

## ОБЩИЕ СВОЙСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ВНЕШНЕМЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

А.И.ЛУЙК, В.В.ПРОКОПЕНКО, В.Ю.ТАНЧУК, В.В.ХОЛОДОВИЧ,  
СЕМЕНЮТА И.В.

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
Украина, 253 660 Киев, ул. Мурманская, 1

На экспериментальной модели транскрипции *in vitro*, а также расчетным электронно-топологическим методом найдены элементы фармакологической и структурной общности в группах физиологически активных веществ (ФАВ), блокирующих и активирующих внешнемембранные рецепторы клетки. Полученные данные подтверждают целесообразность выделения групп блокаторов и активаторов биосубстратов при построении иерархической классификации ФАВ.

**Ключевые слова:** транскрипции *in vitro*, связь структура-активность, электронно-топологический метод

**ВВЕДЕНИЕ.** В последние годы нами разрабатывается иерархическая классификация физиологически активных веществ (ФАВ). Она строится путем последовательных переходов от наиболее общих фармакологических и химических признаков ФАВ к частным. Так, на первой ступени данной классификации все вещества разделены на два исходных класса в соответствии с их влиянием на основные клеточные сигнальные системы [1]. В частности, ФАВ первого класса активируют аденилатциклазную и подавляют Са-мобилизующую полифосфоинозитидную систему. ФАВ второго класса обладают обратной направленностью действия: ингибируют аденилатциклазную систему и активируют Са-мобилизующую полифосфоинозитидную. Показано, что весьма разнородные ФАВ, объединенные в пределах каждого из указанных исходных классов, вызывают сходные физиологические эффекты на модельных клеточных биообъектах и обладают некоторыми наиболее общими принципами химического строения [2,3].

В соответствии с концепцией биорегуляторной стереотипии [2], предполагалось, что на следующей ступени иерархической классификации ФАВ в каждом из указанных классов можно будет выделить вещества, действующие посредством активации и посредством блокады функциональных элементов указанных сигнальных систем, и установить наличие элементов фармакологической и структурной общности в каждой из этих групп [1].

Экспериментальной и расчетной проверке данного предположения посвящена настоящая работа.

С этой целью исследовались эффекты ФАВ, активирующих либо ингибирующих определенные внешние рецепторы клеточных сигнальных каскадов, на модели, заведомо не имеющей данных рецепторов. В частности, оценивали их влияние на процесс транскрипции, т. е. ДНК-зависимый синтез РНК. Наиболее удобной представлялась система транскрипции *in vitro*, основанная на применении вирусной ДНК-зависимой РНК-полимеразы фага Т7. Наличие общих структурных фрагментов в молекулах исследуемых веществ анализировали расчетными методами. Предполагалось, что такие фрагменты являются частями фармакофорного центра [4], ответственного за взаимодействие ФАВ с рецепторами.

Проведено сравнительное изучение двух групп ФАВ. Из числа блокаторов были исследованы обзидан (антагонист  $\beta$ -адренорецепторов), празозин (антагонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов), иохимбин (антагонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов) и атропин (антагонист М-холинорецепторов). В качестве препаратов группы активаторов исследовали изадрин (агонист  $\beta$ -адренорецепторов), мезатон (агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов), клонидин (агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов), карбахол (агонист М-холинорецепторов) и синтетический трипептид fMLP (агонист специфических рецепторов Са-мобилизующей полифосфоинозитидной системы, инициирующий хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов).

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Эксперименты по изучению транскрипции *in vitro* проводились по известным методикам [5,6] с некоторыми модификациями. В качестве ДНК-матрицы использовали плазмиду pGEM-3Zf (+), содержащую промотор Т7. ДНК плазмиды расщепляли рестрикционной эндонуклеазой Nde I, экстрагировали смесью фенол-хлороформ, осаждали этанолом и ресуспендировали в 10 мМ Трис-НСl (рН 7.8), содержащем 1мМ ЭДТА до конечной концентрации 1мг/мл. Инкубационная смесь для транскрипции (10 мкл) содержала 40 мМ Трис-НСl (рН 7.9), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мкг/мл БСА, по 0,5 мМ каждого NTP, [U-<sup>14</sup>С]GTP (радиоактивность 5x10<sup>4</sup> имп/мин), 10мМ DTT, 0,4 ед/мкл РНКазина, 0,2 мг/мл линеаризированной ДНК-матрицы. Исследуемые ФАВ вносили в инкубационную смесь в 1 мкл того же буферного раствора. Малорастворимые в воде вещества (иохимбин, празозин, fMLP) переводили в водный раствор через спирт, конечная концентрация которого в инкубационной среде не превышала 1%. По результатам контрольных экспериментов, проводимых в тех же условиях без введения ФАВ, такая концентрация этанола не влияет на ход полимеразной реакции. После внесения всех компонентов реакцию инициировали добавлением Т7 РНК-полимеразы до конечной концентрации 0,4 ед/мкл. Смесь инкубировали 30 мин. при 37°C. После инкубации отбирали 8 мкл, наносили на фильтр Ватман 3ММ, промывали 5% трихлоруксусной кислотой и сушили на воздухе. Радиоактивность кислотонерастворимого материала определяли в толуольном сцинтилляторе ЖС-1 на сцинтилляционном счетчике «1219 RACKBETA» (LKB, Швеция).

Общие фрагменты молекул, характерные для каждой из двух исследуемых групп ФАВ, выявляли электронно-топологическим методом (ЭТМ), впервые разработанным А.С.Димогло [7]. В простейшем варианте этот метод рассматривает молекулу как матрицу, диагональными элементами которой



являются заряды атомов, а недиагональными - расстояния между ними. Таким образом, каждый электронно-топологический фрагмент, повторяющийся в большинстве молекул одной из групп и отсутствующий в большинстве молекул другой группы, образуется набором атомов или псевдоатомов, несущих определенные заряды и имеющих определенное взаимное расположение в пространстве. Детали ЭТМ были подробно описаны нами ранее [3]. Общая схема включает следующие этапы.

1) Квантовохимические расчеты и выбор конформаций, заведомо известных либо соответствующих энергетическому минимуму [8]. Средние квадратические отклонения в данных расчетах составляли 0,1e для зарядов атомов и 0,5 Å для расстояний между ними.

2) Выбор контрольной молекулы, с которой сравниваются все другие. При больших выборках в качестве контрольной молекулы используется наиболее характерный в фармакологическом отношении представитель. В нашем случае при небольших выборках, состоящих только из наиболее характерных антагонистов и агонистов рецепторов, каждая из исследуемых молекул последовательно принималась в качестве контрольной.

3) Парное сравнение всех молекул с контрольной и выделение общих фрагментов с использованием клик графа совместимости [9].

4) Проверка меньших фрагментов на вхождение в большие. Исключение меньших фрагментов, целиком входящих в более крупные.

5) Статистический анализ общих электронно-топологических фрагментов молекул, характерных для каждой из исследуемых групп ФАВ [10], в данном случае активаторов и блокаторов клеточных рецепторов.

Количественное сходство исследуемых веществ оценивалось с помощью коэффициента Танимото [11].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты изучения влияния исследуемых веществ на процесс транскрипции *in vitro* приведены в таблице 1.

Вещества первой группы, блокирующие рецепторы клеточных сигнальных каскадов, в концентрации  $1 \times 10^{-4}$  М существенно подавляют полимеразную реакцию. В ряду активностей блокаторы расположились следующим образом. Обзидан ингибирует транскрипцию на 30%, атропин на 36%, празозин на 38% и иохимбин на 45%. В концентрации  $1 \times 10^{-5}$  М достоверно угнетают транскрипцию только празозин (на 19%) и иохимбин (на 15%).

В группе активаторов рецепторов ни одно ФАВ не ингибировало транскрипцию. Напротив, в концентрации  $1 \times 10^{-4}$  М мезатон, клонидин, карбахол и fMLP достоверно активируют полимеразную реакцию на 8 - 21%. Активирующее влияние fMLP (на 15%) проявляется и при концентрации  $1 \times 10^{-5}$  М. Влияние активаторов по своей выраженности уступает эффектам блокаторов. Однако сам факт достоверной активации процесса транскрипции *in vitro* веществами, являющимися высокоселективными агонистами внешнемембранных рецепторов клетки, на наш взгляд, привлекает особый интерес.

Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу о наличии некоторых наиболее общих фармакологических свойств в группах ФАВ, активирующих и блокирующих рецепторы внешней клеточной мембраны. Эти свойства проявляются в различном характере действия представителей данных двух групп

веществ даже на такую высокоспецифичную и автономную модельную систему, каковой является процесс транскрипции *in vitro*, не имеющий никакой прямой связи с внешнемембранными рецепторными структурами.

Таблица 1. Влияние исследуемых ФАВ на транскрипцию *in vitro*

п/п	Препарат	Концентрация моль/л	Активность фермента в % к контролю (среднее 50-ти транскрипций)*	P**
блокаторы (антагонисты) рецепторов				
1.	Обзидан	$1 \times 10^{-6}$	98±6	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	92±4	>0,1
		$1 \times 10^{-4}$	70±7	<0,001
2.	Празозин	$1 \times 10^{-6}$	93±4	>0,1
		$1 \times 10^{-5}$	81±4	<0,001
		$1 \times 10^{-4}$	62±4	<0,001
3.	Иохимбин	$1 \times 10^{-6}$	97±5	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	85±7	<0,05
		$1 \times 10^{-4}$	55±7	<0,001
4.	Атропин	$1 \times 10^{-6}$	96±8	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	97±4	>0,05
		$1 \times 10^{-4}$	64±6	<0,001
активаторы (агонисты) рецепторов				
5.	Изадрин	$1 \times 10^{-6}$	102±5	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	98±5	>0,05
		$1 \times 10^{-4}$	98±6	>0,05
6.	Мезатон	$1 \times 10^{-6}$	103±4	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	102±5	>0,05
		$1 \times 10^{-4}$	108±4	<0,05
7.	Клонидин	$1 \times 10^{-6}$	99±6	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	107±6	>0,05
		$1 \times 10^{-4}$	120±5	<0,001
8.	Карбахол	$1 \times 10^{-6}$	99±7	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	103±5	>0,05
		$1 \times 10^{-4}$	118±6	<0,01
9.	fMLP	$1 \times 10^{-6}$	105±7	>0,05
		$1 \times 10^{-5}$	115±4	<0,05
		$1 \times 10^{-4}$	121±7	<0,001

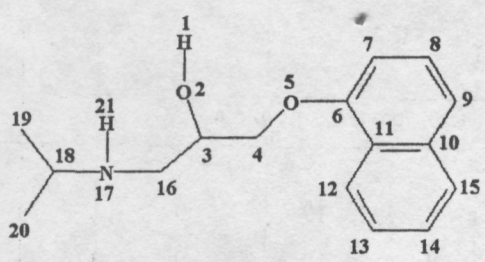
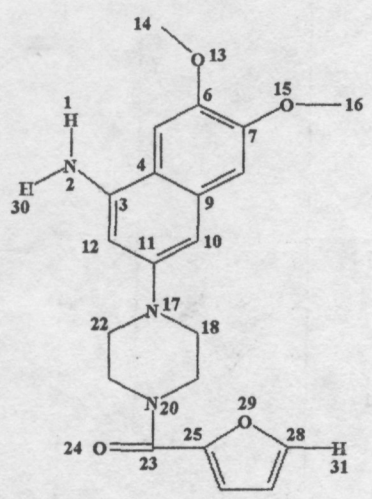
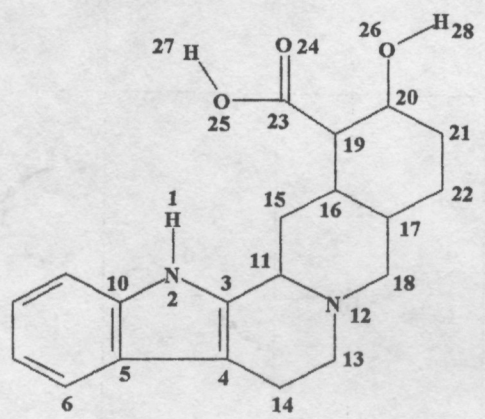
\*Активность T7 РНК-полимеразы в эксперименте определяли по включению уридин-5'-трифосфатов в кислотонерастворимый продукт. За 30 мин. при 37°C 1 ед. фермента включала  $210 \pm 11$  Пмоль уридин-5'-трифосфатов.

\*\*Величины стандартных отклонений и значения P рассчитывали с помощью электронной таблицы Microsoft Excel.

Полученные данные позволяют предполагать, что молекулы, объединенные в каждой из данных двух групп ФАВ, имеют некоторые общие элементы строения, а между молекулами активаторов и блокаторов рецепторов напротив существуют качественные структурные различия. Строение исследуемых веществ весьма разнообразно. В целом можно отметить, что молекулы агонистов несколько проще по своей структуре и конформационно лабильней, чем молекулы антагонистов (табл.2). Достаточно близким химическим строением среди изученных ФАВ обладают только три соединения:

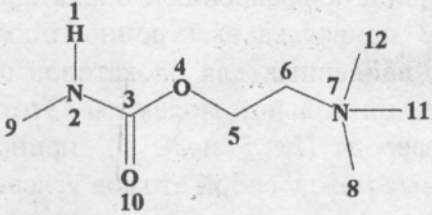
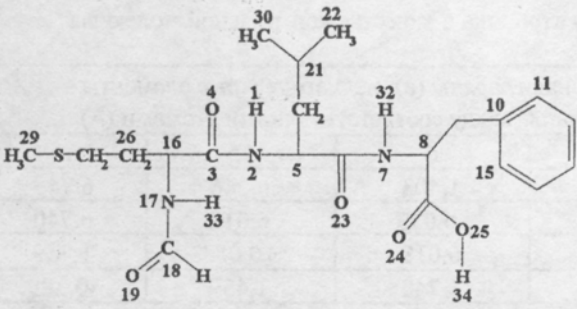


Таблица 2. Общие электронно-топологические фрагменты, характерные для блокаторов и активаторов клеточных рецепторов, выявленные ЭТМ

Контрольная молекула и рабочая нумерация ее атомов	Фрагменты (№ атомов)	Количество молекул, в которых встречается фрагмент	
		блокаторы	активаторы
1	2	3	4
<b>блокаторы (антагонисты) рецепторов</b>			
 <p>Обзидан</p>	5, 6, 11, 16, 21	4	0
	5, 6, 7, 16, 21	4	0
	2, 11, 12, 18	4	0
	8, 9, 10, 17	4	0
	3, 4, 9, 15	4	0
	6, 13, 21	4	0
	4, 16, 17	4	0
 <p>Празозин</p>	9, 10, 26, 27, 28	4	0
	1, 2, 7, 30	4	0
	9, 10, 28, 29	4	0
	17, 18, 22, 28	4	0
	6, 9, 21, 22	4	0
	5, 9, 10, 12	4	0
	5, 6, 8, 21	4	0
	6, 7, 8, 16	4	0
	25, 26, 30	4	0
	18, 19, 24	4	0
 <p>Иохимбин</p>	5, 6, 11, 16, 21	4	0
	5, 6, 7, 16, 21	4	0
	2, 11, 12, 18	4	0
	8, 9, 10, 17	4	0
	3, 4, 9, 15	4	0
	6, 13, 21	4	0
	4, 16, 17	4	0

	<p>5, 6, 15, 21</p> <p>6, 15, 18, 21</p> <p>3, 13, 17, 18</p> <p>3, 13, 15, 16</p> <p>1, 2, 13, 14</p> <p>8, 10, 22</p> <p>1, 2, 17</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>
<p>Атропин</p> <p>активаторы (агонисты) рецепторов</p>			
	<p>8, 11, 13, 19</p> <p>8, 12, 13, 18</p> <p>1, 12, 13, 17</p> <p>10, 18, 19</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p>
	<p>2, 9, 10, 14</p> <p>1, 2, 9, 14</p> <p>1, 2, 9, 12</p> <p>7, 12, 14</p> <p>1, 10, 14</p> <p>2, 9, 14</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>4</p> <p>4</p>
	<p>4, 10, 11, 16</p> <p>1, 2, 3, 5</p> <p>1, 5, 10</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p>
<p>Клонидин</p>			



 <p>Карбахол</p>	6, 7, 8, 10 1, 2, 6	0 1	4 5
 <p>fMLP</p>	1, 2, 5, 27 17, 33, 34 5, 26, 34	0 1 0	4 5 4

блокатор обзидан, а также активаторы изадрин и мезатон. Заметим, что эти вещества по влиянию на процесс транскрипции в своих группах являются наименее активными (см.табл.1). По-видимому, в силу близости химического строения фармакофорные признаки агонистов и антагонистов у них менее выражены, чем у прочих представителей данных двух групп. Вместе с тем обзидан все же существенно ингибирует транскрипцию, в то время как изадрин на нее не влияет, а мезатон оказывает хотя и слабое, но достоверное активирующее действие. На этом основании можно предположить, что общие свойства в пределах каждой из групп, а также качественные различия в действии антагонистов и агонистов определяются достаточно тонкими особенностями их химической структуры.

Данное заключение подтвердили результаты, полученные с помощью ЭТМ (табл.2). Ни в молекулах антагонистов, ни в молекулах агонистов не удастся выделить какой-либо конкретный единый для каждой из этих двух групп универсальный фармакофорный центр, целиком ответственный за их блокирующие либо активирующие эффекты. Вместе с тем удалось выявить большое количество общих электронно-топологических фрагментов весьма простого строения.

У блокаторов выявлен 31 общий фрагмент, каждый из которых присутствует только в молекулах данной группы и отсутствует в молекулах активаторов (4:0). У активаторов определено 18 наиболее общих фрагментов. Из них 15 присутствуют в каких-либо четырех из пяти исследованных молекул, но отсутствуют в группе антагонистов (0:4), а 3 фрагмента имеются во всех пяти соединениях данной группы, но одновременно присутствуют и в каком-либо одном из веществ блокирующего типа действия (1:5). Таким образом, как и

следовало ожидать из проведенной выше общей оценки исследованных структур, группа активаторов является более аморфной по сравнению с блокаторами.

В качестве примера в таблице 3 приведена электронно-топологическая матрица одного из общих фрагментов, найденных для блокаторов рецепторов при использовании атропина в качестве контрольной молекулы. Этот фрагмент состоит из двух связанных атомов углерода (№ 5 и № 6), принадлежащих ароматическому кольцу, и также связанных между собой атомов углерода (№ 15) и азота (№ 21), расположенных на определенном расстоянии от первой пары (рабочую нумерацию атомов в молекуле атропина см. в табл. 1).

Таблица 3. Электронно-топологическая матрица одного из общих фрагментов, найденных для блокаторов рецепторов при использовании атропина в качестве контрольной молекулы.

Атом *		По диагонали заряды (e); недиагональные элементы – расстояния между соответствующими атомами (Å)			
тип	№	5	6	15	16
C	5	-0,100	1,403	6,246	6,745
C	6	1,403	-0,033	6,019	6,740
C	15	6,246	6,019	+0,083	1,459
N	21	6,745	6,740	1,459	-0,389

\* структуру атропина и нумерацию атомов в его молекуле см. в табл. 2.

Кроме того структурное сходство веществ обеих групп было оценено количественно с помощью коэффициента Танимото. Рассчитывалось два варианта этого коэффициента. В каждом случае в качестве признаков молекул принимались расстояния между атомами. Признак считался присутствующим в двух молекулах, если расстояние совпадало с определенной точностью (0,5Å) и если совпадали типы атомов (первый вариант, таблица 4) или их заряды (второй вариант, таблица 5) с определенной точностью (0,1e). Средний коэффициент Танимото по группе активаторов (выделены жирным шрифтом) по первой таблице (таблица 4) составляет 0,428 а по второй (таблица 5) 0,435, по группе блокаторов 0,606 и 0,602 соответственно, между веществами разных групп - 0,419 и 0,433.

Таблица 4. Коэффициенты, полученные с использованием в качестве критериев типов атомов и расстояний между ними (расстояния считались одинаковыми при разнице меньше 0,5Å)

Молекула/№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>1. Изадрин</b>	1,000	0,692	0,386	0,663	0,305	0,764	0,368	0,661	0,452
<b>2. Мезатон</b>	0,692	1,000	0,525	0,727	0,214	0,542	0,258	0,475	0,317
<b>3. Клонидин</b>	0,386	0,525	1,000	0,442	0,118	0,314	0,142	0,286	0,175
<b>4. Карбахол</b>	0,663	0,727	0,442	1,000	0,212	0,521	0,253	0,450	0,311
<b>5. fMLP</b>	0,305	0,214	0,118	0,212	1,000	0,374	0,636	0,412	0,674
6. Обзидан	0,764	0,542	0,314	0,521	0,374	1,000	0,452	0,750	0,551
7. Празозин	0,368	0,258	0,142	0,253	0,636	0,452	1,000	0,497	0,778
8. Атропин	0,661	0,475	0,286	0,450	0,412	0,750	0,497	1,000	0,611
9. Иохимбин	0,452	0,317	0,175	0,311	0,674	0,551	0,778	0,611	1,000



Таблица 5. Коэффициенты, полученные с использованием в качестве критериев зарядов атомов ( $d = 0,1$ ) и расстояний между ними (расстояния считались одинаковыми при разнице меньше  $0,5\text{\AA}$ )

Молекула/№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Изадрин	1,000	0,692	0,378	0,692	0,305	0,806	0,368	0,733	0,452
2. Мезатон	0,692	1,000	0,537	0,739	0,214	0,557	0,258	0,513	0,317
3. Клонидин	0,378	0,537	1,000	0,465	0,118	0,314	0,142	0,286	0,175
4. Карбахол	0,692	0,739	0,465	1,000	0,214	0,571	0,258	0,519	0,317
5. fMLP	0,305	0,214	0,118	0,214	1,000	0,374	0,623	0,412	0,674
6. Обзидан	0,806	0,557	0,314	0,571	0,374	1,000	0,452	0,736	0,551
7. Празозин	0,368	0,258	0,142	0,258	0,623	0,452	1,000	0,494	0,771
8. Атропин	0,733	0,513	0,286	0,519	0,412	0,736	0,494	1,000	0,611
9. Иохимбин	0,452	0,317	0,175	0,317	0,674	0,551	0,771	0,611	1,000

Молекула/№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Изадрин	1,000	0,692	0,378	0,692	0,305	0,806	0,368	0,733	0,452
2. Мезатон	0,692	1,000	0,537	0,739	0,214	0,557	0,258	0,513	0,317
3. Клонидин	0,378	0,537	1,000	0,465	0,118	0,314	0,142	0,286	0,175
4. Карбахол	0,692	0,739	0,465	1,000	0,214	0,571	0,258	0,519	0,317
5. fMLP	0,305	0,214	0,118	0,214	1,000	0,374	0,623	0,412	0,674
6. Обзидан	0,806	0,557	0,314	0,571	0,374	1,000	0,452	0,736	0,551
7. Празозин	0,368	0,258	0,142	0,258	0,623	0,452	1,000	0,494	0,771
8. Атропин	0,733	0,513	0,286	0,519	0,412	0,736	0,494	1,000	0,611
9. Иохимбин	0,452	0,317	0,175	0,317	0,674	0,551	0,771	0,611	1,000

Из приведенных результатов расчетов следует, что соединения в группе блокаторов обладают большим сходством друг с другом, чем соединения группы активаторов, которые практически не выделяются из общей массы ФАВ обеих групп.

Ясно, что представленные данные не дают оснований для строгой интерпретации механизмов блокирующего и активирующего эффектов исследуемых веществ на использованной ферментной системе транскрипции. Понятно также, что ни фрагмент, представленный в табл.3, ни каждый из прочих найденных общих электронно-топологических фрагментов в отдельности не могут определять агонистическую либо антагонистическую активность исследуемых ФАВ. Не исключено, что в случае торможения процесса транскрипции молекулами антагонистов рецепторов определенное место может иметь механизм интеркаляции. Хотя, исходя из структурного анализа интеркаляторов [12], данными свойствами из числа исследованных блокаторов могут обладать только празозин и в некоторой степени иохимбин, а для обзидана и атропина данный механизм практически исключается.

Понятно, что в настоящей статье приведены результаты исследований с весьма ограниченным кругом веществ. Однако в их число входят все наиболее характерные блокаторы и активаторы основных типов рецепторов адреналина и ацетилхолина, а также качественно отличающийся от предыдущих полипептидный агонист. Поэтому полученные результаты можно расценивать как проявления некоторых наиболее общих закономерностей.

С большей вероятностью можно предположить, что такие наиболее общие фармакодинамические свойства веществ, как активирующая либо блокирующая направленность их действия на те или иные биохимические процессы, в свою

очередь определяются и наиболее общими признаками строения ФАВ. Эти признаки не могут быть сведены к какой-либо одной конкретной фармакофорной группировке, как это имеет место при установлении связи между структурой и проявлением какого-то более частного вида активности, скажем, блокады или активации строго определенного рецептора.

Надо полагать, что наиболее общие признаки строения ФАВ, объединенных лишь по общей направленности действия на биосубстраты, заключаются в сочетаниях множества более частных структурных характеристик. В свою очередь данное предположение подтверждает развиваемую нами [1;2] концепцию биорегуляторной стереотипии \*и соответствующий подход к построению иерархической классификации ФАВ. В частности, полученные данные подтверждают правомочность выделения групп блокаторов и активаторов биосубстратов при построении второй ступени данной классификации.

Работа выполнялась в рамках проектов INTAS 95-0067 и 95-1115.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Луйк А.И. (1998) Теоретическая и экспериментальная химия. **34**, 199-213.
2. В.П.Кухарь, А.И.Луйк (ред.) (1992) Химия биорегуляторных процессов. Киев: Наукова думка.
3. Пода Г.И., Димоголо А.С., Танчук В.Ю., Тетко И.В., Кошель М.И., Луйк А.И. (1996) Хим.-фарм. журн., **30**, 29-35
4. Sheridan R.P., Rusinko A., Nilakantan R., Venkataraghavan R. (1989) Proc. Nat. Acad. Sci. USA. **86**, 8165-8169.
5. Davanloo P., Rosenberg A.H., Dunn J.J., and Studier F.W. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. **81**, 2035-2043.
6. Krieg P.A., Melton D.A. (1987) Methods Enzymol. N 155. 397-415.
7. Димоголо А.С., Горбачев М.Ю., Чумаков Ю. М., Берсукер И.Б., Гитлина Л.С., Голендер В.Е., Розенблит А.Б. (1988) Хим. Фарм. Журнал. **22**, 1355-1361.
8. Marshall G.R., Motoc I., (1986) Approaches to the conformation of the drug bound to the receptor. Molecular Graphics and Drug Design. / Eds. Burgen A.S.V., Roberts G.G.K., and Tute M.S.- Amsterdam : Elsevier, 115-156.
9. Bron C., Kebrosch J. (1973) Commun. Assoc. Comput. Machinery. **16**, 575-577.
10. Golender V.E., Vorpagel E.R. (1993) Computer assisted pharmacophore identification. 3D QSAR in Drug Design. / Ed. Kubinyi.- Leiden : ESCOM. 137-149.
11. Wild D.J., Willett P. (1994) J. Chem. Inf. Comput. Sci. **34**, 224-31.
12. Зенгер В., (1987) Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. Москва: Мир. - 584 с.



Поступила 22.08.99.

**COMMON PROPERTIES OF PHARMACOLOGICAL AGONISTS AND  
ANTAGONISTS OF EXTERNAL MEMBRANE RECEPTORS.**

A.I. LUIK<sup>1</sup>, V.V. PROKOPENKO, V.YU. TANCHUK,  
V.V. KHOLODOVICH, I.V. SEMENUTA.

<sup>1</sup>Author to whom correspondence should be addressed.

Institute of Bioorganic and petroleum chemistry of the National  
Academy of Sciences of Ukraine.  
Murmanskaya, 1253660 Kiev UKRAINE

Using experimental transcription model *in vitro*, and method of electron-topological calculations the elements of pharmacological and structural community have been found in the groups of physiologically active compounds (PAC) blocking and activating external cellular receptors. This finding confirms the necessity of subdivision special groups of bio-substrates blockators and activators for hierarchical classification, of PAC.

**Key words:** transcription *in vitro*, structure-activity relationship, electron topological method