

## Гліциновий рецептор: молекулярна організація і патології

Г.В. Малєєва<sup>1,2</sup>, П.Д. Брежестовський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут динаміки мозку, Університет Екс-Марсель, Марсель, Франція; <sup>2</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: galina\_maleeva@ukr.net; piotr.brejestovski@univ-amu.fr

*Гліциновий рецептор є аніонселективним каналом, що забезпечує швидку синаптичну передачу в центральній нервовій системі хребетних. Разом із ацетилхоліновим нікотинним, серотоніновим (5-HT<sub>3</sub>R) та рецептором гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК<sub>A</sub>) він належить до родини цис-петельних пентамерних іонотропних рецепторів. В огляді відображено загальну картину, сформовану багаторічними дослідженнями, присвяченими гліциновому рецептору. Показано структуру й особливості субдинічної організації рецептора, розглянуто можливі причини гіперплексії – нейрологічного захворювання, пов'язаного з дисфункцією гліцинових рецепторів.*

*Ключові слова: синаптична передача; цис-петельні рецептори; аніонселективні канали; гіперплексія.*

### ВСТУП

Гліцин – найпростіша амінокислота біологічних організмів. Окрім основної ролі – будівельної «цеглини» білкових макромолекул, гліцин виконує ще одну надзвичайно важливу функцію – є нейротрансмітером у синапсах нервової системи. Завдяки дослідженням, проведеним у 60–70-х роках минулого століття було доведено, що в нервовій системі хребетних швидка гальмівна передача забезпечується двома основними системами: ГАМК- та гліцинергічною. У першій нейротрансмітером виступає гамма-аміномасляна кислота, у другій – гліцин. Іонотропні ГАМК<sub>A</sub>-рецептори знаходяться переважно в синапсах головного мозку, в той час як гліцинові – в спинному мозку і стовбурі мозку. В деяких ділянках нервової системи ці рецептори колокалізовані [1, 2]. Більше того, ГАМК і гліцин можуть входити до складу однієї синаптичної везикули [2] і одночасно виділятися із пресинаптичного закінчення [3].

Фізіологічні функції гліцинергічної системи дуже різноманітні: від контролю мотор-

ної діяльності і генерації ритму до обробки сенсорної інформації. Основною функцією є передача гальмівних імпульсів у спинному мозку, що забезпечує швидку регуляцію моторної діяльності [4]. Функціонування гліцинових рецепторів залежить від місця їх локалізації в нервовій системі, субдинічного складу, регуляції вторинними посередниками (протеїнкінази, фосфатази, іони кальцію), а також від концентрації іонів хлору у внутрішньоклітинному та позаклітинному середовищах [5, 6].

В огляді представлені дані, що висвітлюють структуру гліцинових рецепторів, їх архітектуру і субдинічний склад, а також патологічні наслідки, зумовлені порушеннями молекулярної організації цих рецепторів.

### Структура гліцинового рецептора

Гліциновий рецептор входить до складу родини цис-петельних лігандкерованих іонотропних каналів, до якої також відносяться нікотинний ацетилхоліновий (nAChR), серотоніновий (5-HT<sub>3</sub>) і ГАМК<sub>A</sub>-рецептори [7]. Дані досліджень останніх років свідчать,

що вони широко розповсюджені серед біологічних організмів – від одноклітинних, моллюсків, комах і до ссавців [8, 9]. Ліганд-керовані іонні канали являють собою гомо- і гетеромерні ансамблі з 5 білкових субодиниць, що формують центральну пору каналу [10–12]. Всі вони мають спільні риси будови: довгий зовнішньоклітинний N-термінальний домен, що складається з понад 200 амінокислот, чотири трансмембранні домени (TM1–TM4), з'єднані петлями різної довжини (цитоплазматична петля, що з'єднує TM3- і TM4-домени нараховує майже 100 амінокислотних залишків), і коротку позаклітинну C-терміналь. N-термінальний домен кожної субодиниці має консервативну ділянку з 13 амінокислот, обмежених цистеїнами, що знаходиться між лігандзв'язувальним і трансмембранними домонами білкової субодиниці. З'єднуючись ковалентно, цистеїни формують цис-петлю, що й дало назву відповідній родині. Характерною особливістю гліцинового рецептора є наявність двох цис-петель у зовнішньоклітинному домені.

Розуміння молекулярної структури цис-петельних каналів значно розширилося завдяки важливим даним, що були отримані за останні роки. По-перше, відкриття ацетилхолінзв'язувального білка (АХЗБ) прісноводного моллюска *Lymnaea satagnalis* і отримання його кристалічної структури з роздільною здатністю  $2,7 \cdot 10^{-10}$  м [16]. Хоч цей білок і не асоційований з іонним каналом, він являє собою пентамер, схожий за своєю будовою із зовнішньоклітинним макромолекулярним лігандзв'язувальним кластером, що утворений N-кінцями nAChR і гліцинового рецепторів. Це дало змогу використати структуру АХЗБ для гомологічного моделювання рецепторних центрів всієї родини цис-петельних каналів. По-друге, встановлення структури ацетилхолінового каналу *Torpedo* з роздільною здатністю  $4 \cdot 10^{-10}$  м [12] допомогло уточнити топологію цис-петельних каналів і встановити локалізацію значної кількості їх структурних компонентів.

По-третє, визначення з високим розділенням ( $1,94 \cdot 10^{-10}$  м), кристалічної структури зовнішньоклітинного домену  $\alpha 1$ -субодиниці nAChR миші, зв'язаного з  $\alpha$ -бунгаротоксином [17], відкрило деталі молекулярної організації цієї ділянки АХР. І, по-четверте, отримання кристалічної структури двох прокаріотних каналів, що є гомологічними із цис-петельними рецепторами. Канал ELIC (від англ. pentameric ligand-gated ion channel), з бактерії *Erwinia chrysanthemi*, було кристалізовано в закритому стані, що дало змогу з'ясувати його структуру при розділенні  $3,3 \cdot 10^{-10}$  м [18]. Кристалічна структура каналу GLIC, виділеного з бактерії *Gleobacter violaceus*, була визначена у відкритому стані з розділенням  $2,9 \cdot 10^{-10}$  м [19]. Припущення щодо молекулярних особливостей конформаційних змін, котрі призводять до відкривання іонних пор, базуються на порівнянні цих двох каналів. Зупинимось дещо докладніше на їх архітектурно-функціональній організації.

Кінець N-термінального домену кожної субодиниці являє собою  $\alpha$ -спіраль, за якою йде серія з 10  $\beta$ -складчастих структур ( $\beta$ -листів). Вони формують дві гідрофобні зони, що утворюють сайт зв'язування агоніста. Консервативна цис-петля, яка входить до складу цього домену, а також петля, що зв'язує  $\beta$ -листі 2 і 3, вигинаються в бік трансмембранних доменів і, ймовірно, відповідають за передачу інформації від лігандзв'язувального сайту до каналактивуючих воріт, що містяться в порі [16, 20, 21]. У формуванні лігандзв'язувального сайту беруть участь центральні ділянки N-термінальних доменів двох сусідніх субодиниць, а саме А-С «головної» (або «+») субодиниці і D-F петлі «комплементарної» (або «-») субодиниці [22]. Ці петлі є лінкерними ділянками, що поєднують  $\beta$ -складчасті структури між собою. В момент зв'язування агоніста з рецептором аміногрупа ліганду взаємодіє із залишком фенілаланіну 159 В-петлі (триптофан 149 у випадку nAChR) за

механізмом катіон-π взаємодії [23]. Це призводить до фіксування агоніста в місці його зв'язування, переміщення цис-петлі і петлі, що з'єднує β-складчасті структури 1 і 2 в напрямку трансмембранних доменів і до їх взаємодії з TM2-TM3 лінкером [16, 24]. Таке переміщення здатне викликати конформаційні зміни інших доменів рецептора, зокрема TM2, котрий формує іонну пору.

Чотири трансмембранні домени субодиноць гліцинового рецептора представлені α-спіралями, що пронизують біліпідну мембрану. П'ять субодиноць, з яких складається рецептор, зорієнтовані таким чином, що їх TM2-домени утворюють іонселективну пору, а TM1-, TM3- і TM4-домени її оточують і взаємодіють з ліпідами цитоплазматичної мембрани [24]. У центрі кожного TM2-домени α-спіраль перегинається, таким чином різні ділянки каналу мають різну ширину. В зоні перегину розміщені два гідрофобні кільця, утворені 9'-лейцинами і 13'-валінами, котрі, ймовірно, формують головні каналні ворота [24]. Згідно з моделлю Унвіна, відкриття іонного каналу запускається поворотом TM2- доменів та подальшою дестабілізацією гідрофобних взаємодій в каналних воротах. Ця модель базується на аналізі зображень нАХ-рецептора електричного органа морського ската *Torpedo*, отриманих з допомогою електронного мікроскопа, з розділенням  $4 \cdot 10^{-10}$  м [11, 12]. Спираючись на результати аналізу кристалічної структури прокаріотних іонних каналів (аналогічних цис-петельним каналам еукаріот) GLIC [17] і ELIC [18, 25] було запропоновано іншу модель, згідно з якою під час активації рецептора, TM2 – TM3-петля зміщується назовні і тягне за собою TM2-домени. Це призводить до узгодженого переміщення доменів TM2 і TM3 і супроводжується зміною їх нахилу та збільшенням діаметра пори з  $2 \cdot 10^{-10}$  до  $12 \cdot 10^{-10}$  м [20]. При цьому залишки кисню нижнього кільця глутаматів TM2-домени з'являються всередині каналу, динамічно формуючи його катіонну вибірковість. Однак

ця модель заснована на порівнянні структури різних каналів: ELIC – в закритому, GLIC – у відкритому станах і потребує подальшого уточнення. Більш детально архітектура і молекулярні моделі відкриття цис-петельних каналів представлені в оглядах [21, 22, 26].

### Субодиноць гліцинового рецептора

Білок гліцинового рецептора уперше було біохімічно очищено зі спинного мозку щура, з використанням афінної хроматографії та високовибіркового антагоніста гліцинового рецептора – стрихніну [27]. Було виявлено три білки з молекулярною масою 49, 58 та 93 кДа, з яких перші два було ідентифіковано як α1 та β-субодиноць, гомологічні відповідним субодиноцям інших представників родини цис-петельних рецепторів. В подальших експериментах продемонстровано, що білок, молекулярна маса якого становить 93 кДа, специфічно зв'язується з β-субодиноцею і тубуліном, відіграючи, таким чином, головну роль у кластеризації гліцинових рецепторів [28]. Він отримав назву геферин.

З мозку ссавців виділено і клоновано чотири підтипи α-субодиноць гліцинового рецептора (α1, α2, α3, α4), котрі на 90 % гомологічні між собою [29], і β-субодиноць, що має 47 % гомології із α1 [30]. Аналогічний набір субодиноць характерний для нервової системи риби зебри *Danio rerio* [31–33]. Субодиноць гліцинового рецептора було виявлено в усіх відділах її центральної нервової системи (ЦНС), і їх розподілення загалом схоже з тим, що було отримане на ссавцях [34].

α1-, α2-, α3-Субодиноць, на відміну від β-субодиноць, можуть формувати функціональні як гомомерні, так і гетеромерні (в комбінації з β-субодиноцею) рецептори [35, 36]. Важливою властивістю β-субодиноць є наявність у цитоплазматичному домені ділянки зв'язування з геферином – адапторним білком, головне завдання якого – забезпечення постсинаптичної кластеризації гліцинових рецепторів [37–39].

Властивості гомомерних і гетеромерних рецепторів дещо відрізняються. Встановлено, що провідність гомомерних рецепторів приблизно в 2 рази більше (80–100 пС), ніж гетеромерних (40–50 пС) [35]. Гомомерні рецептори високочутливі до блокувальної дії пікротоксину (ефективна доза 10 мкмоль/л), а чутливість гетеромерних  $\alpha/\beta$ -рецепторів до цього блокатора в 100–500 разів менша [40, 41]. Це зумовлено відмінностями в амінокислотному складі доменів, що формують іонопровідний канал [42, 43].

За допомогою методу *in situ* гібридизації було показано, що для кожної субодиниці характерне специфічне місце локалізації в спинному мозку, стовбурі мозку і певних зонах головного мозку [44]. У ЦНС дорослих ссавців переважає  $\alpha 1$ -субодиниця. Рівень її експресії достатньо високий у ядрах стовбура мозку, спинному мозку, таламусі і гіпоталамусі. Переважна синаптична локалізація  $\alpha 1$  свідчить про формування гетеромерних  $\alpha/\beta$ -рецепторів, оскільки саме  $\beta$ -субодиниця відповідає за синаптичне «заякорення» гліцинових рецепторів [37, 45, 46].

У період ембріонального розвитку  $\alpha 2$  – найбільш поширена субодиниця гліцинового рецептора в ЦНС [44, 47]. Висока чутливість більшості ембріональних  $\alpha 2$ -гліцинових рецепторів до пікротоксину [48, 49] і висока провідність [50] свідчать про їх переважну гомомерність. Однак через три тижні після народження рівень експресії  $\alpha 2$ -субодиниці різко знижується, а її локалізація набуває синаптичного характеру. В дорослому організмі більшість гліцинових рецепторів сформовані  $\alpha 1$ -субодиницями,  $\alpha 2$  була виявлена лише в сітківці [51], ядрі нюхового аналізатора та деяких зонах головного мозку [44]. Варто відмітити, що цей рецептор не є критично необхідним для нормального функціонування ЦНС, оскільки нокаут гена  $\alpha 2$ -субодиниці гліцинового рецептора не змінює поведінкових реакцій фенотипу [52].

Для  $\alpha 3$ - і  $\alpha 1$ -субодиниць характерна

подібна динаміка рівнів експресії, проте за кількісним показником  $\alpha 1$ -рецептори значно переважають над  $\alpha 3$ -гліциновими рецепторами [46]. Локалізація  $\alpha 3$ -субодиниці була підтверджена в кількох зонах ЦНС, однак найбільш детально її поширення було вивчено в сітківці [53] і ноцицептивних нейронах I і II шарів задніх рогів спинного мозку (колокалізація з геферином говорить про синаптичне розташування) [54]. Субодиниця  $\alpha 4$ -гліцинового рецептора поки що мало вивчена. Була показана її локалізація в спинному мозку, дорсальних гангліях, симпатичних гангліях курчат [55] і сітківці ока мишей [56].

За умови коекспресії  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць формуються гетеромерні гліцинові рецептори. Стехіометрія такого рецептора довго залишалася спірною і нині остаточно не визначена. Певний час загальноприйнятою була комбінація  $3\alpha:2\beta$  [57]. Більш пізніми дослідженнями, з використанням мутантних і радіоактивно мічених  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць, було показано, що поєднання  $2\alpha:3\beta$  є більш імовірним [58]. На його користь також свідчать досліди, виконані із застосуванням скануючої атомно-силової мікроскопії, в яких було проаналізовано число специфічних антитіл, котрі зв'язалися з гліциновим рецептором [59]. Однак в іншій праці, базованій на методі ступінчастого фотознебарвлення поодиноких молекул, отримано підтвердження поєднання  $3\alpha:2\beta$  [60].

Як уже відмічалось раніше, однією із ключових властивостей  $\beta$ -субодиниці є її здатність зв'язуватися з білком геферином, котрий відповідає за формування кластерів гліцинових та деяких ГАМК-рецепторів у синаптичних мембранах [61]. Це – ще одне підтвердження того, що синаптичні гліцинові рецептори є гетеромерами. Окрім того,  $\beta$ -субодиниця, а точніше її TM2-сегмент, виступає детермінантом стійкості до пікротоксину [40, 43].

Таким чином, встановлено існування 5 субодиниць гліцинового рецептора: чотирьох

$\alpha$  і однієї  $\beta$ , що можуть формувати як гомомерні, так і гетеромерні рецептори. Таке різноманіття субодиничного складу дає змогу гліциновим рецепторам брати участь у широкому спектрі процесів, що відбуваються в нервовій системі хребетних. Оскільки різні підтипи рецепторів відрізняються фізіологічними характеристиками, мають відмінності в локалізації, а рівні їх експресії змінюються незалежно один від одного у процесі розвитку, вони можуть забезпечувати високоефективне функціонування специфічної системи контролю нейронних мереж організму.

### Гіперплексія

Уперше гіперплексію описав у 1878 р. американський невролог Джордж Берд, спостерігаючи пацієнта зі спільноти франко-канадських лісників. Він назвав його «стрибаючим французом» (“jumping frenchmen”)[62]. Подальші дослідження показали, що гіперплексія – спадкове захворювання, яке фенотипово проявляється у вигляді сильно перебільшеної реакції на неочікувані акустичні і тактильні стимули [63]. Підвищення тону м’язів, що при цьому спостерігається, може призвести до неконтрольованого падіння і нападу задухи. Класичний напад гіперплексії супроводжується зажмурюванням очей, підніманням вигнутих рук над головою та згинанням шиї, тулуба, ліктів, стегон і колін. Під час нападу хворі перебувають у повній свідомості, що дає змогу чітко відрізнити гіперплексію та епілепсію [64].

Причини цього рідкісного спадкового захворювання були невідомі до 1993 р., тоді вперше було встановлено мутацію  $\alpha 1$ -субодиниці гліцинового рецептора, яка була характерною для пацієнтів із вищеописаними симптомами [65]. Нині доведено, що гіперплексія виникає внаслідок мутацій не лише *GLRA1* (хоча ураження саме цього гена найчастіше стає причиною хвороби), але і *GLRB* [66, 67] та *SLC6A5*, що кодує пресинаптичний транспортер гліцину другого типу [68,

69]. Окрім того, було виявлено, що мутації геферину та колібістину, білків, що забезпечують кластеризацію гліцинових рецепторів у постсинапсі, також можуть бути причиною гіперплексії [70, 71].

Мутації  $\alpha 1$ -субодиниці можна поділити на кілька груп. До першої відносяться missense-мутації, в результаті яких заміна одного нуклеотиду призводить до заміни амінокислоти; до другої групи належать nonsense-мутації, коли заміна нуклеотиду спричинює блокування синтезу білка; до третьої – deletion – випадіння значних ділянок нуклеотидної послідовності. Мутації можуть мати як рецесивний (більшість із них), так і домінуючий тип успадкування. Залежно від цього, вони формують кілька груп з досить чітко окресленими характеристиками і дають можливість передбачати наслідки конкретної мутації.

Missense-мутації гліцинового рецептора мають як аутосомний домінуючий, так і рецесивний характер. Більшість досліджень підтверджують високу сконцентрованість цього типу мутацій у TM2  $\alpha 1$ -субодиниці – при цьому кількість експресованих на поверхні клітини гліцинових рецепторів не зменшується, однак спостерігається порушення їх роботи – нестабільність закритого стану каналу, зниження чутливості до гліцину. Nonsense-мутації та делеції формують групу аутосомних рецесивних мутацій і спричинюють зниження кількості гліцинових рецепторів на поверхні клітини, однак варто підкреслити, що нормальний домінуючий алель здатний частково це компенсувати, окрім того, цей тип мутацій не має переважного місця локалізації [72].

Розглянемо більш детально механізми, за якими мутації  $\alpha 1$ -субодиниці можуть спричинювати порушення гліцинергічної передачі. Насамперед це спонтанна активність гліцинових рецепторів, що є наслідком аутосомно домінуючих missense-мутацій (Y128C [73], Q226E, V280M, R414H [74]). Заміна амінокислоти Q на E у локусі 226, розмі-



щеному на верхівці TM1-домену призводить до підсилення електростатичної взаємодії із R271, на верхівці TM2-домену сусідньої субодиниці і, як наслідок, збільшення просвіту закритого стану каналу [75]. Мутація V280M, що розміщується у TM2-TM3-петлі, призводить до підвищення чутливості до гліцину та спонтанної активації каналу, імовірно, внаслідок конформаційних змін TM-доменів, які уможливають віддалення TM2 від центру каналу і збільшення просвіту каналу неактивованого рецептора [75]. Заміни Y128C, що входить до складу одного з  $\beta$ -листіків зовнішнього домену, і R414N (TM4-домен) спричиняють неспецифічні структурні зміни. Вони відповідають за спонтанну активність гліцинового рецептора [66], яка призводить до того, що іони хлору, постійно надходячи до клітини, зміщують свій рівноважний потенціал у бік більш позитивних значень, а отже, знижується амплітуда струму та ефективність гальмівної гліцинергічної передачі. Наступний крок розвитку патології у цьому разі – формування хронічної деполяризації та підвищення частоти генерації потенціалів дії.

До механізмів формування гіперплексичного фенотипу також відносяться порушення відкривання каналу гліцинового рецептора. R271Q та R271L, розташовані на зовнішньоклітинному кінці TM2-домену, є найбільш частими та найбільш вивченими гіперплексичними мутаціями. Вони успадковуються аутосомно домінантно [65, 77–79]. Ці мутації не змінюють кількість гліцинових рецепторів на поверхні клітини, однак сильно впливають на їх чутливість до гліцину та провідність каналів [81, 82, 90]. Вірогідно, зниження провідності каналів пов'язане зі зникненням позитивно зарядженого залишку, при заміні R271 на Q, чи L, а отже, порушенням здатності пори накопичувати негативно заряджені іони хлору [72, 83]. Окрім того, важливе значення має локалізація R271 – поряд із TM2-TM3-петлею, яка відіграє ключову роль у відкриванні

каналу, забезпечуючи передавання сигналу від сайту зв'язування гліцину до сайту, відповідального за безпосереднє відкривання каналу. Ймовірно, інші мутації, локалізовані в цій петлі (K276E/Q та Y279C/S), діють за таким самим механізмом [81, 84, 85]. Певну роль у порушенні відкривання гліцинового каналу можуть відігравати такі мутації: Q266H [86], T265I, S267N [66, 87], V260M [88].

Пришвидження десенситизації гліцинових рецепторів також може впливати на формування гіперплексичного фенотипу. Показано, що мутація P250T (у TM1–TM2-петлі) [89] спричинює нестабільність відкритого стану каналу і, як наслідок, швидку десенситизацію рецептора [90]. Мутація P230S (TM1-домен), окрім прискорення десенситизації, призводить до зниження амплітуди струму та чутливості до гліцину [73].

Як уже зазначалося вище, синаптичні  $\alpha 1$ -гліцинові рецептори формують гетеромери із  $\beta$ -субодиницею, що забезпечує їх кластеризацію та мембранне «заякорювання». Це дало змогу припустити, що мутації  $\beta$ -субодиниці можуть бути певною мірою причетними до розвитку гіперплексії. Зареєстровано одну аутосомну домінантну мутацію Y470C [66] та значну кількість аутосомних рецесивних мутацій. Більшість з них (наприклад E24X, R50X, M177R, G229D) розміщені у зовнішньоклітинному домені *GLRB*, однак трансмембранні домени (S321F) та TM2–TM3-петля (W310C, R450X) також можуть містити гіперплексичні мутації. Головними наслідками згаданих амінокислотних замін у  $\beta$ -субодиниці є порушення мембранної експресії гетеромерних гліцинових рецепторів або зниження чутливості рецептора до агоніста [66, 67]. Також було виявлено одну де novo-мутацію L285R, яка провокує спонтанну активність каналу при експресії із нормальними  $\alpha 1$ -субодиницями гліцинового рецептора [66]. Цей амінокислотний залишок розташовується в позиції 9' TM2-домену [12] і являє собою консервативний гідрофобний лейцин, заміна якого порушує стабільність закритого стану каналу.

Третя, найбільш поширена причина гіперплексії – мутації  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -залежного транспортера гліцину (GlyT2), котрий забезпечує накопичення нейротрансмітера в пресинаптичному закінченні. Мутації транспортера загалом унеможливають ефективну гліцинергічну передачу внаслідок зниження концентрації нейромедіатора у пресинаптичному закінченні. Окрім того, було зафіксовано мутації, що мають більш специфічний механізм реалізації. Заміна Y337X спричинює розривання GlyT2 у місці певної амінокислотної послідовності і, відповідно, повну відсутність функціональних транспортерів у пресинаптичній мембрані [91]. Для білків із замінами E248K та S513I характерне нормальне мембранне вбудовування, однак зменшення спорідненості до гліцину та  $\text{Na}^+$  відповідно; мутація A257T знижує спорідненість як до гліцину, так і до  $\text{Na}^+$ ; Y656H та G657A впливають на катіон- $\pi$  взаємодії всередині білкової молекули, змінюючи її конформацію [92].

Таким чином, гіперплексія являє собою досить рідкісне нейрологічне захворювання, викликане мутаціями генів, що кодують білки гліцинергічної системи:  $\alpha 1$ -та  $\beta$ -субодиниць гліцинового рецептора, пресинаптичного транспортера гліцину та постсинаптичних «заякорюючих» протеїнів геферину та колібістину. Нині найбільш ефективний засіб терапії гіперплексії – клонозепам, що забезпечує потенціацію ГАМК-рецепторів. Активізація ГАМКергічної системи гальмування компенсує порушення роботи гліцинергічної, однак не може повністю її замінити. Дослідження генетики гіперплексії спрямовані на розробку більш специфічних та ефективних засобів лікування цього захворювання.

## ВИСНОВКИ

Гліциновий рецептор, що відноситься до родини цис-петельних іонотропних рецепторів, є ключовим елементом системи інгібіторного

контролю моторних нейронів, що забезпечує виконання складних і точних рухів.

Гліцинові рецептори мають досить різноманітний субодиничний склад, що дає їм змогу брати участь у широкому спектрі фізіологічних процесів.  $\alpha 1$ - та  $\beta$ -Субодиниці гліцинового рецептора відіграють провідну роль у формуванні системи швидкого гальмування.

Гіперплексія – нейрологічне захворювання, що характеризується порушенням роботи гліцинергічної системи і проявляється у вигляді неконтрольованих рухів у відповідь на неочікувані стимули. Більшість зафіксованих випадків гіперплексії спричинені амінокислотними замінами, або повним випадінням певних послідовностей у  $\alpha 1$ -,  $\beta$ -субодиницях рецептора чи  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -залежному везикулярному транспортері гліцину, що унеможливають ефективне функціонування цих білків.

**Г. В. Малеева, П. Д. Брежестовский**

## ГЛИЦИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР: МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ

Глициновый рецептор является анион-селективным каналом, обеспечивающим быструю синаптическую передачу в центральной нервной системе позвоночных. Вместе с ацетилхолиновым, никотиновым, гамма-аминомасляным (ГАМК<sub>A</sub>) и серотониновым (5-HT<sub>3</sub>R), он принадлежит к семейству цис-петельных пентамерных ионотропных рецепторов. В обзоре отображена общая картина, сформированная многолетними исследованиями, посвященными глициновому рецептору. Показана структура и особенности субъединичной организации рецептора, рассмотрены возможные причины гиперплексии – нейрологического заболевания, связанного с дисфункцией глицинового рецептора.

Ключевые слова: синаптическая передача; цис-петельные рецепторы; анион-селективные каналы; гиперплексия.

**Maleeva G., Bregestovski P.**

## GLYCINE RECEPTOR: MOLECULAR ORGANIZATION AND PATHOLOGY

Glycine receptor is the anion-selective channel, providing fast synaptic transmission in the central nervous system of vertebrates. Together with the nicotinic acetylcholine, GABA and

serotonin (5-HT<sub>3</sub>R) receptors, it belongs to the superfamily of pentameric cys-loop receptors. In this review we briefly describe main functions of these transmembrane proteins, their distribution and molecular architecture. Special attention is paid to recent studies on the molecular physiology of these receptors, as well as on presenting of molecular domains responsible for their dysfunction.

Key words: cys-loop receptors; anion-selective channels; hyperekplexia; inhibitory synaptic transmission.

*Brain Dynamic Institute, Aix-Marseille University, Marseille, France;*

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## REFERENCES

1. Bohlhalter S, Mohler H, Fritschy JM. Inhibitory neurotransmission in rat spinal cord: co-localization of glycine- and GABA<sub>A</sub>-receptors at GABAergic synaptic contacts demonstrated by triple immunofluorescence staining. *Brain Res.* 1994;642:59–69.
2. Vesselkin NP, Rio JP, Adanina VO, Repérant J. GABA- and glycine-immunoreactive terminals contacting motoneurons in lamprey spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 2000;19:69–80.
3. Jonas P, Bischofberger J, Sandkühler J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science.* 1998;281:419–24.
4. Dutertre S, Becker CM, Betz H. Inhibitory glycine receptors: an update. *J Biol Chem.* 2012;287:40216–23.
5. Legendre P. The glycinergic inhibitory synapse *Cell Mol life Sci.* 2001;58:760–93.
6. Lynch JW. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev.* 2004;84:1051–95.
7. Miller PS, Smart TG. Binding, activation and modulation of cys-loop receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31:161–74.
8. Kehoe J, Buldakova S, Acher F, Dent J, Bregestovski P, Bradley J. Aplysia cys-loop glutamate-gated chloride channels reveal convergent evolution of ligand specificity. *J Mol Evol.* 2009;69:125–41.
9. Tasneem A, Iyer LM, Jakobsson E, Aravind L. Identification of the prokaryotic ligand-gated ion channels and their implications for the mechanisms and origins of animal Cys-loop ion channels. *Genome Biol.* 2005;6:R4.
10. Karlin A. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:102–14.
11. Unwin N. Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy. *FEBS Lett.* 2003;555:91–5.
12. Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J Mol Biol.* 2005;346:967–89.
13. Moss SJ, Smart TG. Constructing inhibitory synapses. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:240–50.
14. Taly A, Corringer PJ, Grunnter T, Prado de Carvalho L, Karplus M, Changeux JP. Implications of the quaternary twist allosteric model for physiology and pathology of nicotinic acetylcholine receptors. *Prot Natl Acad Sci USA* 2006. 103:16965–70.
15. Rajendra S, Schofield R. Molecular mechanisms of inherited startle syndrome. *Trends Neurosci.* 1995;18:80–2.
16. Brejč K, Dijk WJ, Klaassen RV, Schuurmans M, Der Oost J, Smit AB, Sixma TK. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature.* 2001;411:269–76.
17. Dellisanti CD, Yao Y, Stroud JC, Wang ZZ, Chen L. Crystal structure of the extracellular domain of nAChR alpha1 bound to alpha-bungarotoxin at 1.94 Å resolution. *Nat Neurosci.* 2007;10:953–62.
18. Hilf RJ, Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel. *Nature.* 2008;452:375–9.
19. Bocquet N, Nury H, Baaden M, Le Poupon C, Changeux JP, Delarue M, Corringer PJ. X-ray structure of a pentameric ligand-gated ion channel in an apparently open conformation. *Nature.* 2009;457:111–4.
20. Corringer PJ, Poitevin F, Prevost MS, Sauguet L, Delarue M, Changeux JP. Structure and pharmacology of pentameric receptor channels: from bacteria to brain. *Structure.* 2012;20:941–56.
21. Webb TI, Lynch JW. Molecular pharmacology of the glycine receptor chloride channel. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2350–67.
22. Corringer PJ, Le Novère N, Changeux JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:431–58.
23. Pless SA, Millen KS, Hanek AP, Lynch JW, Lester HA, Lummis SC, Dougherty DA. A cation-  $\pi$  interaction in the binding site of the glycine receptor is mediated by a phenylalanine residue. *J Neurosci.* 2008;28:10937–42.
24. Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature.* 2003;423:949–55.
25. Hilf RJ, Dutzler R. Structure of a potentially open state of a proton-activated pentameric ligand-gated ion channel. *Nature.* 2009;457:115–8.
26. Bregestovski P. Architecture of receptor-operated ion channels of biological membranes. *Biophysics (Oxf).* 2011;56:51–64.
27. Pfeiffer F, Graham D, Betz H. Purification by affinity chromatography of the glycine receptor of rat spinal cord. *J Biol Chem.* 1982;257:9389–93.
28. Kirsch J, Langosch D, Prior P, Littauer UZ, Schmitt B, Betz H. The 93-kDa glycine receptor-associated protein binds to tubulin. *J Biol Chem.* 1991;266:22242–5.
29. Grenningloh G, Rienitz A, Schmitt B, Methfessel C, Zensen M, Beyreuther K, Gundelfinger ED, Betz H. Molecular cloning of the antagonist-binding subunit of the glycine receptor. *J Recept Res.* 1988;8:183–93.
30. Grenningloh G, Schmieden V, Schofield PR, Seeburg PH, Siddique T, Mohandas TK, Becker C., Betz H. Alpha subunit variants of the human glycine receptor: primary structures, functional expression and chromosomal localization of the corresponding genes. *EMBO J.* 1990;9:771–6.



31. David-Watine B, Goblet C, De Saint Jan D, Fucile S, Devignot V, Bregestovski P, Korn H. Cloning, expression and electrophysiological characterization of glycine receptor alpha subunit from zebrafish. *Neuroscience*. 1999;90:303–17.
32. Devignot V, Prado de Carvalho L, Bregestovski P, Goblet C. A novel glycine receptor  $\alpha$ 1 subunit variant in the zebrafish brain. *Neuroscience*. 2003;122:449–57.
33. Imboden M, De Saint Jan D, Leulier F, Korn H, Goblet C, Bregestovski P. Isolation and characterization of an alpha 2-type zebrafish glycine receptor subunit. *Neuroscience*. 2001;103:799–810.
34. Imboden M, Devignot V, Goblet C. Phylogenetic relationships and chromosomal location of five distinct glycine receptor subunit genes in the teleost *Danio rerio*. *Dev Genes Evol*. 2001;211:415–22.
35. Bormann J, Rundström N, Betz H, Langosch D. Residues within transmembrane segment M2 determine chloride conductance of glycine receptor homo- and heterooligomers. *EMBO J*. 1994;13:1493.
36. Grenningloh G, Pribilla I, Prior P, Multhaup G, Beyreuther K, Taleb O, Betz H. Cloning and expression of the 58 kd beta subunit of the inhibitory glycine receptor. *Neuron*. 1990;4:963–70.
37. Meyer G, Kirsch J, Betz H, Langosch D. Identification of a gephyrin binding motif on the glycine receptor subunit. *Neuron*. 1995;15:563–72.
38. Kirsch J, Betz H. The postsynaptic protein gephyrin localization is regulated of the glycine receptor-associated by the cytoskeleton. *J Neurosci*. 1995;75:4148–56.
39. Kneussel M, Betz H. Receptors, gephyrin and gephyrin-associated proteins: novel insights into the assembly of inhibitory postsynaptic membrane specializations. *J Physiol*. 2000;525:1–9.
40. Pribilla I, Takagi T, Langosch D, Bormann J, Betz H, Pribilla I. The atypical M2 segment of the subunit confers picrotoxinin resistance to inhibitory glycine receptor channels. *EMBO J*. 1992;11:4305–11.
41. Lynch JW, Rajenda S, Barry PH, Schofield P. Mutations affecting the glycine agonist transduction mechanism convert the competitive antagonist, picrotoxin into an allosteric potentiator. *J Biol Chem*. 1995;270:13799–806.
42. Yang Z, Cromer BA, Harvey RJ, Parker MW, Lynch JW. A proposed structural basis for picrotoxinin and picrotin binding in the glycine receptor pore. *J Neurochem*. 2007;103:580–9.
43. Zhorov BS, Bregestovski PD. Chloride channels of glycine and GABA receptors with blockers: Monte Carlo minimization and structure-activity relationships. *Biophys J*. 2000;78:1786–803.
44. Malosio M, Marqueze B, Pouey A, Kuhse J, Betz H. Widespread expression of glycine receptor subunit mRNAs in the adult and developing rat brain. *EMBO J*. 1991;10:2401–9.
45. Kim EY, Schrader N, Vannier C. Deciphering the structural framework of glycine receptor anchoring by gephyrin. *EMBO J*. 2006;25:1385–95.
46. Bedet C, Bruusgaard JC, Groth-Pedersen L, Eimer S, Triller A, Vannier C. Regulation of gephyrin assembly and glycine receptor synaptic stability. *J Biol Chem*. 2006;281:30046–56.
47. Watanabe E, Akagi H. Distribution patterns of mRNAs encoding glycine receptor channels in the developing rat spinal cord. *Neurosci Res*. 1995;23:377–82.
48. Kungel M, Friauf E. Physiology and pharmacology of native glycine receptors in developing rat auditory brainstem neurons. *Brain Res Dev*. 1997;102:157–65.
49. Wang F, Xiao C, Ye JH. Taurine activates excitatory non-synaptic glycine receptors on dopamine neurones in ventral tegmental area of young rats. *J Physiol*. 2005;2:503–16.
50. Takahashi T, Momiyama A, Hirai K, Hishinuma F, Akagi H. Functional correlation of fetal and adult forms of glycine receptors with developmental changes in inhibitory synaptic receptor channels. *Neuron*. 1992;9:1155–61.
51. Veruki ML, Gill SB, Hartveit E. Spontaneous IPSCs and glycine receptors with slow kinetics in wide-field amacrine cells in the mature rat retina. *J Physiol*. 2007;581:203–19.
52. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology*. 2009;56:303–9.
53. Haverkamp S, Müller U, Harvey K, Harvey RJ, Betz H, Wässle H. Diversity of glycine receptors in the mouse retina: localization of the alpha3 subunit. *J Comp Neurol*. 2003;465:524–39.
54. Harvey RJ, Depner UB, Wässle H, Ahmadi S, Heindl C, Reinold H, Smart TG, Harvey K, Schütz B, Abo-Salem OM, Zimmer A, Poisbeau P, Welzl H, Wolfer DP, Betz H, Zeilhofer HU, Müller U. GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. *Science*. 2004;304:884–7.
55. Harvey RJ, Schmieden V, Von Holst A, Laube B, Rohrer H, Betz H. Glycine receptors containing the alpha4 subunit in the embryonic sympathetic nervous system, spinal cord and male genital ridge. *Eur J Neurosci*. 2000;12:994–1001.
56. Heinze L, Harvey RJ, Haverkamp S, Wässle H. Diversity of glycine receptors in the mouse retina: localization of the  $\alpha$ 4 subunit. *J Comp Neurol*. 2007;500:693–707.
57. Burzomato V, Beato M, Groot-Kormelink PJ, Colquhoun D, Sivilotti LG. Single-channel behavior of heteromeric alpha1beta glycine receptors: an attempt to detect a conformational change before the channel opens. *J Neurosci*. 2004;24:10924–40.
58. Grudzinska J, Schemm R, Haeger S, Nicke A, Schmalzing G, Betz H, Laube B. The beta subunit determines the ligand binding properties of synaptic glycine receptors. *Neuron*. 2005;45:727–39.
59. Yang Z, Taran E, Webb TI, Lynch JW. Stoichiometry and subunit arrangement of  $\alpha$ 1 $\beta$  glycine receptors as determined by atomic force microscopy. *Biochemistry*. 2012;51:5229–31.
60. Durisic N, Godin AG, Wever CM, Heyes CD, Lakadamyali M, Dent JA. Stoichiometry of the human glycine receptor revealed by direct subunit counting. *J Neurosci*. 2012;32:12915–20.
61. Kneussel M, Betz H. Clustering of inhibitory neurotrans-

- mitter receptors at developing postsynaptic sites: the membrane activation model. *Trends Neurosci.* 2000;23:429–35.
62. Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF. Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain.* 1980;103:985–97.
  63. Lanska DJ. The history of movement disorders. In: Fingers, Boller F, Tyler K, eds. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier B.V. 2010.
  64. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006;5:513–24.
  65. Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn A, O'Connell P, Wasmuth J. Mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet.* 1993;5:351–8.
  66. Chung SK, Bode A, Cushion TD, Thomas RH, Hunt C, Wood SE, Pickrell WO, Drew CJ, Yamashita S, Shiang R, Leiz S, Longardt AC, Raile V, Weschke B, Puri RD, Verma IC, Harvey RJ, Ratnasinge DD, Parker M, Rittley C, Masri A, Lingappa L, Howell OW, Vanbellinghen JF, Mullins JG, Lynch JW, Rees MI. GLRB is the third major gene of effect in hyperekplexia. *Hum Mol Genet.* 2013;22:927–40.
  67. Rees MI, Lewis TM, Kwok JB, Mortier GR, Govaert P, Snell RG, Schofield PR, Owen MJ. Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the beta-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB). *Hum Mol Genet.* 2002;11:853–60.
  68. Gimenez C, Perez-Siles G, Martinez-Villarreal J, Arribas-Gonzalez E, Jimenez E, Nunez E, de Juan-Sanz J, Fernandez-Sanchez E, Garcia-Tardon N, Ibanez I, Romanelli V, Nevado J, James VM, Topf M, Chung SK, Thomas RH, Desviat LR, Aragon C, Zafra F, Rees MI, Lapunzina P, Harvey RJ, Lopez-Corcuera B. A novel dominant hyperekplexia mutation Y705C alters trafficking and biochemical properties of the presynaptic glycine transporter GlyT2. *J Biol Chem.* 2012;287:28986–9002.
  69. Rees MI, Harvey K, Pearce BR, Chung SK, Duguid IC, Thomas P, Beatty S, Graham GE, Armstrong L, Shiang R, Abbott KJ, Zuberi SM, Stephenson JB, Owen MJ, Tijssen MA, van den Maagdenberg AM, Smart TG, Supplisson S, Harvey RJ. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet.* 2006;38:801–6.
  70. Rees MI, Harvey K, Ward H, White JH, Evans L, Duguid IC, Hsu CC, Coleman SL, Miller J, Baer K, Waldvogel HJ, Gibbon F, Smart TG, Owen MJ, Harvey RJ, Snell RG. Isoform heterogeneity of the human gephyrin gene (GPHN), binding domains to the glycine receptor, and mutation analysis in hyperekplexia. *J Biol Chem.* 2003;278:24688–96.
  71. Harvey K, Duguid IC, Alldred MJ, Beatty SE, Ward H, Keep NH, Lingenfelter SE, Pearce BR, Lundgren J, Owen MJ, Smart TG, Luscher B, Rees MI, Harvey RJ. The GDP-GTP exchange factor collybistin: an essential determinant of neuronal gephyrin clustering. *J Neurosci.* 2004;24:5816–26.
  72. Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Molecular Brain.* 2014;7:2.
  73. Chung SK, Vanbellinghen JF, Mullins JG, Robinson A, Hantke J, Hammond CL, Gilbert DF, Freilinger M, Ryan M, Kruer MC, Masri A, Gurses C, Ferrie C, Harvey K, Shiang R, Christodoulou J, Andermann F, Andermann E, Thomas RH, Harvey RJ, Lynch JW, Rees MI. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive GLRA1 mutations in hyperekplexia. *J Neurosci.* 2010;30:9612–20.
  74. Bode A, Wood SE, Mullins JG, Keramidas A, Cushion TD, Thomas RH, Pickrell WO, Drew CJ, Masri A, Jones EA, Vassallo G, Born AP, Alehan F, Aharoni S, Bannasch G, Bartsch M, Kara B, Krause A, Karam EG, Matta S, Jain V, Mandel H, Freilinger M, Graham GE, Hobson E, Chatfield S, Vincent-Delorme C, Rahme JE, Afawi Z, Berkovic SF, Howell OW, Vanbellinghen JF, Rees MI, Chung SK, Lynch JW. New hyperekplexia mutations provide insight into glycine receptor assembly, trafficking, and activation mechanisms. *J Biol Chem.* 2013;288:33745–59.
  75. Rees MI, Andrew M, Jawad S, Owen MJ. Evidence for recessive as well as dominant forms of startle disease (hyperekplexia) caused by mutations in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine receptor. *Hum Mol Genet.* 1994;3:2175–9.
  76. Laube B, Maskay G, Schemm R, Betz H. Modulation of glycine receptor function: a novel approach for therapeutic intervention at inhibitory synapse? *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:519–27.
  77. Bode A, Lynch JW. Analysis of hyperekplexia mutations identifies transmembrane domain rearrangements that mediate glycine receptor activation. *J Biol Chem.* 2013;288:33760–71.
  78. Elmslie FV, Hutchings SM, Spencer V, Curtis A, Covanis T, Gardiner RM, Rees M. Analysis of GLRA1 in hereditary and sporadic hyperekplexia: a novel mutation in a family cosegregating for hyperekplexia and spastic paraparesis. *J Med Genet.* 1996;33:435–6.
  79. Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Fielder TJ, Allen RJ, Fryer A, Yamashita S, O'Connell P, Wasmuth JJ. Mutational analysis of familial and sporadic hyperekplexia. *Ann Neurol.* 1995;38:85–91.
  80. Langosch D, Laube B, Rundstrom N, Schmieden V, Bormann J, Betz H. Decreased agonist affinity and chloride conductance of mutant glycine receptors associated with human hereditary hyperekplexia. *EMBO J.* 1994;13:4223–8.
  81. Maksay G, Biro T, Laube B. Hyperekplexia mutation of glycine receptors: decreased gating efficacy with altered binding thermodynamics. *Biochem Pharmacol.* 2002;64:285–8.
  82. Rajendra S, Lynch JW, Pierce KD, French CR, Barry PH, Schofield PR. Startle disease mutations reduce the agonist sensitivity of the human inhibitory glycine receptor. *J Biol Chem.* 1994;269:18739–42.
  83. Keramidas A, Moorhouse AJ, Schofield PR, Barry PH. Ligand-gated ion channels: mechanisms underlying ion selectivity. *Prog Biophys Mol Biol.* 2004;86:161–204.
  84. Lape R, Plested AJ, Moroni M, Colquhoun D, Sivilotti LG.

- The alpha1K276E startle disease mutation reveals multiple intermediate states in the gating of glycine receptors. *J Neurosci.* 2012;32:1336–52.
85. Lewis TM, Sivilotti LG, Colquhoun D, Gardiner RM, Schoepfer R, Rees M. Properties of human glycine receptors containing the hyperekplexia mutation alpha1(K276E), expressed in *Xenopus* oocytes. *J Physiol.* 1998;507(Pt 1):25–40.
  86. Milani N, Dalpra L, del Prete A, Zanini R, Larizza L. A novel mutation (Gln266 - > His) in the alpha 1 subunit of the inhibitory glycine-receptor gene (GLRA1) in hereditary hyperekplexia. *Am J Hum Genet.* 1996;58:420–2.
  87. Becker K, Breiting HG, Humeny A, Meinck HM, Dietz B, Aksu F, Becker CM. The novel hyperekplexia allele GLRA1(S267N) affects the ethanol site of the glycine receptor. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:223–8.
  88. del Giudice EM, Coppola G, Bellini G, Cirillo G, Scuccimarra G, Pascotto A. A mutation (V260M) in the middle of the M2 pore-lining domain of the glycine receptor causes hereditary hyperekplexia. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:873–6.
  89. Saul B, Kuner T, Sobetzko D, Brune W, Hanefeld F, Meinck HM, Becker CM. Novel GLRA1 missense mutation (P250T) in dominant hyperekplexia defines an intracellular determinant of glycine receptor channel gating. *J Neurosci.* 1999;19:869–7.
  90. Breiting HG, Lanig H, Vohwinkel C, Grewer C, Breiting U, Clark T, Becker CM. Molecular dynamics simulation links conformation of a poreflanking region to hyperekplexia-related dysfunction of the inhibitory glycine receptor. *Chem Biol.* 2004;11:1339–50.
  91. Eulenberg V, Armsen W, Betz H, Gomez J. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem Sci.* 2005;30:325–33.
  92. Carta E, Chung SK, James VM, Robinson A, Gill JL, Remy N, Vanbellinghen JF, Drew CJ, Cagdas S, Cameron D, Cowan FM, Del Toro M, Graham GE, Manzur AY, Masri A, Rivera S, Scalais E, Shiang R, Sinclair K, Stuart CA, Tijssen MA, Wise G, Zuberi SM, Harvey K, Pearce BR, Topf M, Thomas RH, Supplisson S, Rees MI, Harvey RJ. Mutations in the GlyT2 gene (SLC6A5) are a second major cause of startle disease. *J Biol Chem.* 2012;287:28975–85.

*Матеріал надійшов  
до редакції 10.09.2014*