

АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця

На правах рукопису

КЕРЦЕР СЕМЕН ЛЕОНІДОВИЧ

УДК 612.82:1615.217+541.61

КРИСТАЛІЧНА БУДОВА ГАЛЬМІВНИХ МЕДІАТОРІВ
ТА ЇХ ДІЯ НА ГЛІЦИНОВІ І ГАМК-РЕЦЕПТОРИ.

03.00.02.- біофізика

Автореферат
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата біологічних наук

Наукові керівники:

доктор біол. наук, проф. К.В.БАЄВ

доктор хім. наук,

чл.-кор. АН України Л.І.БУДАРІН

Київ - 1994

Дисертацією в рукопис.

Робота виконана у відділі фізіології спинного мозку Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця АН України.

Наукові керівники – доктор біологічних наук,
проф.Баєв К.В.
доктор хім. наук,
член.-кореспондент. АН України
Л.І.Бударін

Офіційні опоненти: – член-кореспондент, доктор біол. наук,
Кришталь О.О.
доктор фізико-математичних наук
Тесленко В.І.

Провідна установа – Інститут біоорганічної хімії та
нафтохімії АН України.

Захист відбудеться "*30.09.1994*" 1994р. в ...годин на
засіданні спеціалізованої ради Д 016.15.01 при Інституті
фізіології ім.О.О.Богомольця АН України за адресою:
252601,Київ, вул.Богомольця,4.

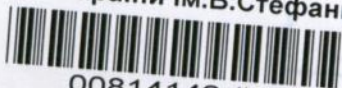
З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці
інституту.

Автореферат разіслано "*5.10.1994*" 1994р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради
доктор біологічних наук

З.О.Сорокіна-Маріна

ЛНБ України ім.В.Стефаника



00814142 (К)

В. Стефаника
України

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

Актуальність проблеми. Функціонування безлічі біологічних систем, зокрема медіаторних систем нейронних сітей, збудовано на принципі молекулярного "розпізнавання", який засновується на специфічному зв'язку молекул ліганда. Вважається що такий зв'язок визначається особливостями будови молекул речовини. Однією з необхідних умов цього процесу є комплементарність ліганда до рецептора. Положення комплементарності ліганд-рецепторних комплексів підтверджується результатами багатьох рентгено-структурних досліджень /Blake et al, 1978, Blanely et al, 1982/.

Вкрай важливим моментом у розумінні механізмів рецепції є з'ясування будови рецепторів. Однак, пряме визначення будови рецепторів в наш час неможливе у зв'язку з труднощами їх виділення в чистому виді. Звичайно використовують непрямі методи визначення топології рецепторів, такі як хіміко-фармацевтичний метод, метод конформаційного аналізу речовин які діють на рецептори. Порівнюючи активність близьких по будові речовин, можна з'ясувати значення того чи іншого угруповання, на підставі чого висунути припущення про присутність комплементарної групи на рецепторі з рахунком розміщення угруповань та відстанів між ними. Подібні підходи використовувались у різних роботах, де з'ясовувалась топологія активних центрів адрено- та ацетилхолінових та ГАМК- рецепторів (Жоров, 1986, Кац, 1989).

Але всі ці методи мають серйозні недоліки: у зв'язку з тим що зміни енергії при конформаційних перетвореннях незначне, то проблематичним є достовірне визначення продуктивних конформерів. До того ж розрахунки виконуються для одиночної ізольованої молекули, а це не відповідає реальним умовам, особливо при виникненні міжмолекулярних взаємодій з утворенням асоціатів.

Основна відмінність запропонованого підходу від існуючих у тому, що розглядається не одна, а декілька молекул (кластер), враховуючи їх межмолекулярні взаємодії. При цьому виконується порівняльний аналіз не тільки внутрішньомолекулярних, а також міжмолекулярних відстаней з урахуванням можливості створення

асоціатів, що характерно, зокрема, для амінокислот. Про роль молекулярних асоціатів у специфічному зв'язуванні речовин рецепторами свідчить також те, що такі амінокислоти як гліцин, гама-аміномасляна кислота (ГАМК), таурин при дії на відповідні рецептори проявляють позитивну кооперативність - для активації гліцину та ГАМК-рецепторів необхідний зв'язок декількох молекул речовини. (Nistri et al., 1979).

З іншого боку, низькомолекулярні амінокислоти відіграють важливу роль у функціонуванні центральної нервової системи. Як відомо, вони мають здатність активувати амінокислотні рецептори, які керують іонними каналами, вбудованими в клітинні мембрани.

Відомо, що для селективної взаємодії необхідно принаймні три точки зв'язування речовини з рецептором. Утворення молекулярних асоціатів та їх взаємодія з рецептором, очевидно, має принципове значення, так як призводить до збільшення числа точок зв'язування, що дозволяє пояснити високу селективність рецепторів до простих за будовою молекул, які утримують не більше двох, спроможних до взаємодії з активними центрами угруповань.

Оскільки ближній порядок розташування молекул в асоціатах 1 кристалах схожий, то, для речовин, аналогічно діючих на спільний рецептор, треба чекати схожості їх кристалічних структур. З розрахунком на це було цікаво з'ясувати взаємозв'язок між кристалічною структурою гліцину, ГАМК, таурину, β -аланіну, мусцимолу та їх дією на рецептори.

Мета дослідження.

Метою цієї роботи є з'ясування взаємозв'язку між будовою кристалічної решітки гліцину, таурину, β -аланіну, ГАМК, мусцимолу та їх дією на гліцинові та ГАМК рецептори збуджуваних мембран.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Розробити методи порівняння кристалічних структур з використанням таких критеріїв порівняння, котрі спроможні визначати можливість специфічного зв'язування простих молекул з відповідним рецептором з високою селективністю.

2. Використовуючи вибрані критерії провести порівняльний

аналіз кристалічних структур гліцину, таурину, β -аланіну, ГАМК, мусцимолу та співставити результати такого аналізу з біологічною дією даних речовин на гліцинові і ГАМК-рецептори.

Наукова новизна.

У роботі вперше показаний зв'язок між біологічною дією гліцину, таурину, β -аланіну, ГАМК, мусцимолу та будовою кристалічної решітки цих речовин.

Висунуто припущення, що у випадку кооперативної дії агоніста на рецептор, взаємне розташування молекул на поверхні рецептора схоже з їх розташуванням у кристалі агоніста.

Запропоновані нові підходи та методи ймовірності оцінки біологічної дії на гліцинові і ГАМК-рецептори різних речовин з використанням даних рентгено-структурного аналізу їх кристалів.

Теоретичне та практичне значення роботи.

Отримані результати дозволяють глибше зрозуміти механізми дії різних речовин на амінокислотні рецептори. Практичне значення роботи полягає у тому, що вона відкриває нові можливості більш точного визначення топології активних центрів рецепторів, пошуку та цілеспрямованого синтезу нових агоністів гліцину, ГАМК, а також чутливих покриттів для хімічних сенсорів.

Апробація роботи. Основні положення дисертації представлені на семінарі Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця АН України, (Київ, 1992р.), на міждержавному семінарі "Хімічні сенсори, первинний хімічний моніторинг" (м.Алушта, 1993р.), на семінарі Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця АН України, (Київ, 1993р.)

Структура та об'єм дисертації. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису методів розрахунків, результатів розрахунків, обговорення, висновків та списку процитованої літератури. Робота викладена на 133 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 22 малюнками та 6 таблицями. У роботі процитовано 123 літературних джерела.

На захист вносяться положення:

1. Запропоновано метод обчислювального експерименту для виявлення кореляції між кристалічною структурою амінокислот та їх фізіологічною дією на гліцинові та ГАМК-рецептори.

2. При порівнянні кристалічних структур агоністів діючих на спільні диференційовані гліцинові рецептори - гліцину та таурину, знайдена більша кількість збігів внутрішньокміркових і межкуміркових відстаней між окремими атомами, ніж у гліцину та ГАМК, діючих на різні типи амінокислотних рецепторів.

3. Кристалічні комірки гліцину і таурину, а також ГАМК і мусцимолу мають більш близькі лінійні параметри, ніж кристалічні комірки гліцину та ГАМК.

4. Низькомолекулярні полярні сполуки утворюють асоціати, які спроможні багатоточково взаємодіяти з рецептором.

МЕТОДИКА.

Всі розрахунки виконані на персональній ЕОМ за допомогою оригінальних програм. Результати порівняльного аналізу кристалічної структури гліцину, таурину, ГАМК, β -аланіну, мусцимолу та ряду інших речовин співставлялися з характеристиками дії цих речовин на гліцинові та ГАМК-рецептори.

Вихідними величинами для порівняння кристалічної структури речовин є дані їх рентгено-структурного аналізу - лінійні параметри та кути кристалічної комірки, кількість в них молекул та атомів, їхні координати і закони симетрії.

В основу оцінки схожості кристалічних структур було закладено три основні принципи:

1. порівняння періодичності будови кристалічної решітки.
2. порівняння просторової будови кристалічних комірок.
3. порівняння лінійних відстаней між окремими атомами кристалічної структури.

1. Порівняння періодичності будови кристалічної решітки.

В періодичність будови кристалічної решітки основний внесок вносять лінійні параметри комірки, які, по суті, відповідають реальним відстаням між аналогічними атомами однаково орієнтованих молекул сусідніх комірок.

Порівняння параметрів проводилось для 167 різних речовин. Дана група включала в себе амінокислоти (у тому числі з відомою нейротрансмітерною активністю), алкалоїди, нуклеотиди та їх похідні, сульфеніламіди, ряд органічних кислот, елементарно-органічних сполук, вуглеводи, ароматичні та гетероциклічні сполуки. Підбір речовин здійснювався таким чином, щоб у вибірку вийшли сполуки, які належать до різних хімічних та структурних класів.

Лінійні параметри кристалічної комірки кожного з цих речовин зіставлялись з параметрами гліцину, ГАМК, їх агоністів та антагоністів. Для цього обчислювався модуль різниці (MP) лінійних параметрів кожної з пари порівнюваних речовин. Зіставлення структур при одномерному порівнянні досягалося шляхом обчислювання MP одного з параметрів, при двохи́мному - половини суми MP двох параметрів, при трьоххи́мному - третьої частини суми MP усіх трьох параметрів комірок, узятих в різних комбінаціях.

2. Порівняння просторової будови кристалічних комірок.

Моделювання кристалічної комірки, зводилося до задання координат восьми вершин паралелепіпеда у трьоххи́мному просторі. Очевидно, що такі координати визначають лінійні параметри кристалічної комірки у випадку коли кути між осями координат - відповідають її кутам. Значення параметрів комірок для гліцину, таурину, β -аланіну, ГАМК, мусцимолу відповідали приведеним в роботах /Jonsson, Kvick, 1972; Okaва, 1966; Parimola, Pant, 1962; Tomita et al., 1973/. Чим нижче отримане значення усередненої відстані між найближчими вузлами комірок, тим точніше ці комірки "вписуються" одна в одну. За результатами підрахунку будувалось комп'ютерне зображення розташування однієї комірки відносно іншої, що дає можливість візуального бачення проведених

підрахунків.

3. Порівняння лінійних відстаней між окремими атомами кристалічної структури.

Використовувались два способи підрахунку відстаней: перший - підрахунок відстаней між атомами азоту та кисню всередині комірок (внутрішньокоміркові відстані), другий - між атомами сусідніх комірок (міжкоміркові відстані).

Гліцин та ГАМК використовувались як еталони, відстані між атомами в їх кристалічних структурах порівнювалися з відстанями між атомами в кристалічних структурах β -аланіну, таурину, мусцимолу.

4. Розрахунок внутрішньокоміркових відстаней між атомами.

Використані в розрахунках параметри комірки та координати атомів у кристалічній структурі перелічених речовин містяться в роботах /Jonsson, Kvick, 1972; Окава, 1966; Parimola, Pant, 1962; Tomita et al., 1973/.

Внутрішньокоміркові відстані S_{1-2} між всіма можливими комбінаціями атомів азоту та кисню в кристалічній комірниці речовин обчислювались по формулі (1).

$$S_{1-2} = \sqrt{\frac{a^2(x_1-x_2)^2 + b^2(y_1-y_2)^2 + c^2(z_1-z_2)^2 + ab(x_1-x_2)(y_1-y_2)\cos\gamma + ac(z_1-z_2)(x_1-x_2)\cos\beta + bc(z_1-z_2)(y_1-y_2)\cos\alpha}{1}} \quad (1)$$

де a, b, c - параметри кристалічної комірки речовини

α, β, γ - кути кристалічної комірки

x_1, y_1, z_1 - координати атома 1

x_2, y_2, z_2 - координати атома 2

Відстані підраховувались між атомами азоту та кисню, оскільки на них локалізований заряд, позитивний - на атомах азоту,

негативний - на атомах кисню.

5. Розрахунок міжкоміркових відстаней.

Міжкоміркові відстані U_{1-2} від центральної комірки 1 до комірки 2 підраховувались за формулою (2):

$$U_{1-2} = \sqrt{a^2 l^2 + b^2 m^2 + c^2 n^2 + a l b m \cos \gamma + a l c n \cos \beta + b m c n \cos \alpha} \quad (2)$$

де l, m, n - координати комірки 2 відносно комірки 1 цілі значення, які змінюються в межах від -4 до 4 одиниць.

Розрахунок міжкоміркових відстаней базується на тому, що комірка є елементом кристалічної структури, який повторюється, тому відстані між будь якою парою аналогічно розташованих атомів в сусідніх комірках однакові, та, як витікає з формули (2), не залежать від координат конкретних атомів, а дорівнюють відстаням між комірками, які, в свою чергу, залежать від параметрів комірок та їх взаємного розташування.

Наступні підрахунки при порівнянні внутрішньокміркових та міжкоміркових відстаней виконувались однаково. Проводилось порівняння кожної відстані, яка складала не більше 3 нм., між атомами та комірками речовин з кожною відстанню розрахованою між аналогічними атомами чи комірками еталонів. Відстані вважались співпадіними, якщо модуль різниці між ними не перевищував точності порівняння, яка рівнялась 0.02 нм.

Розраховувався наведений коефіцієнт співпадінь $K_{пр}$ за формулою:

$$K_{пр} = \frac{K_{1e}^2}{K_{ee} K_{11} K_{00}} \cdot 100 \quad (3)$$

де K_{1e} - кількість збігів отриманих при порівнянні кристалічних структур речовини, що розглядається та еталону.

K_{ee} та K_{11} - кількість збігів отримана при порівнянні кристалічних структур по відношенню до себе, відповідно еталону та речовини, що розглядається.

K_{00} - коефіцієнт поправки, за допомогою якого

враховувалися відмінності об'ємів з яких вибирались порівнювані відстані, дорівнював відношенню цих об'ємів один до одного. Для комірок рівного об'єму K_{00} дорівнює одиниці, в інших випадках K_{00} менше одиниці.

Значенню КЗ рівному 100% відповідає результат порівняння однакових кристалічних структур.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В даній роботі отримані дані численого експерименту, які дозволяють провести кореляцію між кристалічною структурою декількох агоністів та їх дією на гліцинові і ГАМК-рецептори (табл.1,2).

В залежності від величини МР, отриманого в ході порівняння параметрів кристалічних комірок тої чи іншої речовини з параметрами кристалічних комірок агоністів мембранних рецепторів - гліцину та ГАМК, всі речовини розташовувались в ряди, починаючи від мінімального та закінчуючи максимальним значенням МР. В цьому випадку достатньо інформативною характеристикою, яка відображає схожість тієї чи іншої речовини із указаними вище відомими нейропередавачами по досліджуваному показнику - періодичності будови кристалічної решітки, може служити відносне число сполук, які знаходяться у цих рядах нижче рівня речовини, що розглядається (очевидно, що при порівнянні речовини самої до себе цей показник - індекс розміщення, ІР - буде дорівнювати 100%, оскільки МР у цьому випадку дорівнює нулю, то речовина опиниться в ряду першою). Таким чином, було отримано два ряди речовин для кожного з трьох вимірів. Для одного ряду еталонною кристалічною коміркою була комірка гліцину, для іншого - ГАМК.

Зрозуміло, що значення МР та ІР, які розраховувалися по описаній в цій роботі методиці, не можуть бути єдиним критерієм для оцінки нейротрансміторної "спроможності" речовин, і тільки комплексне урахування всіх характеристик речовин може давати підстави для прогнозування їх біологічної дії.

З урахуванням вище сказаного були складені таблиці, куди увійшли ті речовини, які мають не тільки низькі значення МР

Таблиця 1. Модулі різниці (MP) параметрів та індекси розміщення (IP) речовин в ряді, отримані шляхом порівняння їх параметрів з параметрами комірки гліцину

Назви речовин	Розмірність, що враховується у розрахунках						Дія на * гліцинові рецептори
	одномірність		двохмірність		трьохмірність		
	MP, нм.	IP, %	MP, нм.	IP, %	MP, нм.	IP, %	
Гліцин	0	100	0	100	0	100	аг
L-аланін/гліцин	0,004	92,8	0,010	98,2	0,012	99,4	?
Таурин	0,017	78,5	0,024	97,0	0,098	95,8	аг
Мусцимол	0,122	20,2	0,127	54,1	0,146	90,4	н
Піридіндикарбонова кислота	0,076	43,4	0,135	50,0	0,182	82,2	ан
Гліцин	0,002	96,4	0,005	99,4	0,193	79,7	аг
ГАМК	0,173	10,7	0,178	28,0	0,224	69,0	н
Талідомід	0,189	7,7	0,233	13,7	0,354	33,9	?
Діазепам	0,096	31,5	0,173	29,1	0,390	28,5	н
Імідазолбарбітал	0,070	43,4	0,268	7,7	0,419	23,8	н
Псевдострихнін	0,003	95,8	0,318	2,9	0,435	22,6	ан
Пікротоксин	0,082	39,8	0,142	44,0	0,441	20,8	н
Бікукулін	0,106	26,7	0,301	4,7	0,442	20,2	н

аг - агоністична дія
 ан - антагоністична дія
 н - речовина не діє
 ? - інформація про дію відсутня

* - Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. - М.: Медицина, 1986.

(менше ніж 0,1 нм.) та великі значення ІР (більше ніж 50%), що вказує на схожість періодичності будови їх кристалічної решітки з періодичністю будови решітки гліцину або ГАМК (Табл. 1; 2), а також речовини, які відносяться до тих хімічних класів, що і відомі агоністи та антагоністи гліцинових та ГАМК-рецепторів.

Гліцин у таблицях згаданий двічі, оскільки він може існувати в різних кристалічних модифікаціях.

Для кожної речовини, що розглядається в таблицях, наведені значення МР параметрів при одно-, дво- та трьохмірному порівнянні з параметрами гліцину та ГАМК і значення ІР відображаючи розміщення їх у ряді. Таблиці ранговані відповідно до результатів трьохмірного порівняння параметрів кристалічних комірок.

Фізична природа процесів, які протікають на поверхні рецептора, ніби вказує на те, що основний внесок слід чекати від двохмірних характеристик структури. Отримані результати, принаймні не суперечать цьому. Розміщення агоністів у відповідних рядах при двохмірному порівнянні добре корелюється з їх нейрофізіологічною дією. Наприклад, таурин - агоніст гліцину, при порівнянні періодичності його кристалічної решітки з цією характеристикою гліцину, має МР, який дорівнює 0,024 нм, ІР - 97% (табл. 1), в той час як при аналогічному його порівнянні з ГАМК МР складає 0,092 нм і ІР - 47% відповідно (табл. 2). Крім того, співставлення різних кристалічних модифікацій гліцину дає дуже велику схожість параметрів саме у випадку їх двохмірного порівняння. В той же час слід рахувати, що рельєфність рецепторної поверхні не може не позначитись на ролі і третього виміру. Дійсно, результати трьохмірного порівняння для цих агоністів також добре корелюються з направленістю їх дії на рецептори (достатньо врахувати результати такого порівняння кристалічних комірок гліцину та таурину, ГАМК та мусцимолу). Як видно з табл. 1, таурин - відомий агоніст гліцину, в значній мірі схожий на нього за дією на рецептори, в умовах як одно-, так і дво- та трьохмірного порівняння має низький МР (0,017; 0,024; 0,098 нм відповідно). ІР у випадках трьох- та двохмірного порівняння перевищує 95% і лише при одномірному порівнянні майже

Таблиця 2. Модулі різниці (MP) параметрів та індекси розміщення (IP) речовин в ряді, отримані шляхом порівняння їх параметрів з параметрами комірки ГАМК

Назви речовин	Розмірність, що враховується у розрахунках						Дія на * ГАМК-рецептори
	одномірність		двохмірність		трьохмірність		
	MP, нм.	IP, %	MP, нм.	IP, %	MP, нм.	IP, %	
ГАМК	0	100	0	100	0	100	аг
Мусцимол	0,024	61,4	0,043	76,2	0,077	94,7	аг
Піридиндикарбонова кислота	0,023	64,8	0,032	89,2	0,108	86,9	н
Таурин	0,033	49,4	0,092	47,0	0,126	80,9	н
L-аланілгліцин	0,168	4,2	0,168	14,9	0,211	53,5	?
Гліцин	0,173	3,6	0,178	12,5	0,224	51,7	н
Талідомід	0,003	95,8	0,003	99,4	0,253	44,6	?
Діазепам	0,028	53,6	0,154	17,8	0,289	38,1	?
Гліцин	0,092	14,2	0,190	9,5	0,295	36,9	н
Імідазолбарбитал	0,001	97,6	0,150	19,0	0,317	30,4	?
Псевдострихнін	0,168	4,8	0,261	3,6	0,334	27,3	н
Пікротоксин	0,029	52,4	0,065	60,2	0,340	25,0	ан
Бикукулін	0,031	50,0	0,147	21,5	0,341	24,4	ан

аг - агоністична дія
ан - антагоністична дія
н - речовина не діє
? - інформація про дію відсутня

* - Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрхимические аспекты.-М.: Медицина, 1986.

досягає 80%, що вказує на високу схожість періодичності будови кристалічних решіток цих речовин. В табл. 2 аналогічна схожість відмічається для ГАМК та мусцимолу. Мусцимол - відомий агоніст ГАМК - також має відносно низький МР при одно-, двоох-, і трьохмірному порівнянні з параметрами ГАМК (0,024; 0,043; 0,077 нм. відповідно) та розміщений у верхній частині ряду, що характеризується відповідними значеннями ІР при одно-, двоох-, і трьохмірному порівнянні (61,4; 76,2; 94,7 %).

При оцінці схожості кристалічних комірок декількох антагоністів спостерігалась інша картина. На відміну від ефектів розглянутих агоністів дія антагоністів корелюється в основному з результатами одномірного порівняння їх параметрів з параметрами відповідних речовин. Наприклад, як видно з табл. 1, порівняння параметрів псевдостріхніну та гліцину - (МР 0,003 нм, ІР 95,8%) вказує на велику схожість одного з їх параметрів. Псевдостріхнін має таку ж блокуючу дію на гліцинові рецептори як і стріхнін. При порівнянні параметрів псевдостріхніну з параметрами ГАМК (МР 0,168 нм, ІР 4,8%) (Табл.2) подібної схожості не спостерігається. Відомо, що цей алкалоїд на ГАМК-рецептори не діє.

При одномірному порівнянні ГАМК з пікротоксином, і бікукуліном, які є антагоністами ГАМК, МР є дуже низькими (0,029; 0,031 нм відповідно), що свідчить про схожість періодичності будови їх кристалічних решіток з кристалічною решіткою ГАМК (Табл. 2), тоді як порівняння параметрів гліцину з цими ж сполуками демонструє більші розбіжності (МР для пікротоксину та бікукуліну 0,082 та 0,106 нм відповідно) (Табл. 1). Все це добре погоджується з антагоністичною дією бікукуліну та пікротоксину на ГАМК-рецептори.

В сукупності розглянутих речовин дії агоністів на рецептори краще відповідали результати двоох- і трьохмірного порівняння, а дії антагоністів - одномірного. Можливо це пов'язано з тим, що у випадку агоністичної дії, для активації рецепторів потрібна більш повна відповідність у розташуванні місць зв'язування рецептора та активних груп речовини, ніж при антагоністичній дії речовин. На основі отриманих результатів можна прогнозувати дію речовин на

рецептори. З практичної точки зору необхідно звернути увагу на ті речовини, які розташовані на початку ряду. Очевидно, ці сполуки можуть бути агоністами або антагоністами по відношенню до гліцинових чи ГАМК-рецепторів.

Результати порівняння просторової будови кристалічних комірок гліцину, таурину, ГАМК та мусцимолу, отримані для всіх варіантів попарного сполучення перелічених речовин зведені у таблицю 3. Кількісна характеристика результатів порівняння наводилася у вигляді мінімальної усередненої відстані (МУВ). Чим нижче значення МУВ, тим точніше вписуються комірки одна в одну.

Таблиця 3 Результати порівняння просторової будови кристалічних комірок гліцину, таурину, ГАМК та мусцимолу.

Порівнювані речовини	Мінімальна усереднена відстань між найближчими вершинами комірок, нм.
Гліцин Таурин	0.126
ГАМК Мусцимол	0.113
Гліцин Мусцимол	0.142
ГАМК Таурин	0.148
Гліцин ГАМК	0.205
Таурин Мусцимол	0.108

Пари речовин гліцин - таурин, ГАМК - мусцимол і таурин - мусцимол мають найбільш низькі значення мінімальної усередненої відстані, тоді як це значення для пар речовин гліцин - мусцимол, ГАМК - таурин і гліцин - ГАМК значно вище. Таким чином, речовини, діючи на спільні амінокислотні рецептори, зокрема ГАМК та мусцимол - на ГАМК-рецептори, гліцин та таурин - на

гліцинергічні, мають кристалічні комірки, які добре "вписуються" одна в одну. В той же час дві амінокислоти - гліцин та ГАМК, діючи на незалежні рецептори, мають суттєво різні по просторовій будові комірки.

Із наведених розрахунків також випливає, що кристалічні комірки таурину та мусцимолу просторово дуже близькі одна до одної, що не виключає можливості існування спільних рецепторів, по відношенню до яких обидві речовини здатні проявляти активність.

Значення КС внутрішньокміркових та міжкміркових відстаней пар речовин та їх дія на гліцинові та ГАМК-рецептори наводяться в таблиці 4.

Найвищий наведений коефіцієнт збігів міжкміркових відстаней (МКЗ) було отримано при порівнянні кристалічних структур двох найбільш розповсюджених у природі гальмівних медіаторів - гліцину та ГАМК, дорівнює 72.7%. При цьому відомо, що гліцин та ГАМК активують одні й ті ж рецепторно-каналні комплекси в нейронах спинного мозку міноги, при ще не сформированих незалежних рецепторах для цих медіаторів.

У вищих тварин є незалежні рецептори, які активуються або гліцином або ГАМК. Дійсно, наведений коефіцієнт збігів внутрішньокміркових відстаней (ВКЗ) для гліцину та ГАМК виявився найнижчим - 13.3%. Подібна закономірність властива для ГАМК і таурину, МКЗ для цих речовин досить великий - 43.4%, в той час як ВКЗ має низьке значення - 16.7%.

Розглянемо тепер речовини, які одночасно діють на диференційовані рецептори. Як ВКС так і МКЗ мають великі значення. При порівнянні гліцину із таурином - 81.4% і 54.9% відповідно.

Припускається, що одним із критеріїв "розпізнавання" у цьому випадку є одночасно як внутрішньокміркові, так і міжкміркові відстані в структурах речовин.

Результати описаних вище розрахунків вказують на взаємозв'язок між кристалічною структурою агоністів та їх дією на гліцинові та ГАМК-рецептори. Існування такого взаємозв'язку

Таблиця 4. Значення КЗ пар речовин та їх нейрофізіологічна активність.

Назви зрівнюваних речовин	Наведений коефіцієнт збігів внутрішньокоміркових відстаней %	Наведений коефіцієнт збігів міжкоміркових відстаней %	Агоністична дія пари речовин на типи рецепторів *
Гліцин таурин	81.4	54.9	гліцинові рецептори
ГАМК таурин	16.7	43.4	слабо диференційовані рецептори
гліцин ГАМК	13.3	72.7	слабо диференційовані рецептори
β -аланін таурин	88.1	41.3	гліцинові рецептори
гліцин β -аланін	66.0	30.9	гліцинові рецептори
ГАМК β -аланін	57.5	18.8	слабо диференційовані рецептори
гліцин мусцимол	-	46.0	слабо диференційовані рецептори
ГАМК мусцимол	-	64.7	ГАМК-рецептори

* - Сафронов Б.В. Особливості впливу гальмівних медіаторів на ізольовані нейрони спіного мозку міноги: Дис. на здобуття наук.ст.канд.біол.наук. Київ. Ін-т фізіол.АН України 1989.

свідчить про те, що полярні сполуки утворюють асоціати, які здатні багатоточково взаємодіяти з цими рецепторами.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано метод обчислювального експерименту, дані якого дозволяють провести кореляцію між кристалічною структурою амінокислот і їх фізіологічною дією на гліцинові та ГАМК-рецептори.

2. Низькомолекулярні сполуки, які мають полярні молекули, утворюють асоціати, які багатоточково взаємодіють з рецепторами, що підвищує специфічність взаємодії.

3. При порівнянні кристалічних комірок гліцину та таурину - діючих на спільний диференційований рецептор, отримано більша кількість збігів внутрішньокміркових відстаней між атомами азоту та кисню, ніж таких збігів у кристалічних комірках тих речовин, які діють на різні диференційовані рецептори. Це такі пари речовин, як гліцин та ГАМК, таурин та ГАМК, β -аланін та ГАМК.

4. В кристалічних комірках гліцину, таурину, ГАМК, β -аланіну, мусцимолу більша кількість збігів міжкоміркових відстаней отримано для гліцину та ГАМК, діючих на спільний слабодиференційований рецептор, ніж для пар перерахованих речовин взятих в інших сполученнях.

5. Лінійні параметри кристалічних комірок гліцину та таурину, діючих на гліцинові рецептори, а також ГАМК і мусцимолу, діючих на ГАМК-рецептори, більш близькі між собою, ніж у гліцину та ГАМК - діючих на різні типи рецепторів.

6. Для гліцину та ГАМК, таурину та ГАМК, β -аланіну та ГАМК - пар речовин спільно діючих на слабо диференційовані рецептори міжкоміркові, або внутрішньокміркові відстані співпадають рідше, ніж у речовин, діючих на диференційовані рецептори - гліцину та таурину, гліцину та β -аланіну.

7. Кристалічні структури двох агоністів гліцинових рецепторів - гліцину та β -аланіну мають значну схожість взаємного розташування молекул в кристалічних комірках.

Список основных работ по темі дисертації.

1. Керцер С.Л., Баев К.В. Связь между строением кристаллической решетки и биологическим действием некоторых агонистов аминокислотных рецепторов // *Нейрофизиология.* - 1992. - 24, N1. - С.51-57.
2. Керцер С.Л. Пространственное сходство кристаллических ячеек некоторых агонистов аминокислотных рецепторов и биологическое действие этих веществ // *Нейрофизиология.* - 1992. - 24, N4, с
3. Керцер С.Л. Периодичность строения кристаллической решетки агонистов и антагонистов глицина и ГАМК и их действие на мембранные рецепторы // *Нейрофизиология // Neurophysiology.* - 1993. - 1, N5. - С. 371 - 375.

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

Підп. до друку. 24.12.93 Формат 60 x 84/16 Папір офс.
Друк. офс. Умовн. друк. арк. 0,93 Обл.-вид. арк. 0,70 тир. 100
Зам. 3-4334

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Репіна, 4.

AB 28.987