

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №4

2016



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-092.9

НОВЫЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЯХ ГАМК-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ДЕЙСТВИЯ КОНВУЛЬСАНТОВ И АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ© Шилов Г.Н.¹, Бубель О.Н.², Бузник Г.В.³, Шабанов П.Д.³¹Медицинская академия последипломного образования Беларуси, Республика Беларусь, 220013, Минск, ул. П. Бровки, 3²Белорусский государственный университет, Беларусь, 220050, Минск, Пр-т Независимости, 4³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

Резюме: методами изучения квантово-механических характеристик и молекулярной геометрии показано, что молекула ГАМК существует в трех конформационных состояниях: линейной (ГАМК-1 конформер), циклической (ГАМК-2 конформер) и ковшеобразной (ГАМК-3 конформер). Они, по-видимому, выполняют разную функцию в нейронах мозга: циклический и ковшеобразный конформеры играют роль эндогенных медиаторов, а линейный конформер участвует в метаболизме нейронов. Теоретический конформационный анализ показывает, что в нейронах ЦНС существуют два вида рецепторов ГАМК: ГАМК-2-рецепторы, агонистом для которых является циклический конформер ГАМК, глицин и β -аланин, а антагонистами – бемеград, пентилентетразол и стрихнин; и ГАМК-3-рецепторы, агонистом для которых является ковшеобразный конформер ГАМК, а антагонистами – пикротоксин и бикукуллин. Противосудорожный и другие поведенческие эффекты производных барбитуровой кислоты, бензазепина, бензодиазепина, гидантоина, сукцинимида и оксазолидиндиона, по-видимому, реализуются через ГАМК-2-рецепторы, для включения которых задействуются следующие активные центры его функционального скелета: α , γ и $[\delta-\epsilon]$ для барбитуратов; β , $[\delta-\epsilon]$ и γ для карбомазепина; β и $[\delta-\epsilon]$ для производных бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина; α , β , γ и $[\delta-\epsilon]$ для производных гидантоина и оксазолидиндиона; α , β , γ для производных сукцинимида. Выраженность того или иного поведенческого эффекта, характерного для различного рода антиконвульсантов и тормозных аминокислот, вероятно, зависит от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта или тормозной аминокислоты и активными центрами функционального скелета ГАМК-2-рецепторного комплекса, что, в частности, определяет отсутствие ноотропных свойств у антиконвульсантов и их наличие у тормозных аминокислот. Представляется перспективным синтез соединений, фармакофор которых по своей молекулярной геометрии и квантовомеханическим характеристикам имел бы схожесть с циклическим конформером ГАМК, β -аланином и глицином.

Ключевые слова: ГАМК, конформеры, рецепторы ГАМК, строение рецепторов, противосудорожные средства, судорожные агенты

NEW DATA ON STRUCTURE AND FUNCTIONS OF GABA-BENZODIAZEPINE RECEPTOR COMPLEX FOR UNDERSTANDING THE EFFECTS OF CONVULSIVE AND ANTICONVULSIVE DRUGS

Shilov G.N., Bubel O.N., Buznik G.V., Shabanov P.D.

¹Medical Academy of Postgraduate Education of Belorussia, 220013, Minsk, P. Brovki St., 3²Belorussian State University, Minsk, 220050, Republic Belarus, Nezavisimosty Av., 4³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

Summary: the methods of quantum mechanic characteristics and molecular geometry reveal that the GABA molecule has three conformational states: linear (GABA-1 conformer), cyclic (GABA-2 conformer) and bucket-like (GABA-3 conformer). They play different functions in the brain neurons:

cyclic and bucket-like conformers play the role of endogenous transmitters, and the linear conformer participates in neuronal metabolism. The theoretical conformational analysis shows that there are two types of GABA receptors in the CNS neurons: GABA-2 receptors, agonists of which are cyclic conformers of GABA, glycine and β -alanine and antagonists are bemegride, pentilentetrazol and strychnine; and GABA-3 receptors, agonists of which are bucket-like conformer of GABA and antagonists are picrotoxin and bicuculline. Anticonvulsive and other behavioral effects of derivatives of barbituric acid, benzazepine, benzodiazepine, gidantoine, succinimide and oxasolidindione are probably realized via GABA-2 receptors to activate which the following functional centers of their structure are required: α , γ and $[\delta-\epsilon]$ for barbiturates; β , $[\delta-\epsilon]$ and γ for carbamazepine; β and $[\delta-\epsilon]$ for benzodiazepine derivatives, gabapentine and vigabatrine; α , β , γ and $[\delta-\epsilon]$ for gidantoine and oxasolidindione derivatives; α , β , γ for succinimide derivatives. The power of any behavioral effect of anticonvulsants and inhibitory amino acids depends on the power, location and number of hydrogen bonds developed between active centers of anticonvulsant pharmacophore or inhibitory amino acids and active centers of the functional skeleton of GABA-2 receptor complex. These properties determine the absence of nootropic activity in anticonvulsive drugs and presence of them in inhibitory amino acids. It is concluded that there are perspectives of synthesis of compounds, pharmacophore of which resemble the cyclic conformer of GABA, glycine and β -alanine in their quantum mechanic characteristics and molecular geometry.

Key words: GABA, conformers, GABA receptors, receptor structure, anticonvulsive drugs, convulsive drugs

Введение

Традиционным подходом к разработке новых лекарств является поиск таких соединений, которые бы по своей структуре и активности приближались к естественным физиологическим субстанциям (каковыми, в частности, являются широко представленные в ЦНС тормозные аминокислоты ГАМК, глицин, β -аланин, таурин) и не обладали бы рядом нежелательных побочных клинических фармакологических эффектов, присущих уже существующим препаратам. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется эффектам ГАМК, поиску новых агонистов ГАМК, ингибиторов ГАМК-трансферазы и ингибиторов обратного захвата ГАМК [4, 17, 19, 24, 25, 32, 36, 38, 46, 54, 56-61]. Актуальность поиска такого рода новых противосудорожных соединений, обладающих подобными характеристиками, не вызывает сомнений. Однако на практике сложность создания нового антиконвульсанта, впрочем, как и любого другого нейротропного соединения, заключается не только в обеспечении комплиментарности лиганд-рецепторного взаимодействия, связанного в первую очередь со структурой фармакофора антиконвульсанта и «активными центрами» рецептора, но и в наличии способности у нового соединения проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Эпилептологам хорошо известно, что вплоть до 1990-х гг. в клиниках различных стран применялось ограниченное число (порядка 12-16) основных противосудорожных препаратов [14, 26, 41], по мере поступления в клиническую практику подразделенных на поколения: 1-е поколение – барбитураты, бензодиазепины, сукцинимиды, оксазолидиндионы и гидантоины (в последующие годы появились такие препараты как карбамазепин и производные вальпроевой кислоты); 2-е поколение: фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, тиагабин, вигабатрин и аналоги; 3-е поколение: эсликабазепина ацетат и лакозамид [44, 48, 53].

Что касается механизма действия препаратов большинства перечисленных групп, то они по большей части сводятся к трём основным нейрофизиологическим эффектам: облегчению ГАМК-зависимой (то есть ингибиторной) передачи, подавлению возбуждающей (глутаматной или аспартатной) передачи и неспецифической модификации ионных токов. В тоже время считается, что наиболее эффективный контроль судорожной готовности реализуется именно через первый (ГАМК-ергический) механизм.

Известно, что тормозной эффект как ГАМК, так и глицина (антагонистом для которого является стрихнин) связан с повышением мембранной проницаемости для ионов хлора, что имитирует образование тормозного постсинаптического потенциала [13, 16, 19, 24, 26]. В свою очередь было показано, что рецепторы ГАМК делятся на ГАМК_A подтип (антагонистами для которых являются пикротоксин и биксукуллин) и ГАМК_B подтип (антагонистом для которых является баклофен). По своей же биохимической природе ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, сопряжённый с хлорным каналом, состоит из нескольких субъединиц, содержащих участки для специфического связывания бензодиазепинов и барбитуратов [29, 30, 32, 36, 38, 41, 42].

Следует, однако, признать, что все описанные в литературе фармакологические, биохимические и электрофизиологические эффекты как естественных тормозных нейромедиаторов, так и антиконвульсантов являются лишь следствием первичного мембранного взаимодействия лиганд-рецептор [1, 10, 30, 32]. Считается, что для понимания такого взаимодействия наиболее адекватным является изучение молекулярной геометрии фармакофоров в структуре агонистов и антагонистов изучаемых рецепторов, основанное на конформационных квантово-механических расчетах (КМХ), касающихся в первую очередь определения расстояний между «активными» атомами в структуре фармакофора действующего вещества и зарядов на них, то есть, на атомах, способных образовывать водородные связи с «активными» химическими группами (центрами) в функциональном скелете самого рецептора [9, 11, 23, 30, 31, 39, 45, 50].

Целью исследования явилось изучение квантово-механических характеристик (КМХ) и молекулярной геометрии (МГ) ряда антиконвульсантов разной химической структуры. В задачи исследования, в частности, входило: 1) изучение КМХ и МГ производных барбитуровой кислоты и бензодиазепаина (антиконвульсантов, механизм действия которых непосредственно связан ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом), трех основных конформеров ГАМК (линейного, циклического, ковшеобразного), ГАМК-агониста с жесткой структурой изогувацина, естественных агонистов глициновых рецепторов глицина и β -аланина, а также антиконвульсантов 2-го поколения с ГАМК-ергической направленностью – вигабатрина и габапентина; 2) изучение механизмов взаимодействия разных конформеров ГАМК, глицина и β -аланина, а также ряда ГАМК-ергических соединений с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом с позиций новых представлений о его структуре и функции для объяснения защитного эффекта бензодиазепинов и барбитуратов при стрихниновых судорогах и антидотного эффекта дыхательного аналептика бемегида при отравлении барбитуратами; 3) объяснение возможного механизма противосудорожного действия других основных групп антиконвульсантов 1-го поколения на основе их взаимодействия с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом.

В связи с этим, были изучены молекулярная геометрия и квантово-механические характеристики основных групп 1-го поколения антиконвульсантов: производных барбитуровой кислоты – DBA-1 (5-этил-5-фенил-барбитуровая кислота), DBA-2 (5,5-диэтил-барбитуровая кислота), DBA-3 (5-этил-1-метил-5-фенил барбитуровая кислота), DBA-4 (5-этил-5-фенил-2-дезоксид-барбитуровая кислота); производных бензодиазепаина – DBZ-1 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), DBZ-2 (7-бром-5-[2-хлорфенил]-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), DBZ-3 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2,4-дион), DBZ-4 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин); производных гидантоина – DH-1 (5-этил-5-фенил-гидантоин), BH-2 (5-этил-5-фенил-1-метил-гидантоин), DH-3 (5,5-дифенил-гидантоин), BH-4 (5-этил-5-фенил-1-метил-гидантоин); производных сукцинимидов – DS-1 (2-этил-2-метил-сукцинимид), DS-2 (М,2-диметил-2-фенил-сукцинимид); производных оксазолидиндиона – DO-1 (3,5-диметил-оксазолидин-2,4-дион), DO-2 (3,5,5-триметил-оксазолидин-2,4-дион); карбамазепина – KMZP (5-карбомил-5Н-дибенз[1]азепин); трех основных конформеров ГАМК: ГАМК-1 (линейный конформер), ГАМК-2 (циклический конформер), ГАМК-3 (ковшеобразный конформер); агониста ГАМК рецептора с жесткой структурой изогувацина – IGZ (1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-карбоновая кислота); дыхательного аналептика бемегида – BMG (2,6-диоксо-4-метил-4-этилпиперидин), антагонистов рецепторов ГАМК пикротоксина (PCT) и бикукуллина (BCK); тормозного медиатора спинальных мотонейронов глицина (GLZ); агониста глициновых рецепторов β -аланина, а также антагониста глициновых рецепторов стрихнина (STRN).

Методика

Расчет параметров геометрического строения исследуемых молекул приведен в приближении молекулярной механики с использованием силового поля MM-2 [16]. Квантово-механические расчеты зарядов на атомах выполнены в рамках ССП МО ЛКАО АМ-1 [20].

В **таблицах 1-3** представлены расстояния между активными атомами в фармакофорах изученных соединений, то есть, между атомами, которые способны образовывать водородные связи с активными «центрами» (химическими группами) функционального скелета рецептора, теплота образования, процентное соотношение конформеров, а также заряды на этих атомах.

На основе анализа молекулярной геометрии и квантово-механических расчетов нами было показано, что введение в структуру фармакофора всех изученных антиконвульсантов неполярных химических групп (металльных, этильных, фенильных) практически не изменяло расстояний между активными атомами фармакофора, а также незначительно влияло на величину зарядов на этих

атомах. Исходя из этих фактов, в таблицах приведены параметры только одного представителя для каждой группы антиконвульсантов.

Таблица 1. Молекулярная геометрия и некоторые квантовые характеристики различных ГАМК-конформеров, глицина, β-аланина и изогувацина

Название соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)			Заряды на атомах (в атом. ед.)			Теплота образования (ккал/мол)	% соотношения конформеров
	N-O карб	N-O гидр	O карб-O гидр	N	O карб	O гидр		
ГАМК-1 (линия)	5,821	5,301	2,196	-0,514	-0,386	-0,262	-106,571	45,5
ГАМК-2 (ковш)	3,854	2,729	2,195	-0,507	-0,394	-0,277	-106,307	29,5
ГАМК-3 (цикл)	4,890	5,188	2,192	-0,510	-0,285	-0,385	-106,271	25,1
Глицин	3,462	2,830	2,192	-0,512	-0,388	-0,268	-102,816	99,6
Изогувацин	4,890	5,221	2,192	-0,202	-0,402	-0,304	-	-
β-аланин-1 (линия)	4,325	4,985	2,245	-0,511	-0,382	-0,266	-104,275	42,6
β-аланин-2 (ковш)	2,901	3,415	2,277	-0,504	-0,398	-0,281	-104,112	31,2
β-аланин-3 (цикл)	2,728	3,605	2,239	-0,509	-0,278	-0,376	-104,125	27,0

Таблица 2. Молекулярная геометрия и некоторые квантовые характеристики различных конформеров вигабатрина и габапентина

Название соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)			Заряды на атомах (в атом. ед.)			Теплота образования (ккал/мол)	% соотношения конформиров
	N-O карб	N-O гидр	O карб-O гидр	N	O карб	O гидр		
Вигабатрин-1	5,529	5,056	2,232	-0,336	-0,355	-0,329	-91,27	48,2
Вигабатрин-2	3,831	3,001	2,232	-0,354	-0,363	-0,322	-90,72	27,4
Вигабатрин-3	4,322	2,400	2,423	-0,326	-0,326	-0,408	-88,96	18,3
Вигабатрин-4	3,968	2,843	2,251	-0,349	-0,305	-0,324	-83,81	6,1
Габапентин-1	4,126	2,856	2,165	-0,352	-0,366	-0,321	-118,617	38,2
Габапентин-2	3,987	2,857	2,221	-0,349	-0,352	-0,334	-118,346	31,8
Габапентин-3	3,874	3,072	2,212	-0,350	-0,353	-0,325	-117,525	18,3
Габапентин-4	4,496	4,921	2,214	-0,343	-0,357	-0,321	-116,4	7,7

Для выявления закономерности молекулярной геометрии фармакофоров, а также структуры (локализации активных центров) функционального скелета рецепторного комплекса нами были построены абстрактные схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах изученных соединений (рис. 1-4), где сплошными линиями изображены расстояния между активными атомами рассматриваемого соединения (антиконвульсанта, конвульсанта, агониста, антагониста и т. д.), а прерывистыми линиями обозначены расстояния между активными атомами фармакофоров других типов соединений, которые имеют схожую молекулярную геометрию.

Таблица 3. Молекулярная геометрия и некоторые квантово-химические характеристики представителей основных групп барбитуратов, бензодиазепинов и бемегирида

Шифр соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)						Заряды на атомах (в атом. ед.)			
DBA-1	N1-Oc6 2.205 N1-Oc2 2.203	N3-Oc4 2.202 N3-Oc2 2.204	N1-c4 3.885 Oc2-Oc4 3.991	N3-Oc6 3.887 Oc2-c6 3.936	N1-N3 2.292	Oc6-Oc4 4.472	N1 -0.351 Oc2 -0.227	N3 -0.359	Oc6 -0.220	Oc4 -0.218
DBA-4	N1-Oc6 2.205	N3-Oc4 0.202	N1-Oc4 3.884	N3-Oc6 3.887	N1-N4 2.292	Oc6-Oc4 4.472	N1 -0.351	N3 -0.359	Oc6 -0.220	Oc4 -0.219
BMG	Oc2-N1 2.237	Oc6-N1 2.238	Oc2-Oc6 3.894	-	-	-	Oc2 -0.318	Oc6 -0.319	N1 -0.303	-
DBZ-1 DBZ-2	N1-Oc2 2.221	N5-Oc2 3.444	N1-N5 2.895	-	-	-	N1 -0.241	Oc4 -0.328	N5 -0.199	-
DBZ-3	N1-Oc2 2.247	N5-Oc4 2.239	N5-Oc2 4.126	N1-Oc4 4.131	N1-N5 2.754	Oc2-Oc5 4.363	N1 -0.310	N5 -0.261	Oc2 -0.344	Oc4 - 0.336
DBZ-4	-	-	N1-N2 2.888	-	-	-	N1 -0.379	-	N5 -0.223	-

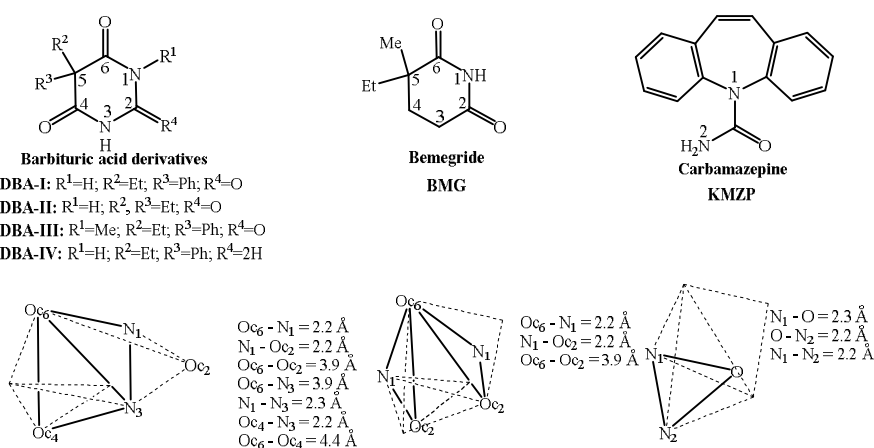


Рис. 1. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных барбитуровой кислоты (DBA I-IV), бемегирида (BMG) и карбамазепина (KMZP)

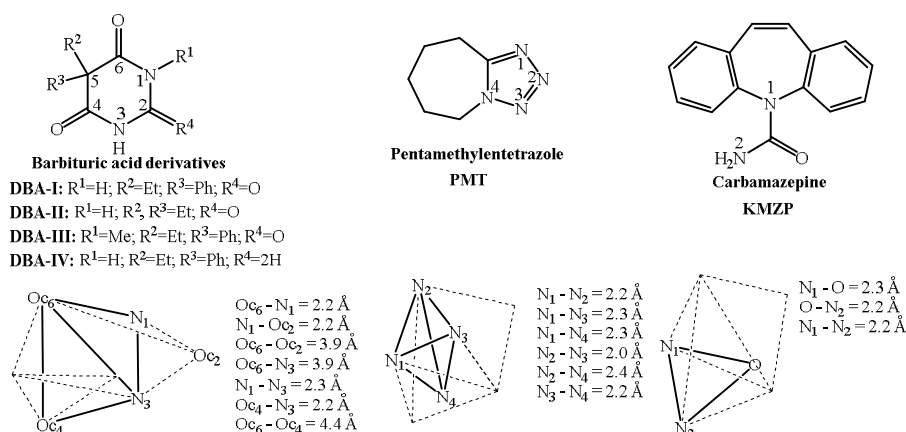


Рис. 2. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных барбитуровой кислоты (DBA I-IV), пентаметилтетразола (PMT) и карбамазепина (KMZP)

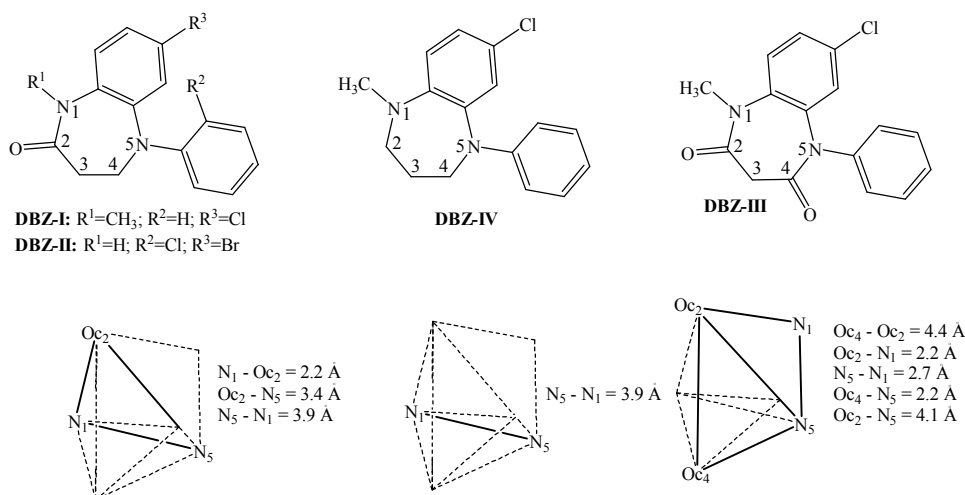


Рис. 3. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных бензодиазепина

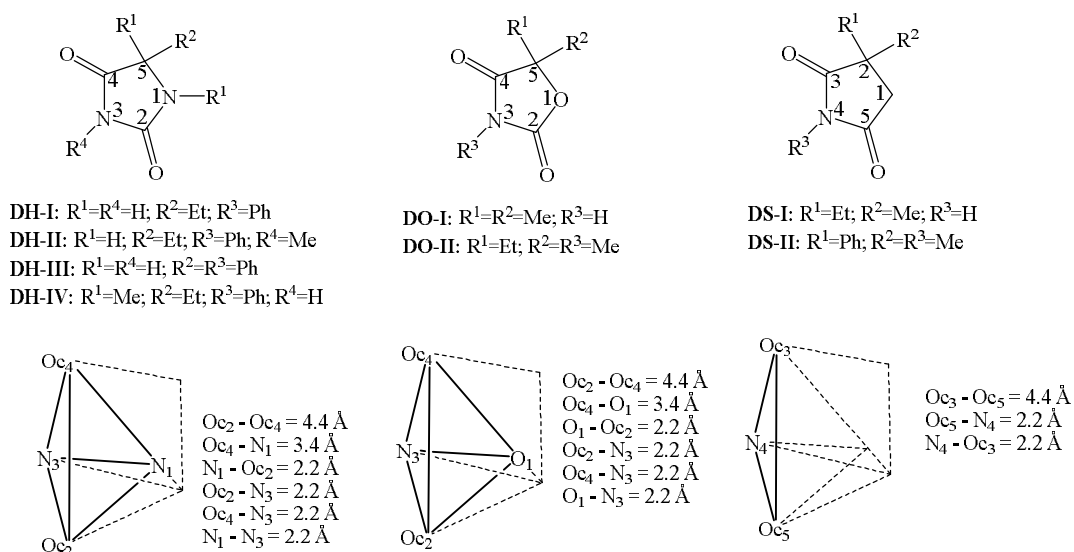


Рис. 4. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных гидантоинов (DH I-IV), оксазолидиндионов (DO I, II), сукцинимидов (DS I, II)

На рис. 5 и 6 изображена молекулярная геометрия основных конформеров ГАМК, глицина и β -аланина, на рис. 7 – стрихнина. На рис. 8 приведена молекулярная геометрия функционального скелета гипотетического (циклического) ГАМК-2 рецепторного комплекса, то есть, пространственного расположения активных групп в его функциональном скелете.

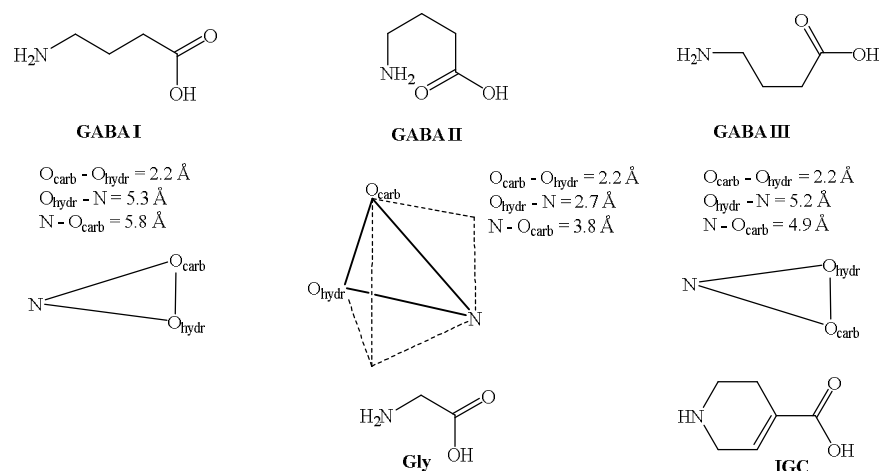


Рис. 5. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах трех конформеров ГАМК, глицина и агониста ГАМК с жесткой структурой изогуацина (IGC)

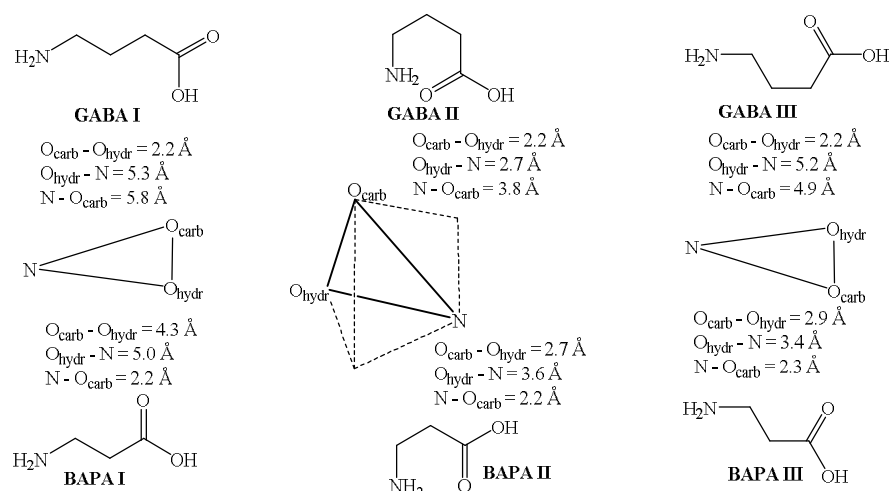


Рис. 6. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах трех конформеров ГАМК и β -аминопропионовой кислоты (ВАРА I-III)

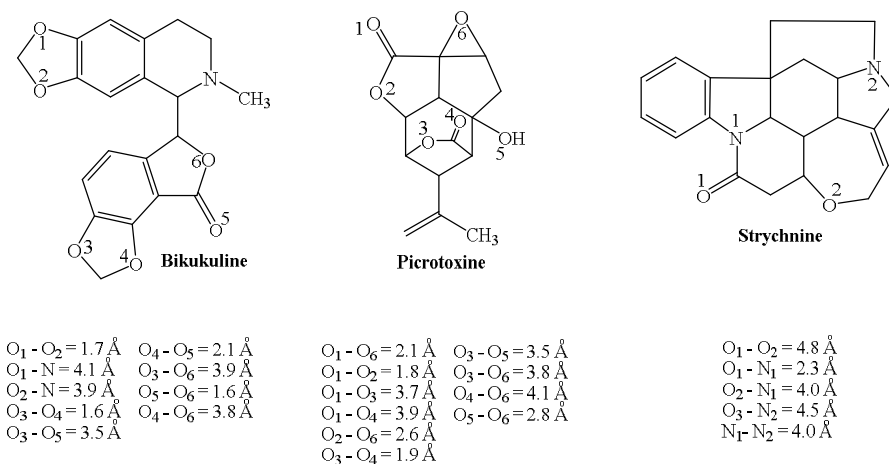


Рис. 7. Структурные формулы антагонистов ГАМК рецепторов бикукуллина, пикротоксина и антагониста глициновых рецепторов стрихнина.

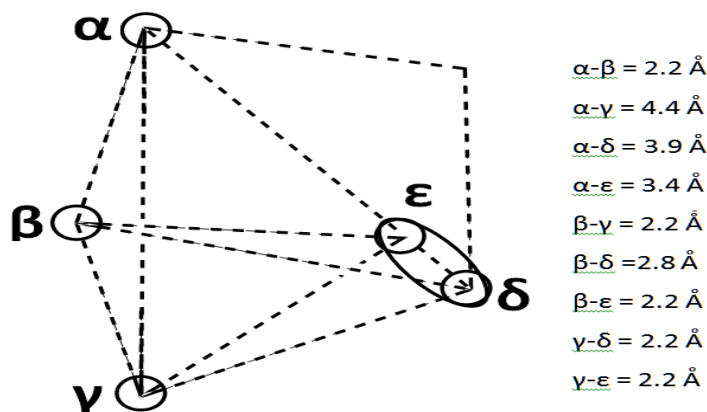


Рис. 8. Схема пространственного расположения активных центров в функциональном скелете единого гипотетического ГАМК-2-ергического комплекса

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ молекулярной геометрии производных барбитуровой кислоты (рис. 1) показал, что замена атома кислорода связанного с атомом углерода в положении 2 барбитурового кольца (в дальнейшем обозначен как Ос2) на два атома водорода (см. молекулярную геометрию DBA-4) не лишает это соединение противосудорожной активности. Точно так же, комбинация гидрофобных групп R1, R2 и R3 не влияет на молекулярную геометрию фармакофора этих соединений (в данном случае барбитурового кольца) и лишь в незначительной степени понижает отрицательный заряд на 1-ом атоме азота (рис. 1 и табл. 3).

Изучение молекулярной геометрии производных бензодиазепинов показало, что структура фармакофора DBZ-3 практически не отличается от таковой фармакофора DBA-4 (рис. 1 и 3), тогда как структуры фармакофоров других бензодиазепинов: DBZ-1, DBZ-2 и DBZ-4 в значительной степени отличаются (рис. 3). В тоже время известно [9], что поведенческие реакции животных, вызванные введением соединений DBZ-1, DBZ-2, DBZ-3 и DBZ-4, так же как и их степень сродства к бензодиазепиновым рецепторам, практически не отличаются. Из вышеизложенного видно, что если для проявления противосудорожной активности производными барбитуровой кислоты и DBZ-3 необходимо, чтобы в их фармакофорах присутствовали четыре отрицательно заряженных атома (рис. 1 и 3), то для проявления противосудорожных свойств DBZ-1 и DBZ-2 достаточно наличие трех, а для DBZ-4 – даже двух отрицательно заряженных атома, расположенных в пространстве на соответствующем расстоянии.

Этот факт еще раз свидетельствует в пользу того, что противосудорожное действие как барбитуратов, так и бензодиазепинов, по-видимому, реализуется через один и тот же локус ГАМК-ергического рецепторного комплекса. В тоже время, можно предположить, что выраженность сопутствующих поведенческих эффектов (седативного, транквилизирующего, снотворного и т. д.), характерных для того или иного антиконвульсанта, зависит, вероятнее всего, от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта и активными группами функционального скелета этого локуса ГАМК-ергического комплекса.

Таким образом, анализ пространственного расположения активных атомов в фармакофорах барбитуратов и бензодиазепинов, а также многочисленные литературные данные [1, 2, 10, 17, 18, 25] позволили нам предположить, что как барбитураты, так и бензодиазепины реализуют своих эффекты через один и тот же локус локус ГАМК-ергического рецепторного комплекса, и в соответствии с вышеизложенным позволило построить пространственную схему функционального скелета, единого для связывания барбитуратов и бензодиазепинов на ГАМК-ергическом комплексе (рис. 8). Расстояние между активными группами функционального скелета этого локуса ГАМК-ергического комплекса рассчитывалось как среднее арифметическое между соответствующими комплементарно расположенными атомами в фармакофорах изученных групп антиконвульсантов (рис. 1-4 и табл. 1 и 2).

Однако, предположение о существовании такого единого локуса ГАМК-ергического рецепторного комплекса подразумевает и существование соответствующего эндогенного агониста, которым (вероятнее всего) мог бы оказаться один из конформеров ГАМК. В тоже время из литературы

известно [19, 30], что именно ковшеобразный конформер ГАМК является агонистом для ГАМК-рецепторов, что в свою очередь доказывается схожестью его молекулярной геометрии и ГАМК-агониста с жёсткой структурой изогувацина (табл. 1, рис. 5).

В этой связи нами была изучена молекулярная геометрия и квантово-химические характеристики (рис. 5 и 6, табл. 1) трех основных конформеров ГАМК: ГАМК-1 (линейный конформер), ГАМК-2 (циклический конформер) и ГАМК-3 (ковшеобразный конформер). Было показано, что процентное соотношение (исходя из термодинамических расчётов) возможности существования в клетке конформеров ГАМК-2 и ГАМК-3 практически одинаково (см. табл. 1), тогда как конформера ГАМК-1 почти вдвое больше. Этот факт наводит на мысль, что, по-видимому, вышеописанные конформеры выполняют в нейронах различные функции: конформеры ГАМК-2 и ГАМК-3 выполняют медиаторные функции, тогда как конформер ГАМК-1 в большей мере принимает участие в нейрональном метаболизме. Это же отличие молекулярной геометрии конформеров ГАМК, по-видимому, не позволяет смешиваться метаболическому и медиаторным путям этой аминокислоты, что и дает возможность выполнять различным конформерам ГАМК разнообразные функции в нейронах.

В тоже время анализ молекулярной геометрии и квантово-механических характеристик всех трех конформеров ГАМК и наиболее вероятных конформеров габапентина и вигабатрина (см. табл. 2 и рис. 5), показал, что только циклический конформер ГАМК-2 (в силу своей комплиментарности фармакофору вышеупомянутого локуса) потенциально способен образовывать водородные связи с активными группами его функционального скелета (рис. 8). Именно через этот локус и реализуются противосудорожный и другие поведенческие эффекты барбитуратов, бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина (рис. 1, 3, 5, 8). В свою очередь, молекулярная геометрия других тормозных нейромедиаторов (агонистов глициновых рецепторов) глицина и β -аланина (табл. 1, рис. 5 и 6) продемонстрировала выраженную комплиментарность расположения активных атомов своего фармакофора и активных групп гипотетического ГАМК-2-ергического комплекса, для которого агонистом являлся именно циклический ГАМК-2-конформер. Это, в свою очередь, также хорошо объясняет феномен защитного эффекта бензодиазепинов при судорогах, вызванных антагонистом глициновых рецепторов стрихнином. Следует особо обратить внимание на тот факт, что величина заряда (а значит и сила водородных связей между атомами фармакофора активного соединения или медиатора и активными центрами рецептора) у бензодиазепинов и барбитуратов значительно превосходила таковую у тормозных аминокислот, что, по-видимому, объясняет превалирование у барбитуратов и бензодиазепинов (которые являются для клетки ксенобиотиками) противосудорожной активности, и отсутствие ноотропных эффектов, тогда как тормозные аминокислоты, являясь естественными «биотиками», помимо противосудорожных свойств обладают и достаточно выраженными ноотропными свойствами, поскольку значительно легче разрывают лиганд-рецепторное взаимодействие.

В тоже время, предположение о существовании такого единого ГАМК-2 рецептора, для которого агонистом является циклический конформер ГАМК, подразумевает и наличие соответствующего антагониста. В этой связи нами была изучена молекулярная геометрия и квантово-химические характеристики дыхательного аналептика бемегида (BMG) (рис. 1 и табл. 1), который ранее широко использовался в клинике в качестве антидота при отравлении барбитуратами. Следует также напомнить, что в больших дозах бемегид вызывает судороги, которые хорошо устраняются барбитуратами и бензодиазепинами (то есть, как видно, эти соединения являются конкурентными антагонистами).

Молекулярная геометрия фармакофора BMG и фармакофоров барбитуратов продемонстрировала их схожесть (рис. 1), однако, расстояние между активными атомами кислорода в фармакофорах вышеупомянутых антиконвульсантов равнялось 4,4 Å, тогда как в фармакофоре BMG только 3,9 Å, что, по-видимому, и приводит к экранированию одного из активных групп ГАМК-2 рецептора и появлению у BMG свойств конкурентного антагониста единого ГАМК-2-ергического рецепторного комплекса (рис. 1 и 8).

Таким образом, нами сформулирована гипотеза о том, что в ЦНС существуют два разных рецептора ГАМК: общеизвестный и хорошо описанный ГАМК-1-рецептор (ковш), для которого агонистом является ковшеобразный конформер ГАМК и изогувацин, а антагонистами – пикротоксин и бикукуллин, и ГАМК-2-рецептор (цикл), для которого агонистом является циклический конформер ГАМК (а также глицин и β -аланин), а антагонистом – бемегид (и, по-видимому, пентилентетразол – рис. 2).

В свою очередь исследование молекулярной геометрии производных гидантоина, оксазолидина и сукцинимиды (рис. 3) продемонстрировало чрезвычайную схожесть их фармакофоров между собой, а также комплиментарность расположения активных отрицательно заряженных N и O атомов как в собственных фармакофорах, так и в фармакофорах производных барбитуровой

кислоты и бензодиазепинов (рис. 1, 3, 4). Всё вышеизложенное подтверждает реальность предположения о том, что противосудорожное действие производных гидантоина, сукцинимиды и оксазолидона, так же как и производных бензодиазепинов и барбитуровой кислоты, может реализоваться через один и тот же рецепторный комплекс, для включения которого достаточно образование только двух водородных связей между активными атомами в их фармакофорах (рис. 3) и активными группами функционального скелета единого ГАМК-ергического рецепторного комплекса (рис. 8).

Эта же концепция подтверждается и молекулярной геометрией фармакофора карбамазепина (рис. 1), что в свою очередь заставляет предположить реализацию противосудорожного эффекта КМЗР через единый ГАМК-ергический комплекс (рис. 8).

В тоже время предположение о том, что не только ковшеобразный конформер ГАМК (то есть ГАМК-3), но и циклический конформер (то есть ГАМК-2) может выполнять медиаторную функцию, заставило нас проанализировать и молекулярную геометрию классических антагонистов ГАМК_A и ГАМК_B рецепторов – бикукуллина (конкурентного антагониста) и пикротоксина (неконкурентного антагониста), а также антагониста глициновых рецепторов стрихнина (рис. 7).

Анализ молекулярной геометрии ВСК показал, что в фармакофоре этого соединения нет двух активных атомов, расположенных на таком расстоянии друг от друга, что позволило бы им образовать водородные связи с активными группами ГАМК-2-рецептора, то есть, с $[\alpha-\gamma]$ - и $[\delta-\epsilon]$ -центрами (рис. 7 и 8) и, следовательно, активировать его. Более того, расстояния между первым, вторым атомами кислорода и атомом азота в фармакофоре этого конвульсанта равняются в среднем 4,1 Å и 3,9 Å соответственно (рис. 7), а расстояния между 3-м и 5-м, 3-м и 6-м атомами кислорода равняются 3,5 Å и 3,9 Å соответственно, что позволяет двухатомной комбинации из этих активных атомов экранировать α и $[\delta-\epsilon]$ активные центры точно так же, как и бемегриду и пентилентетразолу (рис. 1 и 2).

Молекулярная геометрия РСТ позволила предположить, что комбинация 4-го и 6-го (расстояние 4,1 Å), 3-го и 6-го (расстояние 3,8 Å), 3-го и 5-го (расстояние 3,5 Å) активных атомов кислорода в фармакофоре РСТ позволяет экранировать им α и $[\delta-\epsilon]$ активные центры в ГАМК-2-рецепторе (см. табл. 3, схему 6), тогда как комбинация 1-го и 2-го (расстояние 1,8 Å), 3-го и 4-го (расстояние 1,8 Å), 1-го и 6-го (расстояние 2,1 Å) атомов кислорода позволяет им вероятнее всего экранировать α и β или β и γ активные центры ГАМК-2-рецептора, что в свою очередь приводит к появлению у этого соединения ГАМК-блокирующих свойств.

Анализ молекулярной геометрии стрихнина продемонстрировал, что в его фармакофоре комбинации 1-го и 2-го атомов азота (расстояние 4,0 Å), а также 1-го атома азота и 2-го атома кислорода (расстояние 4,0 Å), так же, как и в фармакофоре бикукуллина, позволяют экранировать α и $[\delta-\epsilon]$ активные центры единого ГАМК-рецептора, что свидетельствует в пользу того, что, по-видимому, STR, так же, как и ВСК и РСТ, является блокатором ГАМК-2-рецепторов (рис. 5 и 6), и что в свою очередь хорошо объясняет защитный эффект барбитуратов и бензодиазепинов от стрихниновых судорог.

Неврологам хорошо известно, что эпилепсия занимает 3-е место среди заболеваний головного мозга [5, 15, 26, 48]. Статистика свидетельствует, что распространённость эпилепсии среди населения высокоразвитых стран в среднем составляет около 1% [26, 48]. При этом стандартная терапия только у 80% пациентов предотвращает развитие эпилептических приступов, тогда оставшихся 20% страдают от так называемых неконтролируемых приступов [15, 26]. В настоящее время хорошо известно, что основные группы антиконвульсантов (в частности, барбитураты и бензодиазепины), будучи «ксенобиотиками» (т.е. чужеродными для организма соединениями), при их длительном применении могут приводить к снижению интеллекта и качества жизни больного в целом [5, 48]. С позиции нейрофизиологии это обусловлено повышением порога возбудимости нейрональных мембран, что в свою очередь ведёт к снижению скорости проведения межнейронального импульса, а следовательно, ослаблению когнитивных процессов и праксиса. В этой связи разработка и внедрение в неврологическую практику новых антиконвульсантов, не обладающих недостатками уже существующих групп препаратов по-прежнему является актуальной задачей современной нейрофармакологии.

На сегодняшний день разработка новых антиконвульсантов, как правило, ведётся в двух направлениях: 1) выявление противосудорожной активности у новых перспективных соединений на судорожных моделях (в первую очередь, модель переносимости максимального электрического шока, которая наиболее приближена к проявлению парциальных судорог у человека, и пентилентетразоловая модель, в большей степени соответствующая генерализованным приступам) и 2) установление связи структура-активность (или, что то же самое, установление взаимосвязи молекулярной геометрии и фармакологической активности) с помощью специальных

компьютерных программ типа «QSAR» (quantum-chemical structure-activity relations), что можно рассматривать как более рациональное направление. Известно, что такого рода программы, учитывающие квантово-химические характеристики и пространственную структуру молекул биологически активных соединений, позволяют вести целенаправленный поиск веществ с заранее прогнозируемой фармакологической активностью, что в свою очередь значительно облегчает скрининг и значительно снижает материальные затраты на исследование [6, 18, 20, 22, 30, 34, 39]. С другой стороны, следует отметить, что идеальных программ для такого рода поиска пока не существует, так как в основу той или иной программы закладываются свои подходы и алгоритмы к установлению связи структура-активность, ограничивающие свободу выбора некоторых параметров для исследователя. Тем не менее, на сегодняшний день классическими считаются программы, учитывающие именно квантово-механические характеристики (КМХ) и молекулярную геометрию (МГ) соединений и их влияние на биологическую активность [8, 9, 18, 23, 30, 35, 47, 65].

Выводы

1. Молекула ГАМК, существуя в нейронах во всех трех конформационных состояниях, то есть, линейной (ГАМК-1 конформер), циклической (ГАМК-2 конформер) и ковшеобразной (ГАМК-3 конформер), дает возможность выполнять этим конформерам различные функции: линейный конформер, по-видимому, участвует в метаболизме нейронов, а циклический и ковшеобразный конформеры играют роль эндогенных медиаторов.
2. Теоретический конформационный анализ показывает, что в нейронах ЦНС, по-видимому, существуют два вида рецепторов ГАМК: ГАМК-2-рецепторы, агонистом для которых является циклический конформер ГАМК, глицин и β -аланин, а антагонистами – бемеград, пентилентетразол и стрихнин; и ГАМК-3-рецепторы, агонистом для которых является ковшеобразный конформер ГАМК, а антагонистами – пикротоксин и бикукулин.
3. Противосудорожный и другие поведенческие эффекты производных барбитуровой кислоты, бензазефина, бензодиазефина, гидантоина, сукцинимида и оксазолидиндиона, по-видимому, реализуются через ГАМК-2-рецепторы, для включения которых задействуются следующие активные центры его функционального скелета: α , γ и $[\delta-\epsilon]$ для барбитуратов; β , $[\delta-\epsilon]$ и γ для карбамазефина; β и $[\delta-\epsilon]$ для производных бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина; α , β , γ и $[\delta-\epsilon]$ для производных гидантоина и оксазолидиндиона; α , β , γ для производных сукцинимида.
4. Выраженность того или иного поведенческого эффекта, характерного для различного рода антиконвульсантов и тормозных аминокислот, вероятно, зависит от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта или тормозной аминокислоты и активными центрами функционального скелета ГАМК-2-рецепторного комплекса, что, в частности, определяет отсутствие ноотропных свойств у антиконвульсантов и их наличие у тормозных аминокислот.
5. Представляется перспективным синтез соединений, фармакофор которых по своей молекулярной геометрии и квантовомеханическим характеристикам имел бы схожесть с циклическим конформером ГАМК, β -аланином и глицином.

Литература

1. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. – М.: Высшая школа, 1986. – 109 с.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – М.: Бином, 2000. – 667 с.
3. Вислобоков, А.И., Игнатов, Ю.Д., Галенко-Ярошевский, П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. – СПб; Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. – 528 с.
4. Воронина Т.А. Фармакология современных противосудорожных средств// Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Ред. А.М. Вейн, С.Н. Мосолов. – СПб.: Мед. инф. Агентство, 1994. – С. 3-30.
5. Гусев, Е.И., Коновалов, А.Н. и др. Неврология: нац. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 961 с.
6. Игнатов С.К. Квантово-химическое моделирование молекулярной структуры, физико-химических свойств и реакционной способности. – Нижний Новгород: ННГУ, 2010. – Ч.2. – 76 с.
7. Игнатов С.К. Квантово-химическое моделирование молекулярной структуры, физико-химических свойств и реакционной способности. Обзор современных методов электронной структуры и теории функционала плотности. – Нижний Новгород: ННГУ, 2007. – Ч. 1. – 84 с.

8. Кларк Т. Компьютерная химия. Практическое руководство по расчетам структуры и энергии молекулы. – М.: Мир, 1990. – 385 с.
9. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Усп. физ. наук. – 2002. – Т. 172, № 3. – С. 336–348.
10. Конев С.В., Аксентев С.Л. Откровения двухмерного мира. – Минск: Наука, 1981. – 173 с.
11. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов. – М.: Мир, 1975. – 256 с.
12. Ландау М.А. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. – М.: Наука, 1981. – 262 с.
13. Легг Н.Дж. Нейротрансмитторные системы. – М.: Медицина, 1982. – 224 с.
14. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986. – Т.1. – 624 с.; Т.2. – 575 с. Мументалер, М., Меттле, Х. Неврология. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 917 с.
15. Поздеев В.К. Медиаторные процессы и эпилепсия. – Л.: Наука, 1983. – 112 с.
16. Прозоровский В.Б. Тормозные аминокислоты // Химия и жизнь. – 2006. – № 7. – С.29-30.
17. Розенблит А.Б. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. – Рига: Знание, 1983. – 351 с.
18. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 396 с.
19. Стьюпер Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. – М.: Мир, 1982. – 240 с.
20. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: МЗ РФ, 2005. – С. 277-293.
21. Хенч К. Об использовании количественных соотношений структура-активность при конструировании лекарств // Хим.-фарм. журн. – 1980. – №10. – С.15-30.
22. Хурсан С.Л. Лекции по квантовой механике и квантовой химии [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.qchem.ru/lectures/>. – Дата доступа: 23.03.2010.
23. Шилов Г.Н., Балаклеевский А.И., Бубель О.Н., Гоголинский В.И. Новый подход к классификации ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов на основе анализа молекулярной геометрии и квантово-химических характеристик основных групп антиконвульсантов // Здравоохранение (Минск). – 1997. – №5. – С. 23-28.
24. Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Пушкарчук А.Л. Перспективы обоснования назначения глицина в комплексной противосудорожной терапии на основе некоторых новых представлений о структуре ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов // Человек и лекарство. Тезисы докладов XI-й Российский национальный конгресс. – М., 2004. – С. 45-46.
25. Эди М.Ж., Тайлер Дж.Х. Противосудорожная терапия. – М.: Медицина, 1983. – 380 с.
26. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2003. – 509 с.
27. Bawden D. Computerised chemical structure -handling techniques in structure-activity studies and molecular properties prediction // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 1983. – N1. – P. 14-22.
28. Braestrup C., Nielsen M. Benzodiazepine receptors // Arzneimittel Forschung. – 1980. – N30. – S. 552-557.
29. Brugen A. Conformational changes and drug action // Federation Proceedings. – 1981. – N40. – P. 2723-2728.
30. Burkert U., Allinger N.L. Molecular mechanics. – 1980. – 260 p.
31. Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. The biochemical basis of neuropharmacology, 6th ed. – Oxford Univ. Press, 1991. – 416 p.
32. Dam M., Gram L. Comprehensive Epileptology. – New-York: Raven Press, 1991. – 520 p.
33. Darvas F., Darvas L. A coman mathematical description of QSAR methods // Quantitative structure-activity analysis / Ed. by R. Franke, P. Oehme. – Berlin: Akademie Verlag, 1978. – P. 337-342.
34. Dean P.M. Computer modeling of drug receptor // Trends in Pharmacological Sciences. – 1983. – N3. – P. 122-125.
35. Feudis F.V. Recent studies on the pharmacology GABA: therapeutic perspectives // Trends in Pharmacological Sciences. – 1981. – N2. – P. 6-9.
36. Dewar M.J.S., Zoebich E.G., Healy E.F. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model // Journal of American Chemical Society. – 1985. – V.107. – P. 3902.
37. Enna S.J. GABA receptors // Trends in Pharmacological Sciences. – 1981. – N2. – P. 62-64.
38. Foresman J.B. Exploring chemistry with electronic structure methods: A guide to using Gaussian 1993. – Gaussian, Inc., 1995-1996. – P. 1-179.
39. Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual density functional theory // Chemical Review. – 2003. – N103. – 1793-1873.
40. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. – New York: McGraw-Hill, 2001. – 1905 p.
41. Haefely W. Benzodiazepine interaction with GABA receptors. – Neuroscience Letters. – 1984. – N47. – P. 201-206.
42. Johanssen L.C., Patsolos P.N. Drug interaction involving the new second- and third-generation antiepileptic

- drugs // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2010. – V.10, N1. – P. 119-140.
43. Johnson R.T., Griffin J.W., McArthur J.C. Current therapy in neurologic disease. – NY: Mosby Inc., 2002. – P. 27-58.
44. Koch W., Holthausen M.C. A chemists guide to density functional theory. 2nd ed. – NY: Wiley-VCH, 2001. – 502 p.
45. Macdonald R.L., Kelly K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action // Epilepsia. – 1993. – V. 34, Suppl.5. – S. 1-8.
46. Matsunaga N., Koseki S. Modeling of spin-forbidden reactions // Review of Computer Chemistry. V.20 / Ed by K.B. Lipkowitz. – NY: Wiley VCH, 2004. – P. 101-152.
47. Merritt's Neurology. 10th ed. – NY: Lippincott W@Wilkins, 2001. – 530 p.
48. McNamara J.O. Development of new pharmacological agents for epilepsy: lessons from the kindling model // Epilepsia. – 1989. – V.30, Suppl.1. – S. 13-18.
49. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy // Journal of Neuroscience. – 1994. – V.14. – P. 3413-3425.
50. McNamara J.O, Bonhaus D.W., Shin S. The kindling model. Epilepsy // Concepts and models in epilepsy research / Ed by P. Schwartzkroin. – London; NY: Cambridge Univ Press, 1993. – P. 27-47.
51. Parr R.G., Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. – NY: Oxford University Press, 1989. – 336 p.
52. Porter R.J. New antiepileptic agents: Strategices for drug development // Lancet. – 1990. – P. 336-423.
53. Richards J.G., Mochler H. Benzodiazepine receptors // Neuropharmacology. – 1984. – V.23. P. 233-240.
54. Schafer D.E. Measurement of receptor-ligand binding theory and practice // Lecture Notes in Biomathematics. – 1983. – V.48. – P. 445-507.
55. Shilov G.N, Balakleevsky A.I., Bubel O.N. New concept of understanding the mechanism of action of main groups of anticonvulsant and some convulsive agents on the basis of their molecular and quantum-chemical structure // 3rd European Congress of Epileptology, Poland // Epilepsia. – 1998. – V.39, Suppl.2. – S. 99.
56. Shilov G.N. Interaction GABA and glycine receptors in CNS's anticonvulsive control // 12th Congress of Federal Neurology Society. – Spain, 2008. – P. 65.
57. Shilov G.N. GABA and glycine receptors interaction as a main mechanism of seizure control in CNS. EFNS // European Journal of Neurology. – 2008. – V.15, Suppl.3. – P. 220.
58. Shilov G.N. Some new conception of the GABA-benzodiazepine receptors structure and perspective of seizure therapy with antiepileptic drugs with glycine pharmacophore // 9th European Congress of Epileptology. – Rhodes, 2010. – P. 75.
59. Shilov G.N. Relationship of the molecular geometry and quantum-chemical characteristics some aminoacids with their inhibitor possibility in CNS // 29th International Epilepsy Congress. – Rome, 2011. – P. 75-76.
60. Shilov G.N. View at the cyclic GABA's conformer and Glycine, as at natural endogen agonist GABA-benzodiazepine's receptor complex // 30th International Epilepsy Congress. – Toronto, 2013. – P. 68.
61. Shilov G.N. Cyclic GABA conformer and Glycine as natural endogen agonists of GABA-benzodiazepine-receptor complex // 31st International Epilepsy Congress. Istanbul. – Turkey, 2015. – P. 223.
62. Schou J.S. Drug interactions pharmacodynamically active receptor sites // Pharmacology and Therapeutics. – 1982. –V.17. – P. 199-210.
63. Somjen G.G. Ions in the brain: Normal function, seizures, and stroke. – London; NY: Oxford university press, 2004. – 470 p.
64. Von Barth U. Basic density-functional theory – an overview // Physica Scripta. – 2004. –V.109. – P. 9-39.

Информация об авторах

Шилов Георгий Нолианович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: george_shilau@mail.ru

Бубель Олег Николаевич – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии Белорусского государственного университета. E-mail: george_shilau@mail.ru

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru