

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГАМК_C-РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков¹

В обзоре представлены данные локализации, структуре, физиологии и фармакологии ГАМК_C-рецепторов. Они относятся к цис-петлевым рецепторам, состоят из $\rho 1 - 3$ -субъединиц, представляют собой пентамер, пять субъединиц формируют хлорный канал, обнаружены в ЦНС и периферических органах. Пентамер может быть гомомерным и состоять из пяти одинаковых протомеров (например, $\rho 1$) или гетеромерным (псевдо-гомомерным), образованным при участии $\rho 1$ и $\rho 2$ -субъединиц. От субъединичного состава ГАМК_C-рецептора зависит и функция хлорного канала. Активация ГАМК_C-рецепторов сопровождается изменением проницаемости плазматических мембран для ионов Cl^- , следствием чего является деполяризация (пресинаптическое торможение) или гиперполяризация (постсинаптическое торможение). Существует большое количество их аллостерических модуляторов, агонистов и антагонистов.

Ключевые слова: ГАМК_C-рецепторы, строение, функции, агонисты, антагонисты

ГАМК_C-рецепторы были обнаружены G. A. Johnston в 1986 году [29]. Как и ГАМК_A-рецепторы они относятся к подсемейству никотиноидных лиганд-зависимых ионных каналов семейства Cys-петлевых рецепторов [60].

Однако между ними существуют и различия: ГАМК_A-рецепторы - гетеромерные комплексы, состоящие из 5 типов субъединиц, ГАМК_C-рецепторы представлены ограниченным числом субъединиц $\rho 1 - 3$ (чаще $\rho 1$ и $\rho 2$). ГАМК_C-рецепторы в 10 раз чувствительнее к ГАМК (EC_{50} ГАМК, при котором они активируются $\sim 1 \mu M$), менее распространены, открываются и закрываются медленнее, чем ГАМК_A-рецепторы, обеспечивая более длительное торможение, менее подвержены десенсибилизации, не блокируются бикакулином, не модулируются барбитуратами и бензодиазепинами, активируются нейростероидами в высоких концентрациях [9, 18, 30, 42]. ГАМК_C-рецепторы отличаются от ГАМК_A-рецепторов строением хлорного канала и различной хромосомной локализацией генов, кодирующих субъединицы рецептора. Гены, кодирующие $\rho 1$ и $\rho 2$ -протомеры найдены в 6 хромосоме, $\rho 3$ - в третьей, наследственная информация о субъединицах ГАМК_A-рецепторов - в 1,4,5,15 хромосомах [8].

Результаты филогенетического анализа ДНК указывают на то, что ГАМК_C-рецепторы дивергировали от ГАМК_A-рецепторов, причем эволюционно раньше появилась $\rho 3$ -субъединица, а затем $\rho 1$ и $\rho 2$ [60].

Строение ГАМК_C-рецепторов. ГАМК_C-рецепторы состоят из $\rho 1 - 3$ - субъединиц [58], они представляют собой пентамер, 5 субъединиц формируют хлорный

канал. Пентамер может быть гомомерным и состоять из пяти одинаковых протомеров (например, $\rho 1$) или гетеромерным (псевдо-гомомерным), образованным при участии $\rho 1$ и $\rho 2$ -субъединиц [17].

Из сетчатки белого окуня клонированы пять субъединиц ГАМК_C-рецепторов, четыре из которых могут формировать функционально активные гомоолигомеры, которые экспрессируются в ооцитах *Xenopus*. Их классифицируют как подтипы ρ -субъединиц ($\rho 1A$, $\rho 1B$, $\rho 2A$, и $\rho 2B$), они различаются по аминокислотному составу и фармакологическим свойствам [45] (рис. 1).

Каждая субъединица ГАМК_C-рецептора состоит из длинного внеклеточного N-концевого, четырех трансмембранных и короткого C-концевого, также внеклеточного, доменов. Интрацеллюлярно между 3 и 4 трансмембранными доменами (TM3-TM4) образуется вариабельная петля, имеющая участки связывания с различными внутриклеточными белками. TM2 каждой субъединицы формирует стенку хлорного канала (рис. 2). Места связывания лигандов и других модуляторов активности рецептора расположены на N-терминальном домене и образованы ароматическими аминокислотами (Tyr102, Arg104, Tyr106, Phe138, Val140, Arg158, Tyr198, Phe240, Thr244 и Tyr247) [3, 40, 41, 61]. Связь ГАМК_C-рецептора с лигандом осуществляется посредством катион-пи взаимодействия с тирозином в 198 положении N-концевого домена. Молекулярное моделирование ГАМК-связывающего участка позволило предположить, что ГАМК амидной группой связывается с Y198 ГАМК_C-рецептора, а карбоксильной - с R104 [26, 27].

Структурное моделирование и экспериментальная проверка показали, что мутации в R111, T151, и E55 нарушают фолдинг, ассоциацию и функции ГАМК_C-рецептора. Замена положительно заряженной аминокислоты аргинина (R158) на отрицательно заря-

¹ Кафедра фармакологии и биофармации (зав. - проф. И. Н. Тюренков) ВолГМУ, НИИ фармакологии ВолГМУ, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1а.

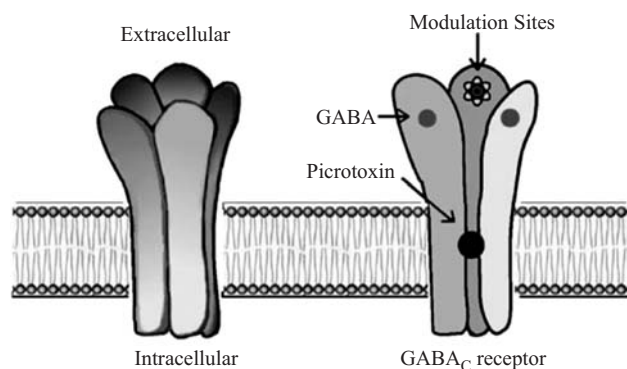


Рис. 1. ГАМК_C-рецептор состоит из пяти субъединиц, которые формируют внутри себя ионный канал. На внеклеточных доменах рецептора имеются участки связывания с ГАМК и различными модуляторами [4].

женный аспарат способствует деградации рецептора. Точечные мутации R158D-D204R предотвращают протеолиз, но приводят к инактивации рецептора. Замены R158A, D204R, и D204A сокращают время открытия хлорного канала ГАМК_C-рецептора, из чего явствует, что взаимодействие между аминокислотами R158-D204 стабилизирует его открытое состояние [1].

Внеклеточный домен ГАМК_C-рецептора имеет два функционально различных участка связывания с катионами: активаторами - Ca^{2+} , Ba^{2+} и Sr^{2+} и ингибиторами - $\text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Co}^{2+}$ [24, 32].

Большинство данных свидетельствует о том, что ρ субъединицы ГАМК_C-рецепторов не образуют ансамблей с субъединицами ГАМК_A-рецепторов [23]. Но в некоторых исследованиях показано, что ρ -субъединицы объединяются с β и $\gamma 2$ -протомерами ГАМК_A-рецепторов. Такие молекулярные комплексы обладают свойствами ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторов [46, 47, 49].

ГАМК_C-рецепторы, образованные $\rho 1$ -субъединицами, обладают более высокой проводимостью (0,2 пс), чем состоящие из $\rho 2$ -протомеров (3,2 пс). Разница проводимости обусловлена отличием аминокислотного состава субъединиц в области ТМ2, в частности, у $\rho 1$ вместо серина имеется пролин [13, 63].

Локализация ГАМК_C-рецепторов. ГАМК_C-рецепторы локализируются в субкортикальной зрительной системе, хвостом ядра, мозолистом теле, верхнем холмике, в варолиевом мосту, гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе, в глубинных слоях сетчатки, *superficiales griseum*, где ко-экспрессируются с кальций-связывающим белком калбиндином, в спинном мозге, сердце, желудочно-кишечном тракте, сперматозоидах [2, 8, 20, 30, 36, 44, 51, 54]. Субъединичный состав ГАМК_C-рецепторов различных областей мозга неодинаков: $\rho 1$ -субъединица ГАМК_C-рецептора найдена преимущественно в сетчатке и спинальных ганглиях, в меньшей степени в верхних буграх четверохолмия, гиппокампе, стволе мозга, таламусе, зрительных путях. $\rho 2$ -протомер расположен в основном в буграх четверохолмия, гипоталамусе, в спинном боковом колечном ядре. Меньшая плотность их обнаружена в 6-ом

слое зрительной коры и в пирамидных клетках CA1 области гиппокампа. В мозжечке $\rho 1$ и $\rho 2$ – протомеры обнаружены в корзинчатых клетках и клетках Пуркинье. В гиппокампе они располагаются, в основном, на интернейронах. Экспрессия мРНК $\rho 3$ -протомера наиболее выражена в гиппокампе и значительно ниже в сетчатке, спинальных ганглиях. В кишечнике обнаружены все протомеры ГАМК_C-рецепторов [21, 52]. Ретинальные ГАМК_C-рецепторы связаны с MAP-1B белком, участвующим в организации их синаптического пула [25, 48]. В горизонтальных клетках сетчатки лягушки найдены ГАМК-рецепторы, проявляющие фармакологические свойства, отличные от ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторов, в частности, открытие хлорного канала в этих рецепторах потенцировалось бикукуллином.

От субъединичного состава ГАМК_C-рецептора зависит функция хлорного канала. Например, в сетчатке $\rho 1$ -нокаутных мышей в ответ на электрическую стимуляцию ГАМК-рецепторов обнаружено уменьшение по продолжительности ингибирующей и увеличение активирующей компонент постсинаптических токов, в верхнем холмике – изменение максимальной амплитуды [53].

Агонисты и антагонисты ГАМК_C-рецепторов. Существуют специфические агонисты и антагонисты ГАМК_C-рецепторов. К агонистам рецепторов относятся САСА – цис-аминокротоновая кислота (*cis*-4-aminocrotonic acid), ТАМР (+/-)-транс-2-(аминометил) циклопропановая кислота ((+/-)-*trans*-2-(aminomethyl) cyclopropanoic acid ((+/-)-ТАМР) и имидазол-4-ацетилловая кислота (*imidazole*-4-acetic acid-I4AA). Точечные мутации рекомбинантных рецепторов, сопровождающиеся единичными заменами аминокислот в полипептидных цепях ГАМК_C-рецептора, оказывают значительное влияние на физиологические эффекты агонистов. Замена пролина в 2'-положении $\rho 1$ -субъединицы на аланин, фенилаланин и серин приводит к тому, что агонисты ГАМК_C-рецепторов ТАМР и I4AA проявляют свойства антагонистов, в то время как на эффектах ТРМРА и ТНПР эти замены никак не отражаются [7]. В исследовании Z. Yang и соавт. (2003) показано, что возбуждение ГАМК_C-рецепторов агонистом САСА защищает гиппокампальные пирамидные нейроны от вызванного аммиаком апоптоза.

Известным селективным антагонистом является ТРМРА – тетрагидропирид -4-ил метилфосфиновая кислота (1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl) methyl-phosphinic acid), которая увеличивает продолжительность бодрствования крыс, ингибирует апоптоз нейронов гиппокампа, индуцированный аммиаком, и регулирует выброс гормонов в толстом кишечнике. Кроме этого, ТРМРА подавляет ГАМК-вызванные ответы в ГАМК_C-рецепторах, состоящих из $\rho 1A$ и $\rho 2A$ субъединиц, практически не изменяя таковые в рецепторах, образованных $\rho 1B$ и $\rho 2B$ – протомерами. Таурин, глицин и бета-аланин активируют $\rho 1B$ и $\rho 2B$ ГАМК_C-рецепторов и не оказывают заметного влияния на $\rho 1A$ и $\rho 2A$ [45].

В более поздних исследованиях L. D. Ochoa-de la Paz и соавт. (2008) показано, что модуляция таурином ГАМК_C ρ1-рецепторов, экспрессированных в ооцитах *Xenopus*, носит двухфазный характер: в концентрации 0,3 – 30 мкМ таурин усиливает ГАМК-токи, 0,3 – 30 мМ – ослабляет, глицин усиливает действие ГАМК во всех концентрациях. ТРМРА блокирует эффекты глицина и таурина.

Антагонисты ТНПР и CGP36742 обладают меньшей селективностью по отношению к ГАМК_C-рецепторам. У ТНПР выявлена наиболее выраженная антагонистическая активность по отношению к ГАМК_C-рецепторам, сформированным ρ3-субъединицей. Воздействие CGP36742 снижает возрастной дефицит памяти у крыс и усиливает когнитивные способности приматов.

В настоящий момент имеются сведения о существовании четырех новых антагонистов. Три из них – производные изоникетовой кислоты (агонист ГАМК_A-рецепторов) пиперидин-4-ил фосфоновая кислота (piperidin-4-ylphosphonic acid), пиперидин-4-ил фосфиновая кислота (piperidin-4-ylphosphinic acid) и пиперидин-4-ил селениновая кислота (piperidin-4-ylseleninic acid). Причем третья оказалась самым “мощным” селективным антагонистом, действие пиперидин-4-ил фосфиновой кислоты сопоставимо с ТРМРА, пиперидин-4-ил фосфоновая уступает по эффекту пиперидин-4-ил фосфиновой кислоте [15, 33]. Четвертым антагонистом ГАМК_C-рецепторов является (±)-цис-3- и (±)-транс-3-(аминоциклопентил) метилфосфиновая кислота ((±)- и цис-(±)-транс-3-АСРМРА), которая обладает активностью, сопоставимой с таковой ТРМРА, по отношению к рецепторам человека, состоящим из ρ1-субъединиц, и крысы, сформированным ρ3-протомерами, но имеющая в 15 раз большее сродство к рецепторам, состоящим из ρ2-субъединиц [14].

Ранее считалось, что ГАМК_C-рецепторы, в отличие от ГАМК_A-рецепторов, нечувствительны к нейростероидам, однако позднее было выявлено, что нейростероиды модулируют и ГАМК_C-рецепторы, только в более высоких концентрациях (для ГАМК_A-рецепторов – нМ, для ГАМК_C-рецепторов – мМ). Активаторами ГАМК_A-рецепторов являются 5β-стероиды (3α5α17βР, прегнанолон) и 5α-стероиды (3α5β17βР, аллопрегнанолон), в то время как для ГАМК_C-рецепторов, состоящих из ρ1-субъединиц, прегнанолон является ингибитором, а аллопрегнанолон – активатором. Их сульфатированные производные 3αSO45α17βР и 3αSO45β17βР ингибируют, а 3βSO45α17βР и 3βSO45β17βР не изменяют активности рецепторов. В работе W. Li и соавт. (2007) представлены подробные результаты модулирующего действия большого числа производных эстрадиолов на ГАМК_C-рецепторы. Показано, что данные стероиды являются гораздо более эффективными ингибиторами ρ1 ГАМК_C-рецепторов, чем ГАМК_A, для проявления активности обязательной является 3α кон-

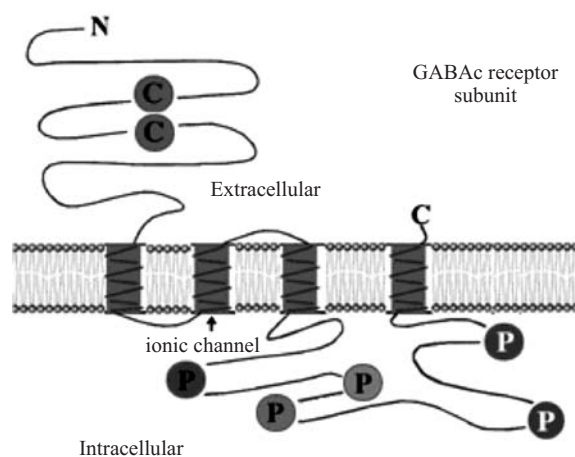


Рис. 2. Строение ρ-субъединицы ГАМК_C-рецептора (объяснения в тексте) [19].

фигурация. Вероятно, на ρ1-субъединицах ГАМК_C-рецепторов имеется несколько участков связывания со стероидами. Мутации в области ТМ2 ρ1-субъединицы (например, T298F) изменяют чувствительность рецептора к стероидам [7, 22, 35, 37, 38].

Позитивным аллостерическим эффектором ГАМК_C-рецепторов является препарат для наркоза альфаксалон. Что касается барбитуратов и бензодиазепинов, ГАМК_C-рецепторы дикого типа (wild) не чувствительны к ним. Однако мутация в ТМ2 (замена лейцина в позиции 307 на серин, аминокислоту, гомологичную таковой α1 – 6, β1 и γ1 – 3-протомеров ГАМК_A-рецепторов) и в ТМ3 (замена триптофана в положении 328) областях ρ1 ГАМК_C-рецептора приводит к тому, что рецептор может активироваться барбитуратами [5].

Позитивными модуляторами ГАМК_C-рецепторов являются также ионы Ca²⁺ и лантанидные катионы Lu³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Gd³⁺, Er³⁺, Nd³⁺, La³⁺, Ce³⁺ [12].

Негативными аллостерическими эффекторами ρ1 ГАМК_C-рецепторов являются пикротоксин и лореклезол. Мутация, приводящая к замене треонина на метионин в М2 области ρ1-протомера у крыс, делает их ГАМК_C-рецепторы нечувствительными к пикротоксину [59]. Обнаружено, что циклотиазид ингибирует ГАМК_C-рецепторы, состоящие из ρ2-субъединиц и не влияет на ρ1. Различие в эффектах связано с наличием аминокислоты серина в области ТМ2 ρ2-субъединицы, замена ее на пролин приводит к снижению чувствительности рецептора к циклотиазиду. Отсутствие взаимодействия с препаратом ρ1-протомера объясняется тем, что в его ТМ2-домене вместо серина присутствует пролин [55].

Физиология и фармакология ГАМК_C-рецепторов. Физиологическая роль и фармакология ГАМК_C-рецепторов в настоящее время мало изучены. Однако, одно несомненно - они имеют отличный от ГАМК_A-ре-

цепторов фармакологический профиль (поскольку он зависит от субъединичного состава рецептора).

Раньше других обнаружены и наиболее изучены ретинальные ГАМК_C-рецепторы. Они расположены в светочувствительных клетках (горизонтальных, биполярных и др.), образующих между собой тормозные синаптические соединения, медиатором в которых служит ГАМК. Деполяризация фоторецепторов в темноте приводит к увеличению секреции ГАМК в синапсах между фоторецептором и горизонтальной клеткой и их тормозному влиянию. Гиперполяризации фоторецепторов рассеянным светом противостоит соответствующее уменьшение секреции ГАМК в синапсах между фоторецептором и горизонтальной клеткой. Таким образом, ГАМК_C-рецепторы отвечают за повышение чёткости границ зрительного образа [57]. ГАМК_C-рецепторы (ρ2-субъединицы) расположены также в интерплексиформных клетках сетчатки, с помощью которых амакриновые клетки могут модулировать активность горизонтальных клеток возвратными связями. Результатом этой системы связей является организация сложных рецепторных взаимодействий, где один и тот же нейрон отвечает противоположными электрическими реакциями на световую стимуляцию центра и периферии его рецепторных полей [28].

Кроме того, в сетчатке ГАМК_C-рецепторы регулируют трансдукцию сигналов NO и цГМФ [58].

ГАМК_C-рецепторы принимают участие в регуляции суточного цикла сон-бодрствование, о чем свидетельствует сокращение продолжительности медленной и парадоксальной фаз сна у крыс после введения антагониста ГАМК_C-рецепторов ТРМРА в дозах 25, 50 и 100 мкг в четвертый желудочек мозга (наиболее выраженный эффект в дозе 50 мкг) [6]. В более поздних исследованиях изучалось влияние CGP 36742 (антагонист ГАМК_B- и ГАМК_C-рецепторов) при внутривентрикулярном введении в дозах от 1 до 500 мг/кг на период сна-бодрствования. Отмечено, что только в дозе 500 мг/кг сокращалась продолжительность медленной фазы сна без влияния на парадоксальную фазу [16]. Однако практическую значимость этого эффекта пока оценить трудно. Поскольку чувствительность у ГАМК_C-рецепторов к ГАМК гораздо выше, чем у ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов, модуляторы ГАМК_C-рецепторов, вероятно, могут быть потенциальными снотворными лекарственными средствами, действующими в малых дозах с меньшим количеством побочных эффектов.

В экспериментах на ооцитах *Xenopus* выявлены редокс-зависимые механизмы регуляции активности ГАМК_C-рецепторов, сформированных p1-протомерами. Под влиянием восстановленных дитиотреитола (2 мМ) и глутатиона (5 мМ), а также N-ацетил-L-цистеина (1 мМ) увеличивается амплитуда ГАМК-активируемых хлорных токов в изолированных клетках ооцитов *Xenopus*, в то время как 5-5'-дителибион-2-нитробензойная кислота (500 мМ) и окисленные дитиотреитол (2

мМ) и глутатион (3 мМ) - снижают. Восстановители сдвигают влево кривую доза-ответ для ГАМК, окислители – вправо [11].

Выявлено, что в гипофизе ГАМК_C-рецепторы могут регулировать секрецию ТТГ [10]. У мышей в тесте von Frey установлено, что ρ1-субъединицы ГАМК_C-рецепторов спинного мозга участвуют в реализации антиноцицептивного эффекта, о чем свидетельствует снижение порога болевой чувствительности у животных [50, 62].

Обнаружено, что ГАМК_C-рецепторы находятся в сперматозоидах, где, взаимодействуя с ГАМК, они модулируют акросомальную реакцию - процесс слияния акросомальной мембраны сперматозоида с наружной мембраной его головки и формирования в обеих мембранах пор, через которые из сперматозоида выходят акросомальные ферменты, разрушающие контакты между гранулезными клетками холмика, внутри которого находится ооцит, формируя путь проникновения к нему сперматозоида через толстую прозрачную оболочку. N (4)-хлороацетилцитозин арабинозид – агонист ГАМК_C-рецепторов стимулирует акросомальную реакцию, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил метилфосфиновой кислоты – антагонист ГАМК_C-рецепторов - ингибирует [36].

На ооцитах *Xenopus* показано, что активация протеинкиназы C (PKC) PMA (4β-форбол-12-мирикат 13-ацетат) приводит к интернализации p1 ГАМК_C-рецепторов в ооцитах [33].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ГАМК_C-рецепторы не так широко распространены в ЦНС по сравнению с ГАМК_A-рецепторами, мало изучены эффекты, связанные с их активацией, также как и участие в развитии определенных патологических состояний. Поэтому не ясна целесообразность поиска лекарственных препаратов среди лигандов ГАМК_C-рецепторов. С другой стороны, ограниченное распространение ГАМК_C-рецепторов в ЦНС и других органах позволяет предполагать, что такие препараты будут обладать высокоселективным влиянием на клетки-мишени и определенные функции головного мозга [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Adamian, H. A. Gussin, Y. Y. Tseng, et al., *Protein Science*, **18**(11), 2371 – 2383 (2009).
2. A. Alakuijala, J. Alakuijala, M. Pasternack, *Eur J Neurosci.*, **23**(2), 514 – 520 (2006).
3. J. Amin, Weiss, D. S. Receptors, *Channels*, **2**, 227 – 236 (1994).
4. J. Amin, D. S. Weiss, *Proc. R. Soc.*, **263**, 273 – 282 (1996).
5. J. Amin, *Mol. Pharmacol.*, **55**, 411 – 423 (1999).
6. C. Arnaud, P. Gauthier, C. Gottesmann, *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 154, № 4. 415 – 419 (2001).
7. D. Belelli, M. B. Herd, E. A. Mitchell, et al., *Neuroscience*, Vol. 138, 821–829 (2006).
8. M. Boller, M. J. Schmidt, *Neurophysiol.*, **89**(4), 2035 – 45 (2003).
9. J. Bormann, *Trends Pharmacol Sci.*, **21**, 16–19 (2000).

10. E. Boue-Grabot, A. Taupignon, G. Tramu, et al., *Endocrinology*, **141**(5), 1627 – 1632 (2000).
11. C. I. Calero, D. J. Calvo, *Neurochemistry*, **106**, 2367 – 2374 (2008).
12. D. J. Calvo, A. E. Vazquez, R. Miledi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 12725 – 12729 (1994).
13. J. E. Carland, A. M. Moore, J. R. Hanrahan, et al., *Neuropharmacology*, **46**(6), 770 д 781 (2004).
14. M. Chebib, J. R. Hanrahan, R. J. Kumar, et al., *Neuropharmacology*, **52**, Issue 3, 779 – 787 (2007).
15. D. L. Crittenden, M. Chebib, M. J. T. Jordanb, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **755**, 81–89 (2005).
16. O. Deschaux, W. Froest, C. Gottesmann, *European Journal of Pharmacology*, **535**, Issues 1 – 3, 177 – 181 (2006).
17. R. Enz, *Biological Chemistry*, **382**(8), 1111 – 1122 (2001).
18. A. Feigenspan, Bormann J., *European Journal of Pharmacology*, **288**, 97 – 104 (1994).
19. N. Filippova, R. Dudley, D. S. Weiss, *J. Physiol. (Lond)*, **518**, 385 – 399 (1999).
20. E. L. Fletcher, M. J. Clark, P. Senior, et al., *Neuroscience*, **107**(1), 181 – 189 (2001).
21. K. Gamel-Didelon, L. Kunz, K. J. Fohr, et al., *J. Biol. Chem.*, **278**(22), 20192 – 20195 (2003).
22. J. D. Goutman, D. J. Br. Calvo, *J. Pharmacol.*, **141**, 717 – 727 (2004).
23. A. S. Hackam, T. L. Wang, W. D. Guggino, et al., *J. Neurochem.*, **70**, 40 – 46 (1998).
24. M. H. Han, X. L. Yang, *Neuro Report*, **10**, Issue 12, 2593 – 2597 (1999).
25. J. G. Hanley, P. Koulen, F. Bedford, et al., *Nature*, (397), 66 – 69 (1999).
26. N. J. Harrison, S. C. R. Lummis, *Journal of Molecular Modeling*, **12**(3), 317 – 324 (2006).
27. N. J. Harrison, S. C. Lummis, *J. Biol. Chem.*, **281**, 24455–24461 (2006).
28. Z. Jiang, W. Shen, *J. Neurophysiol.*, **103**, 924 – 933 (2010).
29. G. A. R. Johnston, *Receptor Biochemistry and Methodology*, (eds. Olsen R. W. and Venter, J. C.), **5**, 57 – 71 (1986).
30. G. A. R. Johnston, *Trends in Pharmacological Sciences*, **17**(9), 319 – 323 (1996).
31. G. A. Johnston, M. Chebib, J. R. Hanrahan, et al., *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord.*, № 2, 260 – 268 (2003).
32. M. Kaneda, M. Mochizuki, K. Aoki, et al., *JGP*, **110**(6), 741 – 747 (1997).
33. D. Krehan, B. Frolund, P. Krosggaard-Larsen, et al., *Neurochem. Int.*, **42**(7), 561 – 565 (2003).
34. T. Kusama, K. Hatama, K. Saito, et al., *Physiology*, **50**(4), 429 – 435(2000).
35. P. Li, A. Khatri, J. Bracamontes, et al., *Molecular Pharmacology*, **77**(4), 539 – 546 (2010).
36. S. Li, Y. Zhang, H. Liu, et al., *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 761 – 767 (2008).
37. W. Li, D. F. Covey, J. M. Alakoskela, *Mol. Pharmacol.*, **69**, 1779–1782 (2006).
38. W. Li, X. Jin, D. F. Covey, et al., *Pharmacology*, **323**(1), 236 – 247 (2007).
39. J. Liu, G. L. Li, X. L. Yang, *Neurosignals*, **15**(1), (2007).
40. S. C. Lummis, L. D. Beene, N. J. Harrison, et al., *Chem Biol.*, **12**(9), 993 – 997 (2005).
41. S. C. Lummis, *Biochemical Society Transactions*, **37**, 1343–1346 (2009).
42. M. A. McCall, P. D. Lukasiewicz, R. G. Gregg, et al., *Neuroscience*, № 22, 4163 – 4174 (2002).
43. L. D. Ochoa-de la Paz, I. A. Мартннез-Dбvila, R. Miledi, et al., *Neuroscience Research*, Vol. 61, № 3, 302 – 308 (2008).
44. M. J. Palmer, *The Journal of Physiology*, **577**, 45 – 53 (2006).
45. Y. Pan, P. Khalili, H. Ripps, et al., *Neurosci. Lett.*, **376**(1), 60 – 65 (2005).
46. Y. Pan, H. Qian, *J. Neurochem.*, **94**, 482–490 (2005).
47. Z. H. Pan, D. Zhang, X. Zhang, et al., *European Journal of Neuroscience*, № 12, 3137 – 3145 (2000).
48. M. Passafaro, M. Sheng, *Curr. Biol.*, **9**, 261 – 263 (1999).
49. H. Qian, Y. Pan, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **103**, 62 – 70 (2002).
50. G. M. L. Reis, I. D. G. Duarte, *Life Sciences*, **80**, Issue 14, 1268 – 1273 (2007).
51. A. Rosas-Arellano, L. D. Ochoa-de-la-Paz., R. Miledi, et al., *Neurosci-Res.*, **57**(3), 347 – 353 (2009).
52. A. Rozzo, M. Armellin, J. Fransot, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 1747 – 1758 (2002).
53. K. Schlicker, M. A. McCall, M. Schmidt, *Journal of Neurophysiology*, **101**(6), 2974 – 2983 (2009).
54. P. Wahle, M. Schmidt, *Exp. Brain. Res.*, 2009, Feb 6. [Epub ahead of print]
55. A. Xie, X. Song, H. Ripps, et al., *J. Physiol.*, **586**, 2743 – 2752 (2008).
56. Z. Yang, J. H. Coote, *Exp. Physiol.*, **88**(3), 335 – 42 (2003)
57. X. L. Yang, *Prog. Neurobiol.*, **73**(2), 127 – 150 (2004).
58. D. Yu, W. D. Eldred, *Visual Neuroscience*, № 20, 627 – 637 (2003).
59. D. X. Zhang, Z. H. Pan, X. H. Zhang, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 11756 – 11760 (1995).
60. D. X. Zhang, Z. H. Pan, M. Awobuluyi, et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol. 22, 121 – 132 (2001).
61. J. Zhang, F. Xue, Y. Chang, *Mol. Pharmacol.*, **74**, 941 – 951(2008).
62. W. Zheng, W. Xie, J. Zhang, et al., *Biol. Chem.*, **278**, 48321 – 48329 (2003).
63. Y. Zhu, H. Ripps, H. Qian, *Neuroscience Letters*, **418**(2), 205 – 209 (2007).

Поступила 13.09.10

GABAC RECEPTORS: STRUCTURE AND FUNCTIONS

V. N. Perfilova and I. N. Tyurenkov

Pharmacology Research Institute, Volgograd State Medical University, ul. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

Data on the structure, localization, physiology and pharmacology of GABA_C receptors are reviewed. These receptors belong to *cys*-loop receptors and consist of ρ1 – 3 subunits representing pentamers with five subunits that form a chloride channel. They are found in both central nervous system and peripheral organs. The pentamer can be homomeric, consisting of five similar protomers (e.g., ρ1), or heteromeric (pseudo-homomeric), consisting of ρ1 and ρ2 subunits. Chloride channel function also depends on the GABA_C receptor subunit composition. The activation of GABA_C receptors is accompanied by a change in the permeability of plasmatic membranes for Cl⁻ ions, which is followed by depolarization (presynaptic inhibition) or hyperpolarization (postsynaptic inhibition). There are a great number of the allosteric modulators, agonists and antagonists of GABA_C receptors.

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