

Влияние гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на лимфоциты крысы

Владыченская Елизавета Александровна
Аспирант

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический
факультет, Москва, Россия
eavlad@list.ru

Повышение в крови уровня гомоцистеина (ГЦ) и продукта его неферментативного окисления гомоцистеиновой кислоты (ГЦК) сопровождается протекание многих нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний. В норме концентрация ГЦ в крови человека не превышает 15 μM , а нарушения метаболизма приводят к повышению его концентрации до 50 - 300 μM . Гипергомоцистеинемия является фактором риска при атеросклерозе и инфаркте миокарда [Qureshi et al., 2005], а также является сильным независимым фактором в развитии слабоумия и болезни Альцгеймера [Seshadri et al., 2002]. Ранее в нашей лаборатории было показано, что в реализацию нейротоксического действия ГЦ вовлечены как ионотропные, так и метаботропные глутаматные рецепторы, причем ГЦ может влиять не только на нейроны, но и на клетки иммунной системы, в которых также экспрессируются NMDA-рецепторы [Boldyrev et al., 2005]. Мы показали, что инкубация лимфоцитов как с NMDA, так и с ГЦК приводит к повышению содержания активных форм кислорода (АФК) в этих клетках и к их существенной гибели. Известно, что в лимфоцитах кроме NMDA-рецепторов экспрессируются и другие классы глутаматных рецепторов. Поэтому мы провели сравнение действия ГЦ и ГЦК на различные глутаматные рецепторы лимфоцитов.

Мы обнаружили, что так же, как и в случае нейронов, в лимфоцитах ГЦ и ГЦК приводят к росту внутриклеточного уровня кальция и АФК. Этот эффект реализуется при участии глутаматных рецепторов как ионотропной (NMDA-активируемых), так и метаботропной природы (в последнем случае эффект реализуется через метаботропные рецепторы группы III). Рост уровня ионизированного кальция в лимфоцитах предшествует по времени росту свободных радикалов, причем даже незначительное увеличение количества свободных ионов кальция в клетке вызывает значительный рост свободных радикалов. Даже кратковременная инкубация лимфоцитов с 250 μM ГЦК приводит к значительному росту АФК. Ингибиторный анализ показал, что в генерации свободных радикалов в лимфоцитах, активируемых ГЦК, участвуют как НАДФН-оксидаза, так и NO-синтаза.

Дальнейшее исследование роли глутаматных рецепторов в реализации токсического действия ГЦ и ГЦК имеет важное практическое значение для пациентов с выраженной гипергомоцистеинемией, наблюдающейся, например, при нейродегенеративных заболеваниях. Мы предполагаем, что токсичность ГЦ и ГЦК как фактора риска при этих болезнях может быть уменьшена за счет модуляции свойств глутаматных рецепторов.

Литература

1. Boldyrev A.A., Kazey V.I., Leinsoo T.A., Mashkina A.P., Tyulina O.V., Johnson P., Tuneva J.O., Chittur S., Carpenter D.O. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 324, P. 133-139.
2. Qureshi I., Chen H., Brown A.T., Fitzgerald R., Zhang X., Breckenridge J., Kazi R., Crocker A.J., Stuhlinger M.C., Lin K., Cooke JP, Eidt JF, Moursi MM // *J. Vasc. Med.* 2005. Vol. 10, №3, P. 15-23
3. Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F., Wolf P.A. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, P. 476-483.