

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГАМК_A-РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова¹

Представлены данные по строению, локализации, физиологии и фармакологии ГАМК_A-рецепторов. Они относятся к цис-петлевым рецепторам, состоят из 16 субъединиц в различных комбинациях, имеются в ЦНС и периферических органах. Существует большое количество их аллостерических модуляторов, агонистов и антагонистов. Активация ГАМК_A-рецепторов сопровождается изменением проницаемости плазматических мембран для ионов Cl⁻, следствием чего является деполяризация (пресинаптическое торможение) или гиперполяризация (постсинаптическое торможение). ГАМК_A-рецепторы содержат несколько топографически отличающихся связывающих участков, предназначенных как для взаимодействия с основным медиатором (ГАМК), так и для аллостерических регуляторов: бензодиазепинов, барбитуратов, конвульсантов, этанола, нейростероидов.

Ключевые слова: ГАМК_A-рецепторы, строение, функции, агонисты, антагонисты.

Открытие ГАМК в головном мозге явилось началом важного этапа в понимании нейрохимической организации функционирования ЦНС. ГАМК является основным медиатором, обеспечивающим тормозные процессы в мозге. Однако результирующий эффект зависит от того, с какими типами рецепторов и на каких нейронах нейроактивная аминокислота взаимодействует. В настоящее время известно 3 их типа: ГАМК_A-, ГАМК_B- и ГАМК_C-рецепторы [1, 5, 8, 12]. Наиболее изученными являются ГАМК_A-рецепторы, выявлено большое число агонистов и антагонистов этого типа рецепторов, а также аллостерических модуляторов.

Структура ГАМК_A-рецепторов. ГАМК_A-рецепторы относятся к семейству Cys-петлевых рецепторов, получившему свое название благодаря наличию дисульфидного мостика между двумя остатками цистеина в N-концевых экстрацеллюлярных доменах протомеров рецептора (65). Семейство включает также никотиновые, глициновые и серотониновые (5-HT₃) рецепторы.

ГАМК_A-рецептор представляет сложную макромолекулярную структуру – гетеропентамерный гликопротеиновый комплекс, в состав которого входят 7 типов субъединиц: альфа (α)₁₋₆, бета (β)₁₋₃, гамма (γ)₁₋₃, (γ ₂-субъединица представлена двумя подтипами, различающимися по длине полипептидной цепи – γ _{2L} (long) и γ _{2S} (short), дельта (δ), эпсилон (ϵ), пи (π), тета (θ) [7, 59, 64]. Математические расчеты показывают возможность существования около 5000 комбинаций субъединиц ГАМК_A-рецепторов. Каждая субъединица состоит из N-концевого экстрацеллюлярного домена, четырех трансмембранных доменов (M1, M2, M3 и M4), организованных в виде α -спиралей, соединенных между собой линкерными последовательностями M1-M2, M2-M3, M3-M4 [48]. M4 заканчивается коротким переменным внеклеточным C-терминалом. N-терминальный домен представлен в виде β -складок, соединенных гибкими петлями, и является

лиганд-связывающим. Участок связывания с агонистами образуется остатками ароматических аминокислот и имеет форму кармана между двумя субъединицами, сформированную тремя петлями (A-C) и тремя β -складками (D-F). Связывание агонистов с A, C и E элементами приводит к конформационным изменениям и открытию канала. F является структурным компонентом кармана и способствует взаимодействию агониста и рецептора [34, 47, 51, 53, 69]. Линкер M1-M2 обеспечивает ионную селективность канала. Второй трансмембранный домен (M2) каждой из пяти субъединиц формирует стенку ионофора. В середине M2-доменов образуется внутренний излом спирали, что приводит к образованию ворот канала. Точное местонахождение ворот на настоящий момент все еще является предметом обсуждения: они находятся либо в центре M2, либо в конце их с цитозольной стороны [66].

Вероятно, экстрацеллюлярная линкерная последовательность M2-M3 также принимает участие в связывании лигандов и модуляции ионного канала. S. M. O'Shea и соавт. (2009) показали, что мутация в M2-M3 гамма2-субъединицы (L287A) приводит к изменениям влияния ГАМК и пропофола на кинетику ионофора (длительность трех различных открытых состояний O1-O3 канала) [50]. Полная замена линкера M2-M3 гамма2-протомера на таковой дельта-субъединицы на порядок повышает чувствительность ГАМК-рецептора к этанолу [51]. Линкерная петля M3-M4 переменна, служит для связи с внутриклеточными модуляторами и адапторными белками, играет существенную роль в олигомеризации рецептора; наиболее важным участком является аспартат на границе петли M3-M4 и M4 домена. Например, петля M3-M4 β ₂-субъединицы взаимодействует с внутриклеточными факторами 1 и 2, которые способствуют экспонированию рецептора на мембрану клетки и с адапторным белком 2 (AP2), участвующим в клатрин-опосредованном эндоцитозе рецептора [41, 42]. Недавно опубликованы данные рентгеноструктурного анализа пентамерных рецепторов бактерий *Gloeobacter violaceus* в открытой конформации, со-

¹ Кафедра фармакологии и биофармации ВолГМУ, НИИ фармакологии ВолГМУ, Волгоград, 400131, пл. Павших борцов, 1а.

гласно которым рецептор имеет воронкообразную структуру. Расширение во внеклеточной части сформировано гидрофобными радикалами аминокислот, внутриклеточная часть канала более узкая, гидрофильные остатки аминокислот этой области образуют кольца и отвечают за ионную селективность. Связывание лигандов с рецептором приводит к ротации β -складок внеклеточного домена, изменению конформации трансмембранных доменов, отклонению M2- и M3-спиралей от оси поры и открытию хлорного канала [26].

В мозгу млекопитающих большинство пентамерных ГАМК_A-рецепторов представлено двумя альфа-, двумя бета- и одной гамма (либо дельта)–субъединицами. Эпсилон-субъединица встречается значительно реже, однако она способна заменить в пентамере и альфа-, и бета-, и гамма-субъединицу [15]. Связь между субъединицами обеспечивается определенными аминокислотными последовательностями. В работе [56] идентифицирован участок бета 3–субъединицы, ответственный за связывание с альфа1–субъединицей (76 – 89 аминокислоты). Замена их на аналогичные альфа1 приводят к ухудшению ассоциации альфа1- и бета3-субъединиц, удаление бета3-субъединицы сопровождается распадом конструкции ГАМК_A-рецептора.

В составе ГАМК_A-рецепторов идентифицированы участки связывания бензодиазепинов, барбитуратов, нейрорганов и другие. Поэтому следует говорить о них как о сложных надмолекулярных образованиях — ГАМК-бензодиазепин-барбитурат-ионофорных комплексах [7, 63].

Распределение различных субъединиц ГАМК_A-рецепторов в мозге. Иммуноцитохимический метод исследования распределения субъединицы ГАМК_A-рецепторов в мозге показал, что альфа2, альфа4, бета1, бета3 и дельта сконцентрированы в основном в неостриатуме, альфа1-, бета2-, гамма1- и гамма2-протомеры — преимущественно в паллидуме, в сетчатом таламическом ядре — субъединицы альфа3, бета1, бета3 и гамма2. В большинстве ядер таламуса обнаружены протомеры альфа1, альфа4, бета2 и дельта. Альфа4, бета2 и дельта найдены в дорзальном латеральном колленчатом ядре, в вентральном латеральном колленчатом ядре — субъединицы альфа2, альфа3, бета1, бета3 и гамма2. Субъединицы альфа1 и альфа5 одинаково распределяются в обеих областях. В большинстве гипоталамических областей сконцентрированы субъединицы альфа1, альфа2, бета1, бета2 и бета3, в супраоптическом ядре — альфа1, альфа2, бета2 и гамма2. Во многих ядрах моста и черепномозговых нервов, а также в продолговатом мозге локализуются альфа1, бета2 и гамма2, тогда как в нижней оливе — бета1, гамма1 и гамма2, в ядре солитарного тракта обнаружены альфа1-, альфа3-, бета2/3-, и гамма2-протомеры [76]. Недавно обнаружено, что ГАМК_A-рецепторы, расположенные на нейронах *locus coeruleus*, сформированы альфа3-, бета1/3- и эпсилон-субъединицами [14]. Альфа5-субъединица большей частью представлена в обонятельной луковице, гиппокампе и фронто-темпоральной лимбической (*fronto-temporal limbic*). Тандемная масс-спектрометрия показала, что в гиппокампе альфа5-субъединица чаще всего сораспределяется с бета3-протомером [31].

Физиологическая активность ГАМК выявляется при наличии в ГАМК_A-рецепторном комплексе трех субъединиц. Однако имеются данные, что хлорный канал, чувствительный к ГАМК, может быть сформирован всего одним бета1- или гамма2L-протомером. ГАМК способна индуцировать токи в таких мономерных рецепторах. Между тем не удается добиться инициации хлорных токов в мономерах, сформированных субъединицами альфа1, альфа2, альфа5 и гамма2S [45]. Выявлено, что альфаб–субъединица обладает наибольшей чувствительностью к ГАМК, высокое сродство обеспечивается, по крайней мере, частично, строением ее внеклеточного N-концевого домена [22].

Физиология и фармакология ГАМК_A-рецепторов. Активация ГАМК_A-рецепторов сопровождается изменением проницаемости плазматических мембран для ионов Cl⁻, следствием чего является деполяризация (пресинаптическое торможение) или гиперполяризация (постсинаптическое торможение) [6, 62]. При этом ГАМК может оказывать как угнетающее, так и растормаживающее, активирующее влияние, а нейрофизиологический эффект зависит от того, какая нейрональная клетка (возбуждающая или тормозная) будет мишенью ее действия [9]. В настоящее время выделяют две формы ГАМК-ергического торможения — фазное и тоническое [12]. Фазное торможение вызывается дискретным выбросом ГАМК и ее эффекты связаны с активацией постсинаптических рецепторов. Тоническое торможение обусловлено диффузией ГАМК во внесинаптическое пространство и постоянной слабой активацией ее внесинаптических рецепторов [49]. Через ГАМК_A-рецепторы, расположенные преимущественно постсинаптически, реализуется быстрый синаптический ответ [20, 40].

Большое внимание уделяется изучению ГАМК_A-рецептора в плане создания биохимических моделей для изучения веществ, в том числе и лекарственных препаратов, с различными способами взаимодействия с макромолекулярным рецепторным комплексом. В этой связи многочисленные исследования показывают, что ГАМК_A-рецепторы содержат несколько топографически отличающихся связывающих участков, предназначенных как для взаимодействия с основным медиатором, так и для аллостерических регуляторов. Широко используемые в медицине бензодиазепиновые анксиолитики (БД) являются аллостерическими “потенциаторами” ГАМК, повышающими аффинитет рецепторов к аминокислоте, что способствует наиболее частому открыванию хлорных каналов, повышению поступления хлора внутрь нейронов, увеличению тормозного постсинаптического потенциала и усилению снотворного, седативного и противосудорожного эффектов аминокислоты. Считается, что критической для связывания БД является альфа1-субъединица ГАМК_A-рецептора при обязательном условии наличия в ней 100-Г (гистидина в положении 100). Точечная мутация гистидин-100-аргинин у мышей приводит к ослаблению седативных свойств соединения L-838,417-высоко-селективного бензодиазепинового лиганда, но анксиолитическая активность его сохраняется. Это позволяет предположить, что различные фармакологические эффекты БД зависят все-таки от разных подтипов ГАМК_A-

рецептора. Диазепам, например, реализует свой анксиолитический и миорелаксирующий эффект, связываясь с альфа2-субъединицей, седативный и, частично, антиконвульсантный — через альфа1-субъединицу. В высоких концентрациях миорелаксирующее действие опосредуется еще и альфа3-субъединицей. Выявлено также, что в реализации снотворного эффекта диазепама альфа3-протомер не принимает участия [36, 54].

Еще одним доказательством связи БД с различными субъединицами ГАМК_A-рецептора служат эксперименты на мутантных нокаутных мышях, у которых отсутствуют альфа1- и бета2-субъединицы. Показано, что продолжительность сна, вызванная введением флуразепама и ТГИП (4,5,6,7-тетрагидроизооксазол[5, 4-с]пиримидин-3-ол, габоксадол) таким животным, достоверно укорачивается [44, 58]. Кроме того, исследования *in vitro* на ооцитах *Xenopus* показали, что наибольшей чувствительностью, например, к флунитразепаму обладают ГАМК_A-рецепторные комплексы, содержащие в своем составе гамма2-субъединицу. Выявлено также, что имидазобензодиазепины (Ro 15 – 1788 — флумазенил, антагонист бензодиазепиновых рецепторов), в отличие от классических бензодиазепинов, связываются с ГАМК_A-рецептором, имеющем в своем составе гамма 2 –субъединицу с A79, что определяется наличием в этой области “кармана” для 3'-имидазо-заместителей. Подтверждением тому служат экспериментальные данные и компьютеризированная модель взаимодействия Ro 15 – 1788 с ГАМК_A-рецепторным комплексом, содержащим гамма2 A79 [39]. Флумазенил связывается и с ГАМК_A-рецепторами, содержащими гамма3-субъединицу, чего нельзя сказать о комплексах, в состав которых входит гамма1-субъединица. Скорее всего, это связано с наличием у гамма1- протомера в 79 положении другой аминокислоты. В исследованиях [55], напротив, показано, что отсутствие гамма2L-протомера в рецепторе приводит к увеличению чувствительности ГАМК_A-рецептора к БД. При введении мидазолама и золпидема мышам, у которых отсутствует 2L-субъединица, продолжительность их сна увеличивается на 20 и 18%, соответственно, по сравнению с мышами дикого типа. Выявлено также, что число ГАМК_A-рецепторов у таких мышей не изменяется, аффинитет обратных агонистов снижается (например, Ro15 – 4513).

Кроме вышесказанного, БД могут влиять на активность глутаматдекарбоксилазы (GAD), которая существует в двух изоформах GAD65/67. В работе [73] показано, что премедикация мидазоламом галотан-анестезированных животных приводит к увеличению концентрации GAD65/67 в области С1 гиппокампа. Таким образом, БД могут модулировать работу хлорного канала двумя путями: аллостерически, связываясь с ГАМК_A-рецептором, либо через глутаматдекарбоксилазу, влияя на синтез ГАМК, которая и будет активировать ГАМК_A-рецептор.

Наличие в рецепторе определенного состава субъединиц определяет чувствительность его к аллостерическому ингибитору — Zn^{2+} . Наиболее восприимчивы к нему ГАМК_A-рецепторы, в состав которых входят альфа – бета – дельта-субъединицы, менее чувствительны — содержащие подтипы субъединиц альфа – бета – гамма2L и альфа – бета – гамма2S [18]. Существуют три

дискретных участка, через которые осуществляется ингибирующее действие Zn^{2+} . Один расположен внутри ионного канала, другие находятся на наружном N-конце рецептора между альфа- и бета-субъединицами. Низкая чувствительность к Zn^{2+} ГАМК_A-рецептора, содержащего гамма-субъединицу, объясняется, вероятно, изменением в структуре центра связывания с ингибитором, возникающим при формировании рецептора [25]. Более детальное изучение взаимодействия Zn^{2+} с альфа-субъединицами показало, что гистидин273 области M2-M3 альфаб-протомера является главным определяющим фактором M2-M3 Zn^{2+} -торможения. Медь (Cu^{2+}) также является аллостерическим модулятором активности ГАМК_A-рецепторов. Наибольшей чувствительностью к ней обладают рецепторы, состоящие из альфа1бета3гамма2L-субъединиц. Сайты связывания с ионом меди находятся в области N-терминала между 127-м и 232-м аминокислотными остатками, среди которых гистидин в положении 141 является определяющим [35].

Открытие центра связывания стероидов на ГАМК_A-рецепторе послужило толчком для исследования в этом направлении. Так называемые нейростероиды представляют собой метаболиты эндогенных гормонов прогестерона и дезоксикортикостерона, а также их синтетические аналоги. Они являются позитивными модуляторами ГАМК_A-рецепторов, усиливают функциональную активность рецепторов, увеличивают связывание БД и блокируют связывание ингибиторов хлорного канала [2, 52, 77, 79].

Точкой приложения их действия согласно исследованию [72] можно считать область от трансмембранного сегмента 4 до С-терминала ГАМК_A-рецептора. Наличие в рецепторном комплексе эпсилон-субъединицы способствует повышению эффективности действия нейростероидов (по сравнению с комплексами, содержащими гамма2-субъединицу). Они также усиливают действие этанола на рекомбинантные рецепторы, содержащие альфа1бета2гамма2-субъединицы, заключающееся в увеличении продолжительности времени открытия хлорного канала [10]. Некоторые андрогенные анаболические стероиды модулируют ГАМК-ергическую передачу в вентромедиальных ядрах гипоталамуса и средней преоптической области — мозговых структурах, регулирующих репродуктивную функцию. Другие андрогены — 17альфа-метилтестостерон — взаимодействуют с эпсилон-субъединицей ГАМК_A-рецептора в области второго трансмембранного домена и ингибируют тоническую и фазную активность ГАМК-ергических нейронов преоптической области и гипоталамуса, влияя на процессы полового созревания [30]. В работе [4] показано, что кортиколиберин модулирует активность ГАМК_A-рецепторов у стрессированных животных.

В экспериментах с использованием клеток эмбриональной почки человека (НЕК-293) выявлено, что андростерон и прогестерон активируют ГАМК_A-рецепторы, состоящие из альфа1-бета2-гамма2-субъединиц [79].

Модулятором ГАМК_A-рецепторов является анксиолитик этифоксин (2-ethylamino-6-chloro-4-methyl-4-phenyl-4H-3,1-benzoxazine hydrochloride), имеющий участок связывания на бета2-субъединице. Этифоксин аллостерически повышает функциональную активность ГАМК_A-ре-

цептора, усиливая ГАМК-трансмиссию в корковых нейронах крыс, зубчатой извилине, СА3 регионе гипоталамуса и передне-дорзальном таламусе. В результате формируется антистрессорный и анксиолитический эффект [23]. Конвульсант-связывающий участок расположен в области хлорного ионофора ГАМК_A-рецепторов. Аминокислотам, входящим в состав TM2 всех пяти субъединиц, формирующих канал, соответствуют определенные сектора (от 0 до 20) [3, 28]. Таким образом, для пикротоксина основной участок связывания с ГАМК_A-рецептором находится в секторе 2 – 9 и дополнительный — в секторе 15 – 19, отсутствие β-субъединицы в составе рецептора в десятки раз повышает чувствительность его к конвульсанту. Область связывания с коразолом находится в 6-м сегменте M2, а пенициллиновый участок — во 2 – 6 сегментах. Конвульсантный эффект пикротоксина и коразола обусловлен влиянием их на снижение частоты без изменения длительности открытых состояний канала [29]. Пенициллины ингибируют хлорные токи за счет увеличения частоты, но снижения продолжительности открытых состояний канала (т.е. увеличения доли сверхкоротких открытых состояний) [71].

Лореклезол является положительным аллостерическим модулятором ГАМК_A-рецепторов, содержащих бета2- или бета3- (но не бета1-) субъединицы [75].

Вовлечение изменений ГАМК-ергической трансдукции в патогенез алкоголизма и абстинентного синдрома в настоящее время не вызывает сомнений. В электрофизиологических экспериментах установлено длительное (до 40 суток) ослабление тормозной функции ГАМК-ергических систем гиппокампа после хронической алкоголизации крыс и снижение числа ГАМК-иммунореактивных нейронов [78]. Механизмы, ответственные за адаптацию ГАМК_A-рецепторов к хронической этаноловой интоксикации, могут быть обусловлены изменениями экспрессии, субклеточной и синаптической локализации, фосфорилирования рецептора, модулирующего действия нейростероидов, и протомерного состава рецептора [40, 48].

Мутация в гене, кодирующем альфа6-субъединицу ГАМК_A-рецептора рассматривается в работе [17] как ген-кандидат алкоголизма и обнаруживается у генетически отобранных “предпочитающих этанол” крыс линии Marchigian Sardinian [16]. Кроме того, в исследованиях COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) выявлено, что альфа3- и 5-субъединицы ГАМК_A-рецептора закодированы в 15-й хромосоме. Передача аллелей, кодирующих субъединицы, по наследству по отцовской линии связана с развитием хронического алкоголизма [67]. Пренатальное воздействие алкоголя приводит к снижению выраженности альфа5-субъединицы ГАМК_A-рецептора в мозге эмбриона и плода. Авторы исследования свидетельствуют, что с дефицитом протомера связано снижение обучаемости в дальнейшем [70].

Генетические исследования на клетках человека позволили заключить, что в развитии алкоголизма играют роль альфа1-, альфа6-, бета2- и гамма2L-субъединицы с различным преимуществом в разных этнических группах [61]. Информация о структуре перечисленных субъединиц закодирована в области 5q33 – 34. Комплекс

альфа4/6 – бета3 – дельта имеет два участка связывания с этанолом. Эффект при введении низких доз этанола блокируется Ro 15 – 4513. В высоких дозах действие алкоголя не ингибируется введением названного вещества и отсутствует в случае мутации во второй трансмембранной области бета3-субъединицы [74]. По данным Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism (COGA) ген, кодирующий альфа2-субъединицу ГАМК_A-рецептора, связан с развитием алкоголизма у взрослых людей и расстройством поведения у детей [21]. В исследованиях, проведенных на пациентах, страдающих алкогольным циррозом печени (в сравнении с пациентами с циррозом печени неалкогольного генеза, пациентами, страдающими алкоголизмом, без цирроза печени и здоровыми добровольцами) выявлено, что у генотипа, включающего ген цитохрома P450 — CYP2E1 5B в сочетании с геном, кодирующим гамма2-субъединицу ГАМК_A-рецептора, в несколько раз повышается риск возникновения и развития цирроза печени у алкоголиков [33].

ГАМК_A-рецепторы имеют низко- и высокоаффинные участки связывания для анестетиков, которые локализуются на альфа1-, бета2- и бета3-субъединицах. У “нокаутных” мышей с отсутствующей альфа1-субъединицей продолжительность сна при введении пентобарбитала и этomidата укорачивается [37]. Уровень мРНК, кодирующей альфа4-субъединицу ГАМК_A-рецептора, возрастает в несколько раз после введения пропофола в гиппокампе и стриатуме мышей [62].

Особенности реагирования ГАМК_A-рецепторов в эмбриональных и взрослых культурах нейронов заднекорешковых ганглиев на фармакологические препараты (взрослые нейроны нечувствительны к бикуккуллину и пикротоксину) связаны, очевидно, с различием субъединичного состава названных рецепторов, что, в свою очередь, можно объяснить тем, что субъединицы ГАМК_A-рецептора транслируются и формируются на разных этапах онтогенеза. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) транскрипты альфа2 и бета3 обнаружены во всех эмбриональных и взрослых культурах нейронов, в то время как бета2, гамма1 и дельта мРНК присутствовали только во взрослых нейронах. В свою очередь альфа3, альфа5, гамма2S, гамма3 и тета — экспрессировались в части исследуемых взрослых и эмбриональных культур нервных клеток (скорее всего это связано с гетерогенностью их распределения в нейронах заднекорешковых ганглиев). В эмбриональных культурах найдена мРНК, кодирующая альфа4-субъединицу. Транскрипты альфа1, альфа6, бета1 и гамма2L отсутствуют во всех нейронах заднекорешковых ганглиев [43]. Исследовано распределение альфа1 и бета2/3 в гиппокампе макак-резус различного возраста. Отмечено, что плотность альфа1-субъединицы значительно уменьшена в гиппокампальных областях СА2 и СА3 взрослых особей [57].

Деградация ГАМК_A-рецепторов осуществляется лизосомальными ферментами с предварительным убиквитинированием внутриклеточной области гамма2-субъединицы. ГАМК_A-рецепторы, несущие различные мутации в этой области, практически не убиквитинируются и не разрушаются, что является одним из механизмов воздействия на тормозную передачу: количество рецепторов

увеличивается, возрастает и сила синаптического торможения [11, 60].

Агонисты и антагонисты ГАМК_A-рецепторов

Физиологические эффекты, связанные с ГАМК_A-рецепторами, стали более широко изучаться после обнаружения и получения агонистов и антагонистов указанных рецепторов.

Агонистами ГАМК_A-рецепторов являются мусцимол, ТГИП, изогувацин. Из антагонистов ГАМК_A-рецепторов известны пикротоксин, бикукуллин, флумазенил, SR 95531 (габазин), пенициллин.

Мест связывания с агонистами и антагонистами у ГАМК-рецепторов существует несколько и расположены они на различных субъединицах. Показано, что наибольшим сродством к частичному агонисту ТГИП оказываются ГАМК_A-рецепторы, в состав которых входит дельта-субъединица. Это демонстрируется в экспериментах на “нокаутных” мышцах с дефицитом дельта-субъединицы, у которых в корковых нейронах фиксировали снижение величины хлорных токов, иницируемых ТГИП, на 21% [13]. В других исследованиях показано, что ТГИП может изменять функциональную активность и ГАМК_A-рецепторов, состоящих из альфа1бета2гамма2S- и альфа1бета3гамма2L-протомеров [68]. ТГИП в дозе 10 мкм, введенный в дорзальное моторное ядро блуждающего нерва, увеличивает амплитуду тонических токов и не влияет на фазные [25].

Что касается рецепторов, содержащих альфа1-субъединицу, в них максимальное открытие хлорного канала при взаимодействии с агонистами обеспечивается электростатическими взаимодействиями между отрицательно заряженным аспаратом в 57 и 149 положениях 2-го и 7-го внеклеточных участков с положительно заряженным лизином 2 – 3-й трансмембранных областей. Вероятно, аспарат 149 и лизин 279 становятся ближе друг к другу, обеспечивая место связывания с лигандом и потенцируя открытие хлорного канала [32]. Идентифицирован новый агонист ГАМК_A-рецепторов 6,6-диметил-3-(2-оксиэтил)-тио-1-(2-тиазолил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он, обладающий высоким сродством к альфа5-субъединице ГАМК_A-рецепторов, влияющий на когнитивные функции [19].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о большой гетерогенности ГАМК_A-рецепторов, о неодинаковой локализации их в различных структурах головного и спинного мозга и других тканях. Субъединичный состав ГАМК_A-рецепторов может претерпевать существенные изменения на ранних этапах онтогенеза. Эти данные, с одной стороны, могут служить объяснением существенных отличий в действии известных агонистов и антагонистов при введении различным животным или животным одного вида, но разного возраста. С другой стороны, можно предполагать, что даже незначительная модификация структуры известных агонистов может изменить сродство к определенным участкам рецепторного комплекса и, вследствие этого, локализацию действия в структурах головного мозга и спектр фармакологических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Базян, З. Х. Хашаев, *Усп. физиол. наук*, **41**(1), 3 – 25 (2010).
2. А. М. Балашов, *Психиатр. и психофармаколог.*, **7**(1), 12 – 18 (2005).
3. А. В. Калусев, *Нейронауки*, **3**(5), 31 – 42 (2006).
4. А. А. Мокрушин, А. Х. Хама-Мурад, О. Г. Семенова и др., *Бюл. экпер. биол. и мед.*, **143**(3), 244 – 248 (2009).
5. К. С. Раевский, В. П. Георгиев, *Медиаторные аминокислоты*, Медицина, Москва (1986).
6. А. В. Семьянов, *Нейрофизиология*, **34**(34), 82 – 92 (2002).
7. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Москва, Волгоград (1999).
8. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, *Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов*, Изд-во ВолГМУ, Волгоград (2008).
9. L. F. Agnati, S. Ferre, C. Lenis, et al., *Pharmacol. Rev.*, **55**, 509 – 550 (2003).
10. G. Akk and J. H. Steinbach, *J. Physiol.*, **546**(Pt. 3), 641 – 646 (2003).
11. I. L. Arancibia-Carcamo, E. Y. Yuen, J. Muir, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(41), 17552 – 17557 (2009).
12. M. C. Bieda, H. Su, M. B. Masiver, *Anesth. Analg.*, **109**, 484 – 490 (2009).
13. S. L. Boehm, G. E. Homanics, Y. A. Blednov, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **541**(3), 158 – 162 (2006).
14. P. Belujon, J. Baufreton, L. Grandoso, et al., *J. Neurophysiol.*, **102**(4), 2312 – 2325 (2009).
15. K. A. Bollan, R. Baur, T. G. Hales, et al., *Mol. Cell. Neurosci.*, **37**, 610 – 621 (2008).
16. G. R. Breese, H. E. Criswell, M. Carta, et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **30**(4), 731 – 744 (2006).
17. L. G. Carr, J. P. Spence, C. J. Peter-Eriksson, et al., *Alcohol.*, **31**(1 – 2), 93 – 97 (2003).
18. S. Casagrande, L. Valle, A. Cupello, et al., *Eur. Biophys. J.*, **32**(1), 40 – 46 (2003).
19. M. S. Chambers, J. R. Atack, H. B. Broughton, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(11), 2227 – 2240 (2003).
20. Z. Cheng, Ch. Tu, L. Rodriguez, et al., *Endocrinology*, **148**, 4984 – 4992 (2007).
21. D. M. Dick, L. Bierut, A. Hinrichs, et al., *Behav-Genet.*, **36**(4), 577 – 590 (2006).
22. B. C. Drafts, J. L. Fisher, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**(3), 1108 – 1115 (2004).
23. S. Dumas, T. Vujasinovic, *Encephale.*, **34**(Suppl. 1), 21 – 27 (2008).
24. N. Ehya, I. Sarto, L. Wabnegger, et al., *J. Neurochem.*, **84**(1), 127 – 35 (2003).
25. H. Gao, B. N. Smith, *J. Neurophysiol.*, **103**, 904 – 914 (2010).
26. R. J. Hilf, R. X. Dutzler, *Nature*, **452**, 375 – 379 (2008).
27. A. M. Hosie, E. L. Dunne, R. J. Harvey, et al., *Nat. Neurosci.*, **6**(4), 362 – 369 (2003).
28. J. Horenstein, P. Riegelhaupt, M. N. Akabas, *J. Biol. Chem.*, **280**, 573 – 583 (2005).
29. R. Q. Huang, C. L. Bell-Horner, M. I. Dibas, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**, 986 – 995 (2001).
30. B. L. Jones, P. J. Whiting, L. P. Henderson, *J. Physiol.*, **573**(Pt. 3), 571 – 593 (2006).
31. Y. H. Ju, A. Guzzo, M. W. Chiu, et al., *J. Neurosci. Res.*, **87**(8), 1737 – 1747 (2009).
32. T. L. Kash, A. Jenkins, J. C. Kelley, et al., *Nature*, **421**(6920), 272 – 275 (2003).
33. A. J. Khan, M. Ruwali, G. Choudhuri, et al., *Mutat. Res.*, **664**(1 – 2), 55 – 63 (2009).

34. A. Khatri, A. Sedelnikova, D.S. Weiss, *Biophys. J.*, **96**(1), 45 – 55 (2009).
35. H. Kim, R. L. Macdonald, *Mol. Pharmacol.*, **64**(5), 1145 – 1152 (2003).
36. C. Kopp, U. Rudolph, R. Keist, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **17**(10), 2226 – 2230 (2003).
37. J. E. Kralic, M. Wheeler, K. Renzi, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **305**(2), 600 – 607 (2003).
38. J. H. Krystal, J. Staley, G. Mason, et al., *Arch. Gen. Psych.*, **63**(9), 957 – 968 (2006).
39. A. M. Kucken, J. A. Teissere, J. Seffinga-Clark, et al., *Mol. Pharmacol.*, **63**(2), 289 – 296 (2003).
40. S. L. Liang, G. C. Carlson, D. A. Coulter, *J. Neurosci.*, **26**, 8537 – 8548 (2006).
41. H. C. Lin, S. C. Mao, P. W. Gean, *Biol. Psych.*, **66**(7), 665 – 673 (2009).
42. W. Y. Lo, E. J. Botzolakis, X. J. Tang, *Biol. Chem.*, 146 – 147 (2008).
43. F. N. Maddox, A. Y. Valeyev, K. Poth, et al., *Brain Res. Dev-Brain. Res.*, **149**(2), 143 – 51 (2004).
44. J. Maeda, T. Suhara, K. Kawabe, et al., *Synapse*, **47**(3), 200 – 208 (2003).
45. A. Martinez-Torres, R. Mileli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**(9), 3220 – 3223 (2004).
46. B. A. McCool, G. D. Frye, M. D. Pulido, *Brain Res.*, **963**(1 – 2), 165 – 177 (2003).
47. I. McGonigle, S. C. Lummis, *Biochemistry*, [Epub ahead of print] (2010).
48. A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi, N. Unwin, et al., *Nature*, **423**, 949 – 955 (2003).
49. Z. Mtchedlishvili, S. Kapur, *Mol. Pharmacol.*, **69**(2), 564 – 575 (2006).
50. S. M. O'Shea, C. A. Williams, A. Jenkins, *Mol. Pharmacol.*, **76**(3), 641 – 651 (2009).
51. C. N. Padgett, A. P. Hanek, H. A. Lester, et al., *J. Neurosci.*, **27**, 886 – 892 (2007).
52. A. M. Paoletti, S. Romagnino, R. Contu, et al., *Psychoneuroendocrinology*, **31**(4), 485 – 492 (2006).
53. D. I. Perkins, J. R. Trudell, D. K. Crawford, et al., *J. Biol. Chem.*, **284**(40), 27304 – 27314 (2009).
54. S. A. Pless, K. S. Millen, A. P. Hanek, et al., *J. Neurosci.*, **28**, 10937 – 10942 (2008).
55. J. J. Quinlan, L. L. Firestone, G. E. Homanics, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **66**(2), 371 – 374 (2000).
56. E. Ramadan, Z. Fu, G. Losi, et al., *J. Neurophysiol.*, **89**(1), 128 – 134 (2003).
57. R. A. Rissman, R. Nocera, L. M. Fuller, et al., *Brain Res.*, 1073 – 1074, 120 – 130 (2006).
58. J. K. Rowlett, R. D. Spealman, S. Lelas, et al., *Psychopharmacology-(Berl)*, **165**(3), 209 – 215 (2003).
59. U. Rudolph, F. Crestani, H. Mohler, *Trends Pharmacol. Sci.*, **22**(4), 188 – 194 (2001).
60. R. S. Saliba, Z. Gu, Z. Yan, et al., *J. Biol. Chem.*, **284**(47), 32544 – 32550 (2009).
61. M. Scheller, S. A. Forman, *Neurosci. Lett.*, **297**(3), 179 – 82 (2001).
62. S. Sekine, S. Matsumoto, A. Issiki, et al., *Neurochem. Res.*, **31**(3), 439 – 448 (2006).
63. C. L. Shaffer, M. Gunduz, A. D. Var, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **36**, 655 – 662 (2008).
64. T. A. Simeone, S. D. Donevan, J. M. Rho, et al., *Neurol.*, **18**(1), 39 – 48 (2003).
65. S. Sine, A. Engel, *Nature*, **440**(7083), 448–455 (2006).
66. A. P. Stephan, W. L. Joseph, *Proc. Australian Physiol. Soc.*, **39**, 23 – 29 (2008).
67. Y. L. Strat, N. Ramoz, G. Schumann, et al., *Curr. Genom.*, **9**(7), 444 – 451 (2008).
68. S. Storustovu, B. Ebert, *Eur. J. Pharmacol.*, 467(1 – 3), 49 – 56 (2003).
69. A. J. Tompson, M. Lochner, S. C. Lummis, *Biophys. J.*, **95**(12), 5728 – 5736 (2008).
70. L. Toso, R. Roberson, J. Woodard, et al., *Am. J. Obstet-Gynecol.*, **195**(2), 522 – 527 (2006).
71. R. E. Twyman, R. M. Green, R. L. MacDonald, *J. Physiol.*, **445**, 97 – 127 (1992).
72. S. Ueno, M. Tsutsui, Y. Toyohira, et al., *FEBS Lett.*, **566**(1 – 3), 213 – 217 (2004).
73. Z. Vadachkoria, *Georgian Med. News*, **170**, 91 – 95 (2009).
74. M. Wallner, H. J. Hancher, R. W. Olsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**(22), 8540 – 8545 (2006).
75. P. B. Wingrove, K. A. Wafford, C. Bain, et al., *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 4569 – 4573 (1994).
76. H. Zheng, Y. D. Tang, Y. Zheng, et al., *Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.*, **35**(2), 182 – 187 (2004).
77. P. Zheng, *Progr. Neurobiol.*, **89**(2), 134 – 152 (2009).
78. P. J. Zhu, D. M. Lovinger, *J. Neurophysiol.*, **96**(1), 433 – 441 (2006).
79. E. Ziegler, M. Bodusch, Y. Song, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **380**(4), 277 – 91 (2009).

Поступила 12.04.10

GABA RECEPTORS: STRUCTURE AND FUNCTIONS

I. N. Tyurenkov and V. N. Perfilova

Pharmacology and Biopharmacy Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Pugachevskaya ul. 3, Volgograd, 400131, Russia

Data on the structure, localization, physiology, and pharmacology of GABA receptors are reviewed. These receptors belong to *cis*-loop receptors and consist of 16 subunits in various combinations and occur in both central nervous system and peripheral organs. There are a great number of their allosteric modulators, agonists and antagonists. Activation of GABA receptors is accompanied by changes in the permeability of plasmatic membranes for chloride ions, which is followed by depolarization (presynaptic inhibition) or hyperpolarization (postsynaptic inhibition). GABA receptors contain some topographically different binding sites, intended for the interaction both with the main mediator (GABA) and with allosteric regulators such as benzodiazepines, barbiturates, convulsants, ethanol, and neurosteroids.

Key words: GABA receptors, structure, functions, agonists, antagonists