайне мало изучен. Необходимым условием активации лимфоцитов является наличие ионов кальция во внешней среде. Разнообразие кальциевых сигналов, от редких всплесков до частых осцилляций, зависит от взаимодействия различных путей проникновения кальция в цитоплазму лимфоцитарной клетки и его последующей утилизации, что приводит к разным клеточным ответам [37]. Например, для продукции цитокинов Т-клеткам требуется длительный кальциевый стимул, в то время как кратковременной кальциевой стимуляции достаточно для реорганизации цитоскелета и запуска процессов адгезии и миграции. Однако не только длительность, но и кинетические характеристики Ca^{2+} -сигнала регулируют процесс активации лимфоцитов. Это имеет определенный физиологический смысл: такая частотная кодировка позволяет, с одной стороны, отсекал сигналы ниже порога чувствительности (случайные, низкочастотные осцилляции), а с другой – повышать чувствительность передачи сигнала за счет предотвращения десенситизации. Оказывается, что частота кальциевых осцилляций в значительной степени регулирует эффективность и специфичность процессов активации генов [38].

Все сказанное показывает, что разнообразие Ca^{2+} -сигналов несет большую информационную нагрузку, помогая лимфоцитам выбирать между различными путями ответа на антигенную стимуляцию. В связи с вышесказанным, изменение проницаемости лимфоцитарной мембраны для ионов Ca^{2+} при активации ионотропных глутаматных рецепторов может играть важную регуляторную роль. С одной стороны, оно может способствовать инициации клеточной активации или усилению клеточного ответа на имеющийся стимул, с другой – изменять метаболический статус клетки, переключая ее на синтез других генов.

Активация метаботропных рецепторов, в свою очередь, также меняет функциональное состояние лимфоцитарной клетки. Так, показано, что стимуляция метаботропных глутаматных рецепторов I группы (mGluR 1,5) в Т-клетках приводит к активации сигнальных каскадов, вызывающих экспрессию генов раннего реагирования (c-jun и c-fos) [46], причем, данный аппарат вовлечен в регуляцию процессов пролиферации и синтеза цитокинов [50, 51].

Таким образом, лимфоцитарная клетка обладает молекулярным аппаратом, позволяющим ей реагировать на глутаминовую кислоту, причем, наличие на мембране разных типов глутаматных рецепторов свидетельствует о сложности и неоднозначности этого процесса. Поскольку лимфоциты постоянно подвергаются действию глутамата в кровотоке и различных периферических органах, регуляция их функций под действием этого медиатора имеет большое значение.

Несмотря на пристальное внимание к исследованиям механизмов сигнализации, вызываемой глутаминовой кислотой в нервной системе, этот вопрос еще требует длительного изучения, а наши представления о действии глутамата на клетки не-нейронального происхождения и вовсе далеки от полного понимания. Вероятно, универсальность глутамата как сигнальной молекулы является примером того, как природа использует одни и те же пути и механизмы передачи сигнала в различных клетках и тканях для достижения разных целей. В связи с этим ясно, что исследование участия глутаминовой кислоты в регуляции функций разных органов и систем должно иметь фундаментальное значение для понимания многих процессов как в норме, так и при развитии определенных форм патологий.

Работа поддержана грантом РФФИ № 06-04-49675 и контрактом Федерального агентства РФ по науке и инновациям 05.512.11.2056.

Список литературы

1. Костянян И.А., Наволоцкая Е.В., Нуриева Р.И. и др. Взаимодействие L-глутаминовой кислоты с Т-лимфоцитами человека. Биоорг. хим. 1997; 23: 805–808.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сетиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003.

3. Balazs R. Trophic effect of glutamate. Curr. Top. Med. Chem. 2006; 6: 961–968.
4. Beal M.F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann. Neurol. 1995; 38: 357–366.
5. Bhawe S.V., Ghoda L., Hoffman P.L. Brain-derived neurotrophic factor mediates the anti-apoptotic effect of NMDA in cerebellar granule neurons: signal transduction cascades and site of ethanol action. J. Neurosci. 1999; 19: 3277–3286.

6. *Blondeau N., Widmann C., Lazdunski M., Heurteaux C.* Activation of the nuclear factor-kappa B is a key event in brain tolerance. *J. Neurosci.* 2001; 21: 4668–4677.
7. *Boldyrev A.A., Kazey V.I., Leinsoo T.A. et al.* Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 324: 133–139.
8. *Boldyrev A.A., Carpenter D.O., Johnson P.* Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems. *J. Neurochem.* 2005; 95: 913–918.
9. *Carroll R.C., Zukin R.S.* NMDA-receptor trafficking and targeting: implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends. Neurosci.* 2002; 25: 571–577.
10. *Danysz W., Parsons C.G.* Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 597–664.
11. *Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F.* The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 7–61.
12. *Droge W., Eck H.P., Betzler M. et al.* Plasma glutamate concentration and lymphocyte activity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1988; 114: 124–128.
13. *Eck H.P., Frey H., Droge W.* Elevated plasma glutamate concentrations in HIV-1-infected patients may contribute to loss of macrophage and lymphocyte functions. *Int. Immunol.* 1989; 1: 367–372.
14. *Eck H.P., Mertens T., Rosokat H. et al.* T4+ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies. *Int. Immunol.* 1992; 4: 7–13.
15. *Fiorica-Howells E., Gambale F., Horn R. et al.* Phencyclidine blocks voltage-dependent potassium currents in murine thymocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 610–615.
16. *Franconi F., Miceli M., De Montis M.G. et al.* NMDA receptors play an anti-aggregating role in human platelets. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 84–87.
17. *Ganor Y., Besser M., Ben-Zakay N. et al.* Human T cells express a functional ionotropic glutamate receptor GluR3, and glutamate by itself triggers integrin-mediated adhesion to laminin and fibronectin and chemotactic migration. *J. Immunol.* 2003; 170: 4362–4372.
18. *Ganor Y., Teichberg V.I., Levite M.* TCR activation eliminates glutamate receptor GluR3 from the cell surface of normal human T cells, via an autocrine/paracrine granzyme B-mediated proteolytic cleavage. *J. Immunol.* 2007; 178: 683–692.
19. *Genever P.G., Skerry T.M.* Regulation of spontaneous glutamate release activity in osteoblastic cells and its role in differentiation and survival: evidence for intrinsic glutamatergic signaling in bone. *FASEB J.* 2001; 15: 1586–1588.
20. *Genever P.G., Wilkinson D.J., Patton A.J. et al.* Expression of a functional N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor by bone marrow megakaryocytes. *Blood* 1999; 93: 2876–2883.
21. *Gill S.S., Mueller R.W., McGuire P.F., Pulido O.M.* Potential target sites in peripheral tissues for excitatory neurotransmission and excitotoxicity. *Toxicol. Pathol.* 2000; 28: 277–284.
22. *Gill S.S., Pulido O.M., Mueller R.W., McGuire P.F.* Molecular and immunochemical characterization of the ionotropic glutamate receptors in the rat heart. *Brain. Res.* 1998; 46: 429–434.
23. *Gill S.S., Pulido O.M., Mueller R.W., McGuire P.F.* Immunochemical localization of the metabotropic glutamate receptors in the rat heart. *Brain. Res. Bull.* 1999; 48: 143–146.
24. *Grant S.G.* Synapse signalling complexes and networks: machines underlying cognition. *Bioessays* 2003; 25: 1229–1235.
25. *Hetman M., Kharebava G.* Survival signaling pathways activated by NMDA receptors. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6: 787–799.
26. *Hinoi E., Fujimori S., Nakamura Y., and Yoneda Y.* Group III metabotropic glutamate receptors in rat cultured calvarial osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 281: 341–346.
27. *Hinoi E., Fujimori S., Yoneda Y.* Modulation of cellular differentiation by N-methyl-D-aspartate receptors in osteoblasts. *FASEB J.* 2003; 17: 1532–1534.
28. *Hinoi E., Takarada T., Yoneda Y.* Glutamate signaling system in bone. *J. Pharmacol. Sci.* 2004; 94: 215–220.
29. *Hitchcock I.S., Skerry T.M., Howard M.R., Genever P.G.* NMDA-receptor-mediated regulation of human megakaryocytopoiesis. *Blood* 2003; 102: 1254–1259.
30. *Jiang X., Tian F., Mearow K. et al.* The excitoprotective effect of N-methyl-D-aspartate receptors is mediated by a brain-derived neurotrophic factor autocrine loop in cultured hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 2005; 94: 713–722.
31. *Jiang X., Zhu D., Okagaki P.* N-methyl-D-aspartate and TrkB receptor activation in cerebellar granule cells: an in vitro model of pre-conditioning to stimulate intrinsic survival pathways in neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 134–145.
32. *Kalariti N., Pissimissis N., Koutsilieris M.* The glutamatergic system outside the CNS and in cancer biology. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005; 14: 1487–1496.
33. *Kato H., Liu Y., Araki T., Kogure K.* MK-801, but not anisomycin, inhibits the induction of tolerance to ischemia in the gerbil hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1992; 139: 118–121.
34. *Khansari N., Whitten H.D., Fudenberg H.H.* Phencyclidine-induced immunodepression. *Science* 1984; 225: 76–78.
35. *Khodorov B.* Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 86: 279–351.
36. *Komuro H., Rakic P.* Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993; 260: 95–97.
37. *Lewis R.S.* Calcium signaling mechanisms in T lymphocytes. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19: 497–521.
38. *Lewis R.S.* Calcium oscillations in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; Oct. 31 (Pt. 5): 925–929.
39. *Lombardi G., Dianzani Ch., Miglio G. et al.* Characterization of ionotropic glutamate receptor in human lymphocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 936–944.
40. *Low C.M., Lyuboslavsky P., French A. et al.* Molecular determinants of proton-sensitive N-methyl-D-aspartate receptor gating. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63: 1212–1222.
41. *Manabe S., Lipton S.A.* Divergent NMDA signals leading to proapoptotic and antiapoptotic pathways in the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 385–392.
42. *Mardiney M.R.Jr., Brecht A.B.* The immunosuppressive effect of amantadine upon the response of lymphocytes to specific antigens in vitro. *Transplantation* 1971; 12: 183–188.
43. *Martino G., Hartung H.P.* Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T cells. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 309–321.
44. *Mashkina A.P., Tyulina O.V., Solovyova T. I. et al.* The excitotoxic effect of NMDA on human lymphocyte immune function. *Neurochem. Int.* 2007; article in press (available online 4 May 2007).
45. *Mattson M.P., Meffert M.K.* Roles for NF-kappa B in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 852–860.
46. *Miglio G., Varsaldi F., Dianzani C. et al.* Stimulation of group I metabotropic glutamate receptors evokes calcium signals and c-jun and c-fos gene expression in human T cells. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70: 189–199.
47. *Miglio G., Varsaldi F., Lombardi G.* Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338: 1875–1883.
48. *Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y. et al.* Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2000; 5: 331–345.
49. *Nitsch R., Pohl E.E., Smorodchenko A. et al.* Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J. Neurosci.* 2004; 24: 2458–2464.
50. *Pacheco R., Ciruela F., Casado V. et al.* Group I metabotropic glutamate receptors mediate a dual role of glutamate in T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 33352–33358.

51. Pacheco R., Oliva H., Martinez-Navio J.M. et al. Glutamate released by dendritic cells as a novel modulator of T cell activation. *J. Immunol.* 2006; 177: 6695–6704.
52. Pollock P.M., Cohen-Solal K., Sood R. et al. Melanoma mouse model implicates metabotropic glutamate signaling in melanocytic neoplasia. *Nat. Genet.* 2003; 34: 108–112.
53. Pouloupoulou C., Davaki P., Koliaraki V. et al. Reduced expression of metabotropic glutamate receptor 2mRNA in T cells of ALS patients. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 946–949.
54. Pouloupoulou C., Markakis I., Davaki P. et al. Modulation of voltage-gated potassium channels in human T lymphocytes by extracellular glutamate. *Mol. Pharmacol.* 2005; 67: 856–867.
55. Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A. et al. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species and activation of the transcription factor nuclear factor-kappa B. *J. Neurochem.* 2001; 78: 909–919.
56. Riccio A., Ahn S., Davenport C.M. et al. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science* 1999; 286: 2358–2361.
57. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 6372–6377.
58. Said S.I., Dey R.D., Dickman K. Glutamate signaling in the lung. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2001; 22: 344–345.
59. Schwartz M., Shaked I., Fisher J. et al. Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends. Neurosci.* 2003; 26: 297–302.
60. Shamloo M., Rytter A., Wieloch T. Activation of the extracellular signal-regulated protein kinase cascade in the hippocampal CA1 region in a rat model of global cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience* 1999; 93: 81–88.
61. Stepulak A., Sifringer M., Rzeski W. et al. NMDA antagonist inhibits the extracellular signal-regulated kinase pathway and suppresses cancer growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 15605–15610.
62. Storto M., De Grazia U., Battaglia G. et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in murine thymocytes and thymic stromal cells. *J. Neuroimmunol.* 2000; 109: 112–120.
63. Storto M., De Grazia U., Knopfler T. et al. Selective blockade of mGluR5 metabotropic glutamate receptors protect rat hepatocytes against hypoxic damage. *J. Hepatol.* 2003; 38: 179–187.
64. Storto M., Sallèse M., Salvatore L. et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis. *J. Endocrinol.* 2001; 170: 71–78.
65. Thomas J., Carver M., Haisch C. et al. Differential effects of intravenous anaesthetic agents on cell-mediated immunity in the Rhesus monkey. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 47: 457–466.
66. Van Beek J., Elward K., Gasque P. Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 992: 56–71.
67. Wang J.Q., Fibuch E.E., Mao L. Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors. *J. Neurochem.* 2007; 100: 1–11.
68. Whitney K.D., McNamara J.O. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 7307–7316.
69. Winter C.R., Baker R.C. L-glutamate-induced changes in intracellular calcium oscillation frequency through non-classical glutamate receptor binding in cultured rat myocardial cells. *Life Sci.* 1995; 57: 1925–1934.
70. Yoo B.C., Jeon E., Hong S.H. et al. Metabotropic glutamate receptor 4-mediated 5-fluorouracil resistance in a human colon cancer cell line. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4176–4184.
71. Zhu D., Wu X., Strauss K.I. et al. N-methyl-D-aspartate and TrkB receptors protect neurons against glutamate excitotoxicity through an extracellular signal-regulated kinase pathway. *J. Neurosci. Res.* 2005; 80: 104–113.

Glutamate receptors in neuronal and immune system cells

O.N. Davydova, A.A. Boldyrev

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: glutamate, NMDA receptors, neurons, central nervous system, lymphocytes, intracellular signaling.

The role of glutamatergic system in synaptic transmission and excitotoxicity is well established. Moreover, expression of glutamate receptors in a number of non-neuronal cells, where they may perform specific, as yet unknown functions, becomes evident. While the role of glutamic acid in the non-neuronal cells is not totally understood, this compound can be considered as a specific regulatory molecule not only for the central nervous system. Actually, recent publications demonstrate that glutamate

receptors expressed in lymphocytes take part in the processes of their activation. Therefore, within the framework of the well-known paradigm of interaction between nervous and immune systems, glutamate can be regarded as neuroimmune modulator. Glutamate action on the immune cells may play an important role in the pathogenesis of different diseases, especially those accompanied by inflammatory reactions and/or increased levels of glutamate in brain and peripheral blood stream.