

ОБЗОРЫ

УДК 612.014.3:612.8+577.112.382.2:576.314.6

©Никандров, Балашевич

РЕЦЕПТОРЫ ГЛИЦИНА В НЕРВНОЙ ТКАНИ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ

В.Н. Никандров¹, Т.В. Балашевич^{2}*

¹Полесский государственный университет, Пинск, Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси,

ул. Академическая, 28, 220072 Минск, Беларусь;

тел.: (+375 29) 767-97-30; (+375 29) 149-54-36; эл. почта: tbalashevich@bk.ru

Обобщены данные литературы о метаболизме глицина в нервной ткани, митохондриальной Gly-расщепляющей системе, системе захвата глицина в нервных и глиальных клетках. Кратко описаны особенности локализации, распространенности рецепторов и специфических сайтов связывания глицина в нервной ткани млекопитающих. Охарактеризованы четыре типа рецепторов, с которыми глицин может связываться: собственный специфический рецептор глицина (Gly-R), ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA-R), и ионотропные рецепторы γ -аминобутирата (GABA_A-R, GABA_C-R). Изложены особенности эффектов глицина в нейроглиальных культурах.

Ключевые слова: глицин, метаболизм, рецепторы, нейропротекторное действие, клетки нервной ткани, регуляторные эффекты.

ВВЕДЕНИЕ

Глицин (Gly) выполняет в организме целый ряд жизненно важных функций [1–9]. Он входит в состав многих белков и биологически активных соединений, из него синтезируются порфириновые кольца гема и пуриновые основания [10]. Данная аминокислота незаменима в регуляции нейромедиаторной синаптической трансмиссии в центральной и периферической нервной системе [1, 7]. Рецепторы к Gly, локализованные во многих участках головного и спинного мозга, оказывают тормозное воздействие на нейроны, уменьшая выделение возбуждающих аминокислот [1–3]. В то же время глицин выступает в роли коагониста рецептора γ -аминобутирата (GABA-R) и глутаматного рецептора NMDA-R [4–8].

Несмотря на широкий спектр позитивных эффектов фармакологических препаратов на основе Gly (улучшение памяти и ассоциативных процессов, антидепрессивное действие, уменьшение чувства тревоги, страха, психоэмоционального напряжения и др.),

многие механизмы реализации этих процессов далеки от ясности, а наиболее изученные звенья в большинстве случаев основаны на многочисленных гипотезах.

О влиянии Gly на жизнедеятельность клеток в культурах нервной ткани практически ничего не известно, поскольку большая часть данных литературы направлена на изучение биоэлектрической активности клеточных мембран под действием Gly в роли нейромедиатора [7–9, 11, 12].

Однако недавно показано, что в присутствии Gly в диапазоне концентраций 0,01–25,0 мМ замедляется развитие дегенеративных изменений в клеточном пласте культур спинного мозга и глиомы C6, вызванных депривацией трофических факторов сыворотки крови [13–20]. На протяжении всего времени наблюдения (72 ч) регистрировали снижение активности 2-кальпаина (КФ 3.4.22.53), лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27) в клетках и кондиционированных средах этих культур, снижение гибели клеток, сохранение пролиферативной активности

* - адресат для переписки

клеток в культурах нервной ткани [13–19]. Выживаемость клеток спинного мозга при добавлении Gly возрастала в 2–7 раз [20]. В условиях продолжительной депривации сыворотки крови в культуральной среде 0,1 мМ Gly оказывал митогенный эффект на нервные клетки спинного мозга крысы (14 сут *in vitro*), что проявлялось в увеличении содержания в клетках ДНК и появлении в культурах юных нейронов [13, 16].

Установлено, что Gly критически влиял на характер воздействия плазминогена. Так, в концентрации 0,01 или 0,1 мМ он при совместном влиянии с плазминогеном (10^{-7} М) потенцировал протекторный эффект зимогена на клетки культур С6 и спинного мозга, а при уменьшении концентрации зимогена на порядок – усиливал стимулирующее влияние плазминогена на клетки глиомы С6. При этом, стабилизирующее действие проявлялось на морфо-функциональном и на метаболическом уровнях [14, 17, 20–22].

Обнаружение таких многочисленных эффектов Gly на нервную ткань *in vitro* свидетельствует об огромном значении данной аминокислоты для регуляции жизнедеятельности клеток нервной ткани (в частности, изменении клеточного цикла, защите клеток при действии повреждающих факторов, в принципиальном изменении характера воздействия на клетки белков с нейротрофическими свойствами типа плазминогена), детальное уяснение характера которых открывает перспективы многоплановых исследований.

1. МЕТАБОЛИЗМ ГЛИЦИНА В НЕРВНОЙ ТКАНИ

Глицин был обнаружен в составе белков около 200 лет назад, но исследования динамики его содержания в структурах мозга вызывают споры в научных кругах и по сей день [23, 24].

В головном мозге содержание Gly (также как и GABA) превалирует в порядке убывания в таких отделах как средний мозг, таламус, мозжечок, кора височной доли и мозолистое тело [24]. Принято считать, что содержание свободного Gly в мозге человека в норме соответствует 1,3 мкМ, а в ликворе – на два порядка меньше. Поскольку потребление глицина в нервной ткани относительно велико, а поступление его из кровяного русла происходит медленно, значительная часть Gly синтезируется в мозге *de novo* [25].

Главными источниками Gly в ЦНС служат глюкоза и серин [24]. Причём серин может образовываться из глюкозы через 3-фосфоглицерат, к тому же, он сравнительно быстро поступает из циркулирующей крови в мозг через гематоэнцефалический барьер. Синтез Gly *de novo* в нервной ткани из серина происходит при участии серингидроксиметилтрансферазы (КФ 2.1.2.1) [25]. Высокая активность этого энзима обнаружена в метаболических путях головного и спинного мозга, в частности в мозжечке и передних рогах спинного мозга. Активность серингидроксиметилтрансферазы коррелирует, в первую очередь, с содержанием глицина в данных структурах [24].

Выделяют ещё два источника синтеза Gly в нервной системе человека и животных: глутамат и глиоксилат [24]. Первый вносит больший вклад в образование Gly, поскольку по содержанию глутамат в мозге занимает первое место среди других аминокислот (порядка 10,6 мкМ), а количество глиоксилата незначительно. Из глины в нейроны поступает глутамин – предшественник возбуждающих (глутамата, аспартата) и тормозных (GABA и Gly) медиаторов [26].

В нервной ткани существует по крайней мере три пути катаболизма Gly [24]. Первый заключается в том, что реакция превращения серина в Gly легко обратима в ткани мозга, и серингидроксиметилтрансфераза может выступать в качестве энзима, метаболизирующего глицин [24, 27]. Второй путь сводится к использованию широко представленными в ЦНС оксидазами аминокислот (КФ 1.4.3.2, 1.4.3.3) Gly в качестве субстрата наряду с другими аминокислотами [24, 27, 28]. Третья система расщепления Gly локализована исключительно в митохондриях и является нетипичной декарбоксилазой аминокислот, так как зависит и от NAD^+ , и от тетрагидрофолата (THF) [24]. При участии Gly-расщепляющей системы Gly распадается на метилентетрагидрофолат, диоксид углерода и аммиак, затем происходит окисление метилена-THF с образованием CO_2 – окончательного продукта распада обозначенной аминокислоты [24].

Gly-расщепляющие системы были обнаружены не только в нейрональных клетках, но и в астроцитах [29–31], что подтверждает распределение метаболических реакций в нервной ткани в соответствии с функциональными особенностями типов клеток.

В состав митохондриальной Gly-расщепляющей системы головного мозга входят четыре компонента: белок Р (пиридоксальфосфатзависимая декарбоксилаза глицина), белок Т (ТНФ-зависимая аминотрансфераза), белок Н (содержащий липоевую кислоту белок переносчик протонов) и белок L (липоамиддегидрогеназа) [29–31].

С помощью анализа *in situ* гибридизации было показано, что мРНК белка Р экспрессируется преимущественно глиоподобными клетками, включая Бергмановскую глию мозжечка, тогда как мРНК Т- и Н-белков регистрировали в нейронах и глиоподобных клетках [29].

В спинном мозге экспрессировались мРНК только Т- и Н-белков, при этом астроциты первичной культуры спинного мозга содержали только переносчик протонов (белок Н), не обладающий какой-либо энзиматической активностью. Важно отметить, что первичная

астроцитарная культура коры головного мозга крыс имела более высокую активность митохондриальной Gly-расщепляющей системы нежели гепатоциты [29].

Установлено также, что в спинном мозге и стволе головного мозга Gly выполняет функцию ингибиторного нейротрансмиттера, тогда как в гиппокампе, коре головного мозга, мозжечке и обонятельной луковице – роль возбуждающего модулятора глутаматного рецептора NMDA-R [29]. Анализ литературы позволяет предположить, что Gly-расщепляющая система участвует в патогенезе некетогенной гиперглициемии именно через модуляцию NMDA-R_s в переднем мозге и мозжечке.

Следовательно, метаболизм Gly включает в себя целый ряд ката- и анаболических процессов, пересекающихся в ряде точек, суммируя которые, можно представить схему метаболизма Gly (рис. 1). Это позволяет одним процессам превалировать над другими. Например, в астроцитах головного

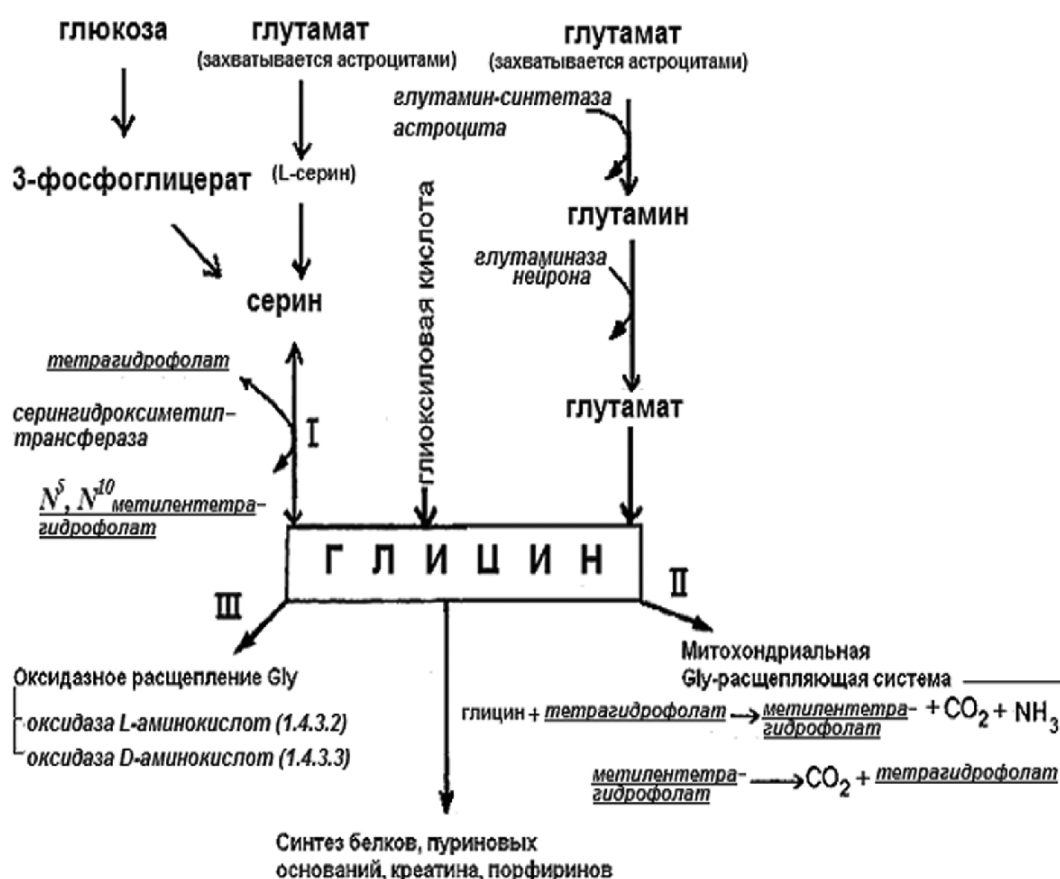


Рисунок 1. Пути метаболизма глицина в нервной ткани. I - взаимопревращения глицина и серина в ходе серингидроксиметил транс-феразной реакции, II - прямое окисление глицина оксидазами, III - расщепление глицина митохондриальной системой. Жирным шрифтом выделены основные интермедиаты, используемые для синтеза глицина, курсив - ферменты, участвующие в метаболизме аминокислот, подчеркнутый курсив - тетрагидрофолат.

мозга крыс активность митохондриальной Gly-расщепляющей системы превышает таковую энзимов, катализирующих обратное превращение Gly в серин – вероятность расщепления Gly в астроцитах большая, чем образование из него серина [31].

Спинной мозг наделён высокоаффинной и низкоаффинной системами захвата Gly ($K_m < 0,05$ мМ и $> 0,1$ мМ соответственно), в то время как кора головного мозга содержит только низкоаффинную систему [24].

Принято считать, что роль Gly в головном мозгу заключается преимущественно в активации рецепторов глутамата [32, 33], учитывая, что для активации NMDA-R_s требуются концентрации агониста порядка 0,0001–0,1 мМ. В силу этого, следует ожидать, что роль низкоаффинной системы коры головного мозга, по-видимому, в такой ситуации в регуляции функции кортикальных клеток будет весьма невелика.

Но нельзя забывать, судя по данным литературы, что концентрация Gly в головном мозгу оценена в пуле (в массе) ткани или коры мозга. Поэтому в конкретный промежуток времени и в конкретном сайте в физиологических условиях концентрация данной аминокислоты может быть вполне достаточной для включения регуляторной функции и низкоаффинной системы захвата Gly. Это отдельный вопрос, требующий проведения дальнейших исследований.

Перенос нейромедиаторных аминокислот через гидрофобную часть мембран клеток нервной ткани обеспечивается специальными Na⁺/Cl⁻-зависимыми белками-транспортёрами, которые распознают, связывают, а потом переносят нейромедиаторы из внеклеточного пространства в клетку или из неё [34]. Представители суперсемейства Na⁺/Cl⁻-зависимых транспортеров нейромедиаторов являются мембранными белками III типа, пересекающими 12 раз плазматическую мембрану. По вторичной структуре это семейство подразделяется на два подсемейства: “классические” представители (переносчики GABA, Gly, β-аланина, пролина, дофамина, норадреналина, серотонина) и так называемые орфаны (переносимые ими нейромедиаторы пока не известны) [34].

Основные Gly-транспортёры (GLYT1, GLYT2) присутствуют и в нейронах и в астроглии. Так, например, GLYT1, локализующийся преимущественно в астроцитах, ассоциированных с глицинергическими (и не только) нейронами,

экспрессируется в шейном отделе спинного мозга и стволе головного мозга [35, 36–38], а GLYT2, локализующийся преимущественно в аксонах, нейритах и some глицинергических нейронов, был обнаружен, помимо спинного мозга и ствола головного мозга, в мозжечке и сетчатке глаза [35, 36, 39, 40].

Как показывают исследования, для продукции глиальными клетками GLYT1 необходимо присутствие нейронов [36], что подчеркивает существование кросс-регуляции обоих типов клеток при инициации и поддержания экспрессии данного транспортера в нервной ткани.

Существует и деление Gly-транспортёров на подтипы. Два гена, *glyt1* и *glyt2*, кодируют несколько изоформ переносчиков глицина: GLYT1a–c, e–f и GLYT2a–b.

Переносчик-GLYT2a в Gly-ергических нервных окончаниях характеризуется стехиометрией 3Na⁺/Cl⁻/Gly, соответственно которой прогнозируют эффективное накопление Gly при всех физиологических состояниях [41]. Он осуществляет обратный захват аминокислоты нейроном из синаптической щели [41].

Переносчик в астроцитарной глии GLYT1b характеризуется стехиометрией 2Na⁺/Cl⁻/Gly, предсказывающей экспорт (импорт) Gly в зависимости от физиологических состояний. Он может снижать концентрацию Gly в синапсах [42] и модулировать глутаматергические потоки через NMDA-R [43, 44]. В исследовании A. Bradaña и соавторов было показано, что ингибирование переносчиков Gly в нейронах и глиацитах спинного мозга крысы вело к увеличению продолжительности глицинергических синаптических потоков и как следствие – росту глутаматергических возбуждающих постсинаптических потоков [32].

Существует отдельная группа транспортеров аминокислот, которые осуществляют транспорт медиаторов в нервных синапсах. По месту локализации и действия она разделяется на две подгруппы: подгруппа нейромедиаторных переносчиков, осуществляющих транспорт через плазматическую мембрану, и подгруппа нейромедиаторных транспортеров синаптических везикул. Последняя объединяет в себе GABA/Gly-транспортёр (VIAAT/VGAT), транспортеры моноаминов и ацетилхолина [34, 45]. Основная их функция заключается в аккумулировании нейромедиаторов с целью их последующего использования в синаптической передаче.

Кроме того, поступление Gly в клетку, как предполагают, может обеспечиваться и за счёт обычной диффузии [32].

Таким образом, как нервные, так и глиальные клетки содержат собственные специфические переносчики глицина, Gly-захватывающие и Gly-расщепляющие системы, позволяющие не только обеспечить скоординированный синтез необходимых субклеточных элементов, но и модулировать нейротрансмиттерные потоки. Ключевое звено такой регуляции обусловлено наличием специфических рецепторов к Gly в нервной ткани.

2. РЕЦЕПТОРЫ И САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ С ГЛИЦИНОМ НА КЛЕТКАХ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Поскольку аминокислотная кислота является метаболитом широкого спектра действия в ЦНС и ПНС, в нервной ткани должны существовать, по меньшей мере, два вида рецепторных аппаратов, посредством которых активируются глутаматергические или глицинергические потоки.

В настоящее время выделяют четыре типа рецепторов, с которыми может связываться Gly: собственный специфический рецептор глицина (Gly-R), ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA-R), и ионотропные рецепторы γ -аминомасляной кислоты (GABA_A-R, GABA_C-R) (табл. 1).

Собственный глициновый рецептор и ионотропные GABA-рецепторы, находящиеся на постсинаптической мембране многих нейронов, входят в суперсемейство никотинового ацетилхолинового рецептора [46]. Все рецепторы данной группы – это ионные каналы, состоящие обычно из пяти субъединиц. После связывания лигандов с GABA-R или Gly-R рецептор повышает уровень ионов хлора в клетке-мишени, тем самым гиперполяризуя мембрану [46].

Собственный глициновый рецептор – это белок с четвертичной структурой, состоящий из субъединиц двух типов: α и β . Было установлено следующее соотношение субъединиц: $4\alpha:1\beta$ [47] (рис. 2). Они гомологичны друг другу по последовательности аминокислот [48]. Субъединицы соединены дисульфидными связями, образуя длинную молекулу, несколько раз проходящую сквозь мембрану клетки [46]. Каждая субъединица Gly-R состоит из достаточно большого N-концевого глобулярного внеклеточного домена, находящегося в синаптической щели, четырёх трансмембранных частей, внутриклеточной петли и короткого внеклеточного C-конца [46]. Между субъединицами (внутри одной из трансмембранных частей) находится ионный канал (рис. 2), обладающий избирательной проницаемостью по отношению к анионам – ионам Cl^- , Br^- , I^- (в клетке это, в основном, Cl^-) и иногда к бикарбонату [46].

Таблица 1. Экспрессия рецепторов глицина в нервной ткани.

Рецептор	Эффект глицина	Локализация рецепторов	
		в анатомических структурах мозга	в клетках
Gly-R	Постсинаптическое торможение большинства нейронов [91, 92], пресинаптическое возбуждение нейронов трапециевидного тела [58], общеметаболическое действие [89, 93].	Спинной, продолговатый, передний и средний мозг, гипоталамус, таламус, варолиев мост, гиппокамп, сетчатка, обонятельная луковица, мозжечок [47, 59, 74, 94–101].	Нейроны [47, 59, 74, 91, 94–96], астроциты [60].
NMDA-R	Постсинаптическое возбуждение нейронов, регуляция потоков протонов [32, 33].	Передний мозг, гиппокамп, мозжечок, кора больших полушарий, средний мозг, таламус, стриатум, обонятельная луковица [29, 74, 102–104].	Нейроны [46, 74], астроциты [33, 46, 63, 64, 75–77].
GABA-R	Постсинаптическое торможение большинства нейронов [105]; пресинаптическое торможение нейронов желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга [24].	Кора больших полушарий, стриатум, мозжечок, спинной мозг, сетчатка, таламус, гиппокамп [24, 106, 107].	Нейроны [24], астроциты [63, 75].

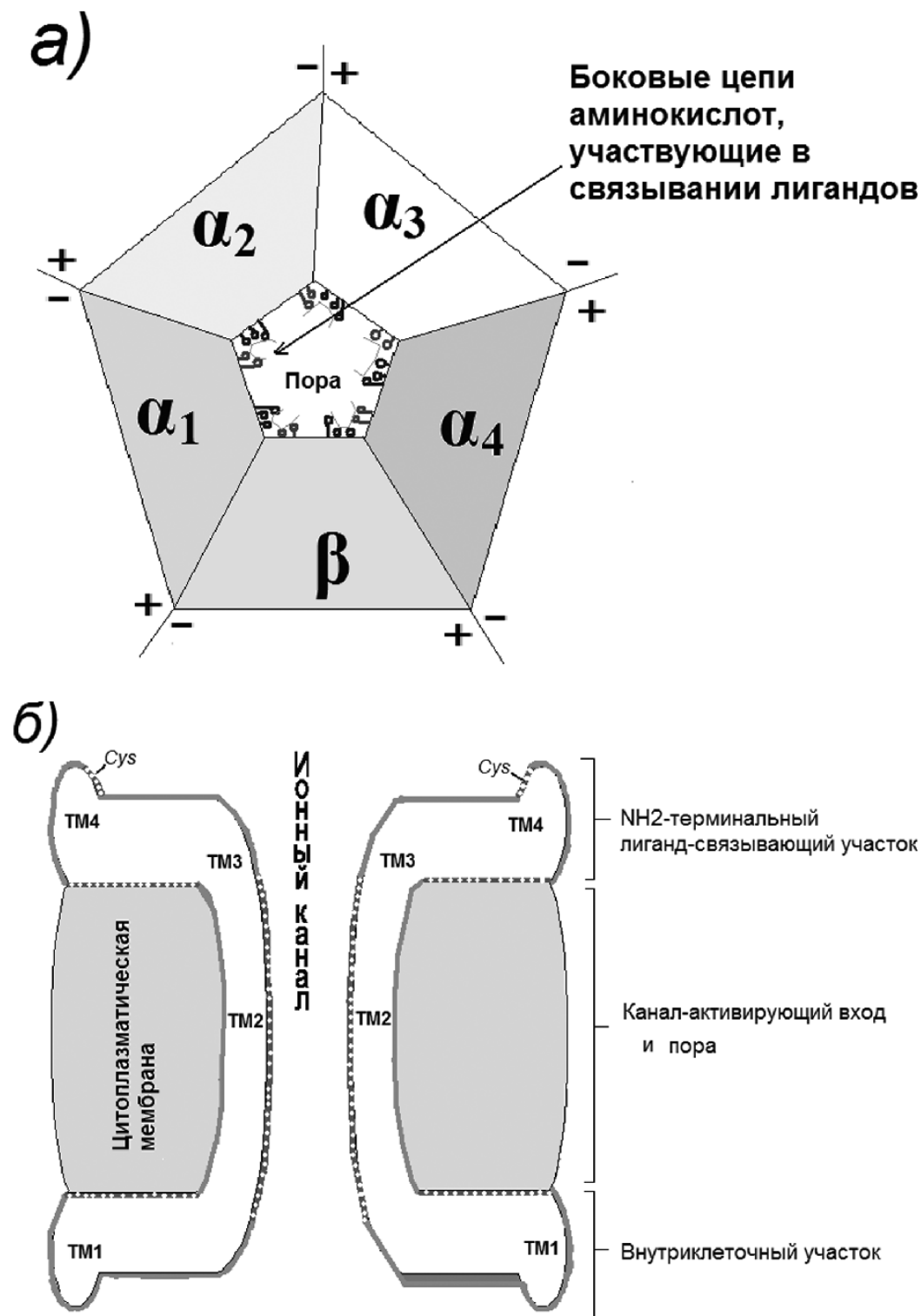


Рисунок 2. Схема строения собственного специфического рецептора глицина (Gly-R): **а** - пора Gly-R структурно ограничена пятью радиально расположенными субъединицами белка; прямыми линиями обозначены границы субъединиц, указан заряд (+/-) на обеих поверхностях каждой субъединицы; **б** - структурная организация Gly-R в продольном разрезе: четыре плотно прилегающих друг к другу домена (TM1, TM2, TM3, TM4) субъединицы; сплошной линией выделены гидрофобные области доменов, пунктирной линией обозначены гидрофильные области; Cys - цистеиновые петли лиганд-связывающих сайтов.

Исследования показали, что во взаимодействии с глицином играют роль и α -, и β -субъединицы, причём участки на их (–) концах связываются с карбоксигруппой глицина, а на (+) концах – с аминогруппой [46]. Так как расстояние между участками связывания Gly-R с лигандом и той его частью, где находится ионный канал, невелико, то изменения конформации белка при соединении с глицином должны влиять на открытие канала. Точный механизм этого неизвестен, несмотря на то, что внеклеточный домен гомологичных рецепторов изучен хорошо.

К настоящему времени у млекопитающих были обнаружены четыре гена, кодирующие различные α -субъединицы, и всего один ген, кодирующий β -субъединицы [49, 50]. Функция β -субъединиц – закрепление Gly-R в мембране, благодаря своей гидрофобной части [48]. Видоизменение β -субъединиц (в пределах нормы) не влияет на активацию рецептора и его ответную реакцию [51]. Механизмы, отвечающие за закрепление рецептора в мембране и его посттрансляционные модификации, недостаточно изучены.

Экспрессия генов α -субъединиц Gly-R зависит от топографии нейрона, а также неодинакова в разные периоды развития организма. Например, мРНК и белок α_1 встречаются в спинном, головном мозге [52, 53], в клетках-палочках сетчатки у взрослых особей, а уровень α_2 максимален при рождении [52, 54, 55]. У взрослых особей белок α_2 встречается лишь в небольших количествах в гиппокампе, коре мозга и таламусе [52, 56]. Субъединицы β широко распространены в ЦНС млекопитающих до и после рождения [48, 52, 57]. Глицин в ЦНС взрослых функционирует в основном, как тормозный нейромедиатор, тогда как у эмбрионов он является возбуждающим нейромедиатором. Такое действие возможно благодаря тому, что у эмбрионов концентрация Cl^- в клетке выше, чем во внешней среде, поэтому Gly-R при открытии канала вызывает деполяризацию мембраны [47]. Эта возбуждающая функция Gly-R важна для генезиса синапсов. На первых стадиях перинатального онтогенеза, благодаря работе K^+/Cl^- транспортера, концентрация Cl^- в клетке падает, и Gly-R выполняет уже гиперполяризующую функцию [47].

Количество Gly-R_s (собственных специфических рецепторов глицина) в мембране зависит от их экзоцитоза –

встраивания в мембрану, закоривания там с помощью белка гиферина и эндоцитоза в эндосомы [46, 58]. За это ответственны части белка, находящиеся в цитоплазме. Рецепторы на постсинаптической мембране находятся в определённом динамическом равновесии, что позволяет им легче возвращаться в цитоплазму.

Распространённость Gly-R_s в нервной ткани выше всего в продолговатом мозге, варолиевом мосту и спинном мозге [47, 59].

В настоящее время Gly-R_s обнаружены не только на нейронах, но и на глиальных клеточных элементах [60]. Так, методом иммунофлуоресценции установлено наличие специфических сайтов связывания с Gly у глиальных клеток культур С6 и спинного мозга крысы [60]. Характер распределения и плотность специфических сайтов взаимодействия с Gly отличается у клеток различных типов. Например, распределение данных сайтов на поверхности глиальных клеток отмеченных культур носило диффузный характер, в то время как на поверхности нейронов часто наблюдали сконцентрированную флуоресценцию специфических сайтов связывания с Gly [60].

В последнее время выявлены внесинаптические Gly-R_s, например, в СА3-нейронах гиппокампа и эмбриональных кортикальных нейронах [61, 62]. Предполагают, что их функциональная активность связана с продукцией нейронами или глиоцитами таких лигандов как таурин и β -аланин и значима в онтогенезе мозга [61, 62]. Выявлена и возможность пресинаптической локализации Gly-R_s в медиальных ядрах трапециевидного тела головного мозга [58]. В противоположность классическому эффекту такие рецепторы вызвали усиление работы Ca^{2+} -каналов нейронов и активации глутаматергических потоков [58].

В отличие от собственных рецепторов, обладающих пятью достаточно крупными “карманами” для связывания с лигандами, Gly на NMDA-рецепторах имеет малые сайты связывания. Тем не менее, его эффект как агониста глутаматных рецепторов критичен для функционирования всей нервной системы, поскольку главным медиатором нервной системы общепризнан глутамат. Сам Gly не вызывает ответа NMDA-R, а лишь увеличивает частоту открытия канала, не влияя на амплитуду тока при действии агонистов NMDA [29, 46]. Однако при полном отсутствии глицина NMDA-R не активируется L-глутаматом [46].

Максимальное проявление активации глицином NMDA-R отмечается в гиппокампе, коре больших полушарий, мозжечке, переднем и среднем мозге, таламусе, стриатуме и обонятельной луковице (табл. 1) [29]. Зачастую исследования ионотропного рецептора глутамата связаны с регуляцией работы нейронов в ЦНС, однако существуют доказательства наличия NMDA-рецепторов на клетках глиального происхождения [33, 46, 63, 64].

В ряде случаев Gly не выступает главным нейротрансмиттером ингибирующего действия. Во-первых, смешанные GABA-Gly синапсы могут индуцировать нейротрансмиссию в спинном мозге, мозговом стволе или мозжечке [65, 66]. Во-вторых, ингибирующие свойства Gly проявляет при взаимодействии с собственными Gly-рецепторами и GABA_A-, GABA_C-рецепторами [67].

Поскольку Gly воздействует на рецепторные системы с противоположным функциональным значением, можно полагать, что роль данного медиатора критическая с точки зрения регуляции многих физиологических и патологических процессов в организме.

3. ЗНАЧЕНИЕ ГЛИЦИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Заменимые аминокислоты не являются жизненно необходимыми для роста культивируемых клеток, однако их присутствие часто оказывает стимулирующее действие.

Так, добавки глицина давали прирост массы клеток линии фибробластов [68], глиомы C6 [14, 16, 17, 20], а в экспериментах на первичной культуре спинного мозга новорожденных крысят был достигнут эффект увеличения глицином (в концентрации 0,01 или 0,1 мМ) количества клеток, содержащих тигроидную субстанцию Ниссля [13, 16]. Активация NMDA-R увеличивала пролиферативную активность Мюллеровской глии, способной восстанавливать клетки сетчатки при её повреждении [69].

Здесь логичен вопрос о том, каким образом заменимая аминокислота может стимулировать пролиферативную активность клеток нервной ткани?

Во-первых, ряд аминокислот (Gly, GABA, глутамат, аспартат и др.) активно влияет на мембранный потенциал нервных клеток,

что может существенно сказываться на результате развивающихся событий.

Так, Gly может не изменять мембранный потенциал или вызывать гиперполяризацию мембраны (мотонейроны спинного мозга). В эмбриональных нейронах, внутриклеточная концентрация ионов Cl⁻ которых многократно превышает таковую зрелых форм, данная аминокислота может индуцировать деполяризацию, необходимую для входа в клетку Ca²⁺ и дальнейшего формирования глицинергических синапсов [47]. Во-вторых, наличие Gly-специфических рецепторов на глиоцитах [60] и на нейронах [61, 62] наводит на мысль о том, что в определённом концентрационном диапазоне возможна избирательная стимуляция пролиферации нейронов при торможении таковой глиоцитов.

Увеличение глицином пролиферативной активности клеток может быть реализовано, как минимум, тремя путями [63, 70–73]:

- изменениями внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺,
- сдвигами мембранного потенциала клетки,
- колебаниями внутриклеточной концентрации циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (сАМР).

Глицин принимает активное участие во всех этих процессах с помощью Gly-R, GABA-R и NMDA-R, которые в обилии находятся на цитоплазматической мембране нейронов и глиоцитов [24, 63, 74–77].

Показано, что изменения концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и мембранного потенциала клетки могут участвовать в регуляции скорости пролиферации клеток. Так, ускорение пролиферации в культуре клеток асцитной карциномы Эрлиха сопровождалось увеличением концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и понижением мембранного потенциала [70]. В последнее время принято считать, что внутриклеточная сигнализация, осуществляемая данными регуляторами, обусловлена именно их колебаниями [70], уменьшение амплитуды которых может являться сигналом к запуску деления клетки [70].

Внутриклеточная концентрация сАМР, влияет на пролиферацию и дифференцировку нервных клеток [73, 78, 79]. Считается, что увеличение концентрации сАМР внутри клетки подавляет её пролиферацию, поскольку вызывает индукцию олигосинтазы, осуществляющей синтез 2',5'-олигоаденилата [71, 72]. Устойчивое повышение уровня 2',5'-олигоаденилата в клетке переводит её в состояние покоя [71, 72].

Следует отметить, что изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и cAMP, а также изменения мембранного потенциала запускают активацию внутриклеточных протеинкиназ, в том числе и митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), которые регулируют экспрессию генов, деление и дифференцировку клеток. Таким образом, любой из участников данного процесса способен индуцировать пролиферацию клеток нервной ткани.

Таким образом, посредством специфических рецепторов Gly способен инициировать целый каскад событий, затрагивающих изменение клеточного цикла, дифференцировку и пролиферацию клеток.

Изменения глицином пролиферативной и функциональной активности клеток перевиваемой культуры С6 могут осуществляться за счёт GABA-R и Gly-R_s, широко представленных на цитоплазматической мембране клеток данной линии [63], а изменения такой активности у клеток спинного мозга – за счёт NMDA-, GABA- и Gly-R_s. Однако, следует иметь в виду, что данные рецепторы не являются единственными регуляторами Gly-опосредованных ионных потоков в нервной ткани.

Регулируя уровень глицина во внеклеточном пространстве, переносчики GLYT1 и GLYT2 изменяют мембранный потенциал клеток и внутриклеточные потоки ионов, способных через ряд химических реакций увеличивать функциональную активность клеток. Например, было показано, что стимуляция Na^+/H^+ -антипортера глиомы С6 влечёт защелачивание цитозоля с последующей активацией процессов гликолиза, окислительного фосфорилирования, Na^+/K^+ -насоса, что существенно улучшает жизнедеятельность клеток данной культуры [63]. Показано также, что у нормальных и дифференцированных опухолевых астроцитов мембранный потенциал (–70 мВ) отличается от такового у недифференцированных опухолевых астроцитов (–40 мВ), а клетки культуры С6 имеют значительно больший Ca^{2+} -зависимый захват ионов K^+ , чем другие глиальные культуры.

Следует отметить, что Gly-рецепторы не только передают сигнал от сенсорных нейронов к моторным, но и участвуют в восприятии боли, передаче фотосигналов и развитии нервной системы [80-83]. Gly-синапсы играют важную роль в восприятии света сетчаткой. В различных

клетках сетчатки присутствуют Gly-R_s из различных субъединиц [82], и хотя они могут встречаться в одном слое, доказано, что вероятность их нахождения в одном и том же синапсе менее 10% [82]. Таким образом, в одном синапсе присутствует один тип Gly-R_s, и, видимо, разные типы таких рецепторов выполняют различные функции в сетчатке.

Кроме Gly тормозную роль по отношению к нейронам играет также таурин. Он выделяется внесинаптически клетками коры во время эмбриогенеза и, как выяснилось, влияние на его развитие реализуется благодаря внесинаптическим Gly-R_s, содержащим α_2 -субъединицы [81]. Оказалось, что с их помощью таурин регулирует число палочек в развивающейся сетчатке. Хотя в основном нервные клетки взаимодействуют друг с другом при помощи синапсов, существуют и внесинаптические рецепторы [81]. По-видимому, их роль заключается в восприятии относительно слабого, не нацеленного сигнала в ситуации, когда медиатор высвобождается не везикулярно и/или при диффузии нейромедиатора из соседних синапсов. Так что, возможно, наличие Gly-R_s, состоящих из α_2 -субъединиц, в таламусе и гиппокампе нужно для слабого (тонического) торможения нейронов таурином. Здесь следует ещё раз напомнить об участии Gly в активации ионотропных глутаматных рецепторов, необходимых для формирования синаптической пластичности и развития памяти [83]. Таким образом, действие Gly затрагивает различные звенья формирования нервных структур в эмбриональном и постнатальном развитии.

Действие стрихнина, главного антагониста Gly, состоит в постоянном возбуждении мотонейронов, сенсорных нейронов, а также общем ощущении боли [80]. В дорзальном роге спинного мозга сенсорные нейроны образуют синапсы с интернейронами – первичным центром обработки болевой информации, где сеть тормозных нейронов регулирует передачу сигнала дальше, в головной мозг. Так что стрихнин, блокируя Gly-R, многократно усиливает болевые ощущения. Стимуляция Gly-R может ослабить боль [80], и это – задача дальнейших исследований в области обезболивания и анестезии. Возможность анестезии, благодаря усилению токов, создаваемых Gly-R_s – важная проблема современной медицины.

Известно, что из всего семейства ионотропных рецепторов Gly-R – единственный, лишенный метаболитного аналога. Можно также отметить, что, несмотря на отсутствие прямой связи Gly-R и G-белка, данный рецептор может быть модулирован при помощи $\beta\gamma$ -субъединицы G-белка [84]. При этом увеличится сила тока ионов через канал. Этот факт в дальнейшем также может быть использован для усиления реакции Gly-R на сигнал.

Эксперименты с меченым Gly показали, что он является производным углеводов цепей глюкозы, а также служит материалом для построения структурных белков и фосфолипидов клетки [68], главного водорастворимого антиоксиданта клеток – глутатиона [85, 86], а также пуриновых оснований, креатина и порфиринов [87, 88]. Доказана и способность Gly связывать токсичные продукты (альдегиды, кетоны), образующиеся в больших количествах при ишемии, и защищать клетки головного мозга от избыточного действия катехоламинов при инфаркте мозга [89, 90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, Gly оказывает общеметаболическое, нейропротекторное и регуляторное действие на нервную систему, благодаря которым нашли широкое применение препараты на основе Gly в терапии инфаркта мозга, нейропатии, эпилепсии, судорожных состояний, шизофрении, различных нейродегенеративных заболеваний и деменций.

В таблице 2 приведены основные физиологические эффекты Gly в нервной системе млекопитающих и некоторые механизмы их реализации.

В целом, в настоящее время хорошо исследовано строение рецепторов Gly, однако многое в механизмах их функционирования остается неясным. Последнее, очевидно объясняется отсутствием высокоселективных лигандов этих рецепторов, поскольку в одних и тех же нервных структурах обильно экспрессированы рецепторы глутамат-, Gly-, GABA- и холинергических систем, обладающие разнообразным действием. Исследование свойств Gly очень

Таблица 2. Эффекты глицина в нервной системе млекопитающих.

Эффект	Механизм
Защита нервной системы от избыточного действия катехоламинов [29, 32, 43, 44, 46, 65–67, 89, 90].	а) Активация работы Gly- и GABA-R _s → деполяризация нейронов → торможение возбуждающих сигналов → защита от эксайтотоксической гибели нейронов; б) модуляция работы NMDA-R → угнетение его сигналов.
Антиоксидантная защита [85, 86].	Gly → синтез глутатиона, связывание кетонов и альдегидов → угнетение перекисного окисления липидов и снижение продуктов оксидантного стресса.
Общеметаболическая функция [68, 85–89, 93].	Gly → синтез глюкозы, белков, пуриновых оснований, креатина, порфиринов и фосфолипидов.
Развитие нервной системы в онтогенезе [47, 61, 62, 81, 83].	а) Через Gly-R эмбриональных нейронов → деполяризация → вход Ca^{2+} → формирование Gly-ергических синапсов; б) через NMDA-R _s реализуется синаптическая пластичность. в) контроль работы таурина при закладке палочек в генезе сетчатки.
Формирование памяти, обучение, улучшение ментальных способностей (ноотроп) [29, 32, 33, 43, 44, 58].	Активация NMDA-R _s → синаптическая пластичность → память и обучение.
Устойчивость мозга к агрессивным воздействиям и нормализация психики [68, 85–89, 91–93].	Совокупность общеметаболических, нейропротективных и регуляторных механизмов глицина (через Gly-R _s и Gly-сайт NMDA-R _s).
Регуляция работы сетчатки [65–67, 81].	Через механизмы кросс-реактивности GABA- и Gly-ергических синапсов.

важно для физиологии млекопитающих и медицины. Уже разработаны методы, с помощью которых можно установить различные функции в ЦНС изоформ глициновых рецепторов и механизмы регуляции их активности.

Как показал анализ литературы, Gly незаменим для реализации большинства биологических процессов в нервной системе. Он не только обеспечивает метаболическую базу для восстановления структурных элементов нервных и глиальных клеток, но и активно участвует в регуляции таких сложных процессов как клеточный цикл, защита клеток нервной ткани в неблагоприятных условиях, восприятие боли, передача фотосигналов, онтогенез нервной системы, активация ионотропных глутаматных рецепторов, необходимых для формирования синаптической пластичности и развития памяти.

Понимание роли этой аминокислоты имеет важнейшее значение для расшифровки молекулярных механизмов таких процессов как, например, деление, дифференцировка, адаптационная перестройка нервных и глиальных клеточных элементов в культуре. Между тем, функционально-метаболические аспекты воздействия Gly на нервные и глиальные клетки *in vitro* остаются недостаточно ясными, что диктует необходимость дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bannai M., Kawai N. (2012) J. Pharmacol. Sci., **118**(2), 145–148.
2. Schaefer N., Vogel N., Villmann C. (2012) Front. Mol. Neurosci., **5**(art.98).
3. Case D.T., Gillespie D.C. (2011) J. Neurophysiol., **106**(5), 2570–2479.
4. Acker T.M., Yuan H., Hansen K.B. (2011) Mol. Pharmacol., **80**(5), 782–795.
5. Krystal J.H., Petrakis I.L., Limoncelli D. (2011) Neuropsychopharmacol., **36**(3), 701–710.
6. Rousseau C.V., Dugué G.P., Dumoulin A. (2012) J. Neurosci., **32**(13), 4632–4644.
7. Chen R.Q., Wang S.H., Yao W. (2011) Neuropsychopharmacol., **36**(9), 1948–1958.
8. Амахин Д.В., Веселкин Н.П. (2012) Цитология, №6, 469–477.
9. Keck T., Lillis K.P., Zhou Y.D., White J.A. (2008) J. Neurosci., **28**(29), 7359–7369.
10. Jain M., Nilsson R., Sharma S. (2012) Science, **336**(6084), 1040–1044.
11. Igartua I., Solís J.M., Bustamante J. (2007) Neuropharmacol., **52**(8), 1586–1595.
12. Jameson H.S., Pinol R.A., Mendelowitz D. (2008) Brain Res., **1224**, 53–62.
13. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) В кн.: “8-я Всероссийская конференция по патологии клетки: сб. науч. тр.”, М., с. 21–23.
14. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) Новости мед.-биол. наук, **1**(2), 189–194.
15. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) В кн.: “Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии: материалы 5-й Междунар. науч. конф.”, Киев, с. 23.
16. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) В кн.: “Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: тез. докл.”, СПб., с. 24.
17. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) В кн.: “Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: тез. докл.”, СПб., с. 25.
18. Балашевич Т.В., Никандров В.Н., Гронская Р.И., Тумилович М.К. (2009) Журн. Гродн. гос. мед. ун-та, №2, 61–63.
19. Кепушевская Т.В., Никандров В.Н., Гронская Р.И. (2010) Известия НАН Беларуси, сер. мед. наук, №4, 344–346.
20. Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) Известия НАН Беларуси, сер. мед. наук, №3, 38–41.
21. Балашевич Т.В., Гронская Р.И., Тумилович М.К., Никандров В.Н. (2009) В кн.: “Белки и пептиды: тез. докл.”, Казань, с. 370.
22. Лукашевич В.С., Балашевич Т.В., Никандров В.Н. (2010) В кн.: “Психофизиологические и висцеральные функции в норме и патологии: материалы 5-й Междунар. науч. конф.”, Киев, с. 111.
23. Филатова Ю.Б., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. (2012) Эпилепсия, **1**, 29–33.
24. Ашмарин И.П. (1996) Нейрохимия, Изд. Ин-та биомед. химии РАН, М.
25. Ашмарин И.П. (1999) Биохимия мозга, Изд. СПб. ун-та, СПб.
26. Cakir T., Alsan S., Saybaşili H., Akin A., Ulgen K.O. (2007) Theor. Biol. Med. Model., **4**(1), 18–48.
27. Червяков А.В. (2010) Асимметрия, **4**(2), 77–112.
28. Оганесян С.П., Григорян А.Р., Габриелян Г.А. (2011) Современ. Наука, естествен. и технич. науки, № 1.
29. Sakata Y., Owada Y., Sato K. (2001) Brain Res. Mol. Brain Res., **94**(1–2), 119–130.
30. Sato K., Yoshida S., Fujiwara K. (1991) Brain Res., **567**(1), 64–70.
31. Verleysdonk S., Martin H., Willker W. (1999) Glia, **27**(3), 239–248.
32. Bradana A., Schlichter R., Trouslard J. (2004) J. Physiol., **559**(Pt1), 169–186.
33. Waxman E., Baconguis I., Lynch D., Robinson M. (2007) J. Biol. Chem., **282**(24), 17594–17607.

34. Ежова Г.П., Бабаева А.А., Новиков В.В. (2007) Биоинформационные аспекты протеомики и деградации белка, Нижний Новгород.
35. Adams R., Sato K., Shimada S. (1995) J. Neurosci., **15**(3,Pt2), 2524–2532.
36. Zafra F., Poyatos I., Gimenez C. (1997) Glia, **20**(2), 155–162.
37. Smith K., Borden L., Hartig P. (1992) Neuron, **8**(5), 927–935.
38. Zafra F., Aragón C., Olivares L. (1995) J. Neurosci., **15**(5), 3952–3969.
39. Luque J., Nelson N., Richards J. (1995) Neuroscience, **64**(2), 525–535.
40. Poyatos I., Ponce J., Aragn C. (1997) Brain Res. Mol. Brain Res., **49**(1–2), 63–70.
41. Dumoulin A., Triller A., Dieudonné S. (2001) J. Neurosci., **21**(16), 6045–6057.
42. Gomeza J., Hülsmann S., Ohno K. (2003) Neuron, **40**(4), 785–796.
43. Bergeron R., Meyer T., Coyle J., Greene R. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **95**(26), 15730–15734.
44. Supplisson S., Bergman C. (1997) J. Neurosci., **17**(12), 4580–4590.
45. Wester M., Teasley D., Byers S., Saha M. (2008) Gene Expr. Patterns., **8**(4), 261–270.
46. Luque J., Richards J. (1995) Glia, **13**(3), 228–232.
47. Lynch J. (2004) Physiol. Rev., **84**(4), 1051–1095.
48. Grenningloh G., Pribilla I., Prior P. (1990) Neuron, **4**(6), 963–970.
49. Oertel J., Villmann C., Kettenmann H. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 2798–2807.
50. Chen X., Webb T.L., Lynch J.W. (2009) Mol. Membr. Biol., **26**(5), 321–332.
51. Milani N., Mülhardt C., Weber R. (1998) Genomics., **50**(3), 341–345.
52. Malosio M., Marquère-Pouey B., Kuhse J., Betz H. (1991) EMBO J., **10**(9), 2401–2409.
53. Sato K., Zhang J., Saika T. (1991) Neuroscience, **43**(2–3), 381–395.
54. Akagi H., Hirai K., Hishinuma F. (1991) FEBS Lett., **281**(1–2), 160–166.
55. Watanabe E., Akagi H. (1995) Neurosci. Res., **23**(4), 377–382.
56. Piechotta K., Weth F., Harvey R., Friauf E. (2001) J. Comp. Neurol., **438**(3), 336–352.
57. Fujita M., Sato K., Sato M. (1991) Brain Res., **560**(1–2), 23–37.
58. Turecek R., Trussell L. (2001) Nature, **411**(6837), 587–590.
59. Waldvogel H., Baer K., Eady E. (2010) J. Comp. Neurol., **518**(3), 305–328.
60. Балашевич Т.В., Никандров В.Н., Лукашевич В.С. (2010) Доклады НАН Беларуси, **54**(5), 91–94.
61. Flint A., Liu X., Kriegstein A. (1998) Neuron, **20**(1), 43–53.
62. Mori M., Gähwiler B., Gerber U. (2002) J. Physiol., **539**, 191–200.
63. Brismar T. (1995) Glia, **15**, 231–243.
64. Gonzalez M., Kazanietz M., Robinson M. (2002) Mol. Pharmacol., **62**, 901–910.
65. Dumoulin A., Triller A., Dieudonné S. (2001) J. Neurosci., **21**(16), 6045–6057.
66. Russier M., Kopysova I., Ankri N. (2002) J. Physiol., **541**, 123–137.
67. Dopico J., González-Hernández T., Pérez I. (2006) Neuropharmacology, **50**(5), 548–557.
68. Dieterich D., Hodas J., Gouzer G. (2010) Nat. Neurosci., **13**(7), 897–905.
69. Ramírez M., Lamas M. (2009) Mol. Vis., **15**, 713–721.
70. Замай Т.Н., Замай А.С. (2004) Фунд. исслед., №1, 122–123.
71. Kondo S., Kondo Y., Li G. (1998) Oncogene., **16**(25), 3323–3330.
72. Pondel M. (2000) J. Exp. Path., **81**(6), 405–422.
73. Nout Y.S., Culp E., Schmidt M.H. (2011) Exp. Neurol., **227**(1), 159–171.
74. Gass P. (1993) J. Cereb. Blood Flow Metab., **13**(2), 337–341.
75. Kitabatake T. (2008) Anal. Chem., **80**(22), 8673–8680.
76. Matute C. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **89**(8), 3399–3403.
77. Sontheimer H. (1988) Glia, **1**(5), 328–336.
78. Kim H., Zahir T., Tator C.H., Shoichet M.S. (2011) PLoS One., **6**(Issue6), e21744.
79. Chen M.C., Lin H., Hsu F.N. (2010) Am. J. Physiol. Cell Physiol., **299**(2), 516–527.
80. Cronin J., Bradbury E., Lidierth M. (2004) Pain, **112**(1–2), 156–163.
81. Young T., Cepko C. (2004) Neuron, **41**(6), 867–879.
82. Lin B., Martin P., Solomon S., Grünert U. (2000) Eur. J. Neurosci., **12**(12), 4155–4170.
83. Li Y., Krupa B., Kang J. (2009) J. Neurophysiol., **102**(1), 578–589.
84. Yevenes G., Moraga-Cid G., Guzmán L. (2006) J. Biol. Chem., **281**, 39300–39307.
85. Aoyama K., Watabe M., Nakaki T. (2008) J. Pharmacol. Sci., **108**(3), 227–238.
86. Howard A., Tahir I., Javed S. (2010) J. Physiol., **588**(Pt 6), 995–1009.
87. Lyden P. (1997) Int. Rev. Neurobiol., **40**, 233–258.
88. Wahlgren N. (1997) Int. Rev. Neurobiol., **40**, 337–363.
89. Гусев Е.И., Скворцова В.И. (2001) Ишемия головного мозга, Медицина, М., с. 206–240.
90. Раевский К.С., Романова Г.А., Кудрин В.С. и др. (1997) Бюлл. экспер. биол. мед., **123**(4), 370–373.
91. Werman R., Davidoff R.A., Aprison M.H. (1967) Nature, **214**(5089), 681–683.
92. Aprison M.H., Werman R. (1965) Life Sci., **4**(21), 2075–2083.
93. Griffiths J., Pirt S. (1967) Proc. Roy. Soc. Biol., **168**, 421–438.
94. Tamiya R. (1991) Osaka City Med. J., **37**(2), 107–122.
95. Baer K. (2009) Front. Mol. Neurosci., **2**(25), 1–11.
96. Zucker C.L. (1998) Vis. Neurosci., **15**(2), 389–395.

97. Zarbin M.A., Wamsley J.K., Kuhar M.J. (1981) J. Neurosci., **1**(5), 532–547.
98. Probst A., Cortés R., Palacios J.M. (1986) Neurosci., **17**(1), 11–35.
99. Pourcho R.G. (1996) Curr. Eye Res., **15**(7), 797–803.
100. Rampon C. (1996) Neurosci., **75**(3), 737–755.
101. Van den Pol A.N., Gorcs T. (1988) J. Neurosci., **8**(2), 472–492.
102. Rafiki A. et al. (2000) J. Neurochem., **74**(5), 1798–1808.
103. Akazawa C. (1994) J. Comp. Neurol., **347**(1), 150–160.
104. Scherzer C.R. (1998) J. Comp. Neurol., **390**(1), 75–90.
105. Yamamoto K. (2010) J. Neurophysiol., **104**(4), 1933–1945.
106. Rajasekaran K., Sun C., Bertram E.H. (2009) Neurobiol. Dis., **33**(1), 119–132.
107. Cuitino L. (2010) J. Neurosci., **30**(25), 8411–8420.

Поступила: 25. 10. 2012.

GLYCINE RECEPTORS IN NERVOUS TISSUE AND THEIR FUNCTIONAL ROLE

V.N. Nikandrov¹, T.V. Balashevich²

¹Polessky State University, Pinsk, Belarus

²Institute of Physiology of NAS of Belarus, Akademicheskaya ul. 28, Minsk, 220072 Belarus;
tel.: (+375 29) 767-97-30; (+375 29) 149-54-36; e-mail: tbalashevich@bk.ru

The literature data on glycine metabolism in neural tissue, mitochondrial Gly-cleaving system, Gly-catching system in neural and glial cells are summarized. The peculiarities of localization and distribution of specific glycine receptors and binding-sites in nervous tissue of mammals are described. Four types of glycine-binding receptors are described: own specific glycine receptor (Gly-R), ionotropic receptor, which binds N-methyl-D-aspartate selectively (NMDA-R), and ionotropic receptors of γ -aminobutyrate (GABA_A-R, GABA_C-R). The features of glycine effects in neuroglial cultures are discussed.

Key words: glycine, metabolism, receptors, neuroprotective action, neural tissue cells, regulatory effects.