

ОБЗОР

©Коллектив авторов

ЛИГАНДЫ ГЛУТАМАТНЫХ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И НОВЫЕ ХЕМОТИПЫ

*Е.В. Радченко, А.С. Тараканова, Д.С. Карлов, М.И. Лавров, В.А. Палюлин**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/3; *эл. почта: vap@qsar.chem.msu.ru

Ионотропные глутаматные рецепторы подтипа α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиононовой кислоты (АМРА) играют ключевую роль в обеспечении синаптической пластичности, представляющей собой один из механизмов обучения и формирования памяти, а также могут выступать как мишени при создании новых классов лекарственных средств для лечения или существенной коррекции целого ряда серьёзных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний. Поиск и исследования различных типов лигандов АМРА-рецепторов привлекают значительное внимание как академических организаций, так и фармацевтических компаний по всему миру. Данный обзор посвящен в основном достижениям в этой области, опубликованным за последние годы. Рассмотрены архитектура и механизм функционирования рецептора, а также основные сайты связывания и типы его лигандов. Особое внимание уделяется исследованиям механизмов действия и новым хемотипам агонистов и конкурентных антагонистов АМРА-рецептора, положительных и отрицательных аллостерических модуляторов, аллостерических модуляторов, зависящих от вспомогательных белков, и блокаторов ионного канала.

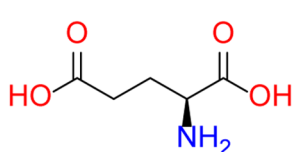
Ключевые слова: глутаматергическая система; АМРА-рецептор; модуляторы; антагонисты; механизм действия; молекулярное моделирование

DOI: 10.18097/PBMC20216703187

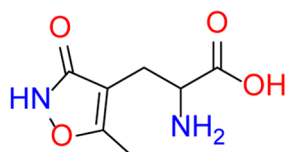
ВВЕДЕНИЕ

Глутаминовая кислота (**1**) принадлежит к числу основных возбуждающих нейромедиаторов и является ключевым нейромодулятором, регулирующим функционирование синапсов и нервных путей в различных пространственных и временных масштабах [1, 2]. Глутаматергическая система играет важнейшую роль в функционировании центральной нервной системы млекопитающих и патогенезе многих неврологических и нейродегенеративных заболеваний. Разнообразие её функций обеспечивается широким набором рецепторов, принадлежащих к двум семействам: ионотропные глутаматные рецепторы (iGluR) представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы, вызывающие при действии глутамата токи возбуждения, а метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR), относящиеся к числу рецепторов, сопряжённых с G-белками, управляют клеточными процессами через опосредуемые G-белками сигнальные каскады. В свою очередь, ионотропные глутаматные рецепторы подразделяют на три подсемейства, названные по их селективным агонистам — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропиононовой кислоте (АМРА) **2**, N-метил-D-аспарагиновой кислоте

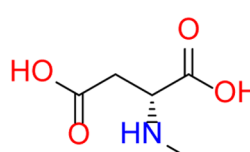
(NMDA) **3** и каиновой кислоте (КА) **4** [2, 3]. Обладая похожей общей архитектурой, они существенно различаются по своей детальной структуре, функциям и фармакологическим характеристикам. АМРА-рецепторы присутствуют в ЦНС в наибольшем количестве и отличаются наиболее быстрой передачей сигнала. Они играют ключевую роль в обеспечении синаптической пластичности, представляющей собой один из механизмов обучения и формирования памяти [4, 5], а также могут выступать как мишени для создания новых классов лекарственных средств для лечения или существенной коррекции целого ряда серьёзных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, мягкие когнитивные расстройства, возрастные нарушения когнитивных функций и памяти, аутизм, депрессия, наркозависимость и др. [2, 6]. С учётом этого поиск и исследования различных типов лигандов АМРА-рецепторов привлекают значительное внимание как академических организаций, так и фармацевтических компаний по всему миру. Данный обзор посвящён в основном достижениям в этой области, опубликованным начиная с 2016 года; результаты предшествующих исследований представлены, например, в обзорах [4, 7-9].



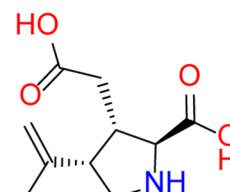
1 Glu



2 AMPA



3 NMDA



4 KA



1. АРХИТЕКТУРА И МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АМРА-РЕЦЕПТОРА

Как и другие ионотропные глутаматные рецепторы, АМРА-рецептор представляет собой тетрамерный белок, состоящий из четырёх субъединиц, которые образуют катионный канал (рис. 1). Каждая из субъединиц включает внеклеточный аминоконцевой домен (ATD), лиганд-связывающий домен (LBD), содержащий сайт связывания агониста, трансмембранный домен (TMD), формирующий пору ионного канала, и внутриклеточный С-концевой домен (CTD) [10, 11]. Трансмембранные домены образуют симметричный тетрамер, а лиганд-связывающий и аминоконцевой домены имеют структуру димеров, причём топология контактов между субъединицами в них различается. Выделяют четыре подтипа субъединиц АМРА-рецептора (GluA1–GluA4), которые могут объединяться в гомо- или гетеротетрамеры. Поскольку все субъединицы несколько различаются по кинетике функционирования канала, селективности и транспортным свойствам, это обеспечивает значительное функциональное разнообразие популяции рецепторов. Оно дополнительно усиливается благодаря альтернативным вариантам процессинга мРНК (посттранскрипционной модификации), который может затрагивать как минимум три сайта. Особое значение имеет замена глутамина на аргинин в области поры канала субъединицы GluA2 (на конце трансмембранной петли M2), влияющая на проницаемость канала для ионов кальция и

его блокирование эндогенными полиаминами [12–14]. Большая часть АМРА-рецепторов содержит GluA2 и проницаема только для Na^+ , но не Ca^{2+} , однако небольшая, но важная часть популяции не включает эту субъединицу (или не подвергается модификации), что делает такие рецепторы проницаемыми для кальция и способствует развитию эксайтотоксичности. Напоминая этим NMDA-рецепторы и опосредованно взаимодействуя с ними, они могут играть ключевую роль в синаптической пластичности при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера и шизофрению [12, 14, 15].

За последние несколько лет удалось достичь значительных успехов в понимании механизма функционирования АМРА-рецептора и, в частности, открытия и закрытия ионного канала. Это связано прежде всего с развитием методов рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии, что позволило получить целый ряд полноразмерных структур рецептора, моделирующих различные его состояния, и проанализировать конформационные различия между ними [11, 16]. В упрощённом виде схема процессов, происходящих при связывании рецептора с агонистом, представлена на рисунке 2. Ключевую роль в функционировании рецептора играет лиганд-связывающий домен, имеющий форму “двустворчатой раковины” (clamshell), внутри которой (между долями D1 и D2) находится сайт связывания агониста. В свободном рецепторе в закрытом состоянии (состоянии покоя) трансмембранные спирали M3 сближены, закрывая

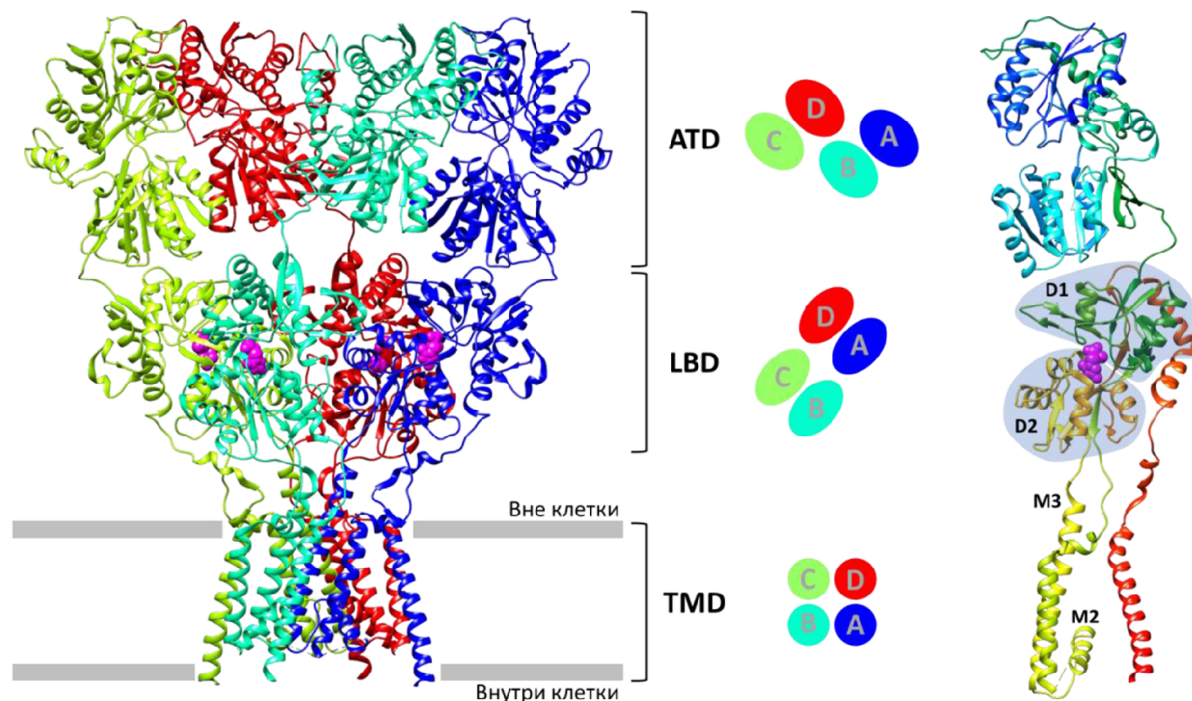


Рисунок 1. Архитектура АМРА-рецептора: общий вид структуры рецептора (PDB: 5VHZ) и его расположение в мембране (слева; отдельные субъединицы окрашены разными цветами), топология контактов субъединиц и симметрия трансмембранного, лиганд-связывающего и аминоконцевого доменов (в центре), структура отдельной субъединицы (справа; основная цепь окрашена по цветовой схеме “радуга”). Положение сайта связывания агонистов и конкурентных антагонистов показано фиолетовым цветом; в структуре субъединицы отмечены доли D1 и D2 лиганд-связывающего домена, а также трансмембранные сегменты M2 и M3.

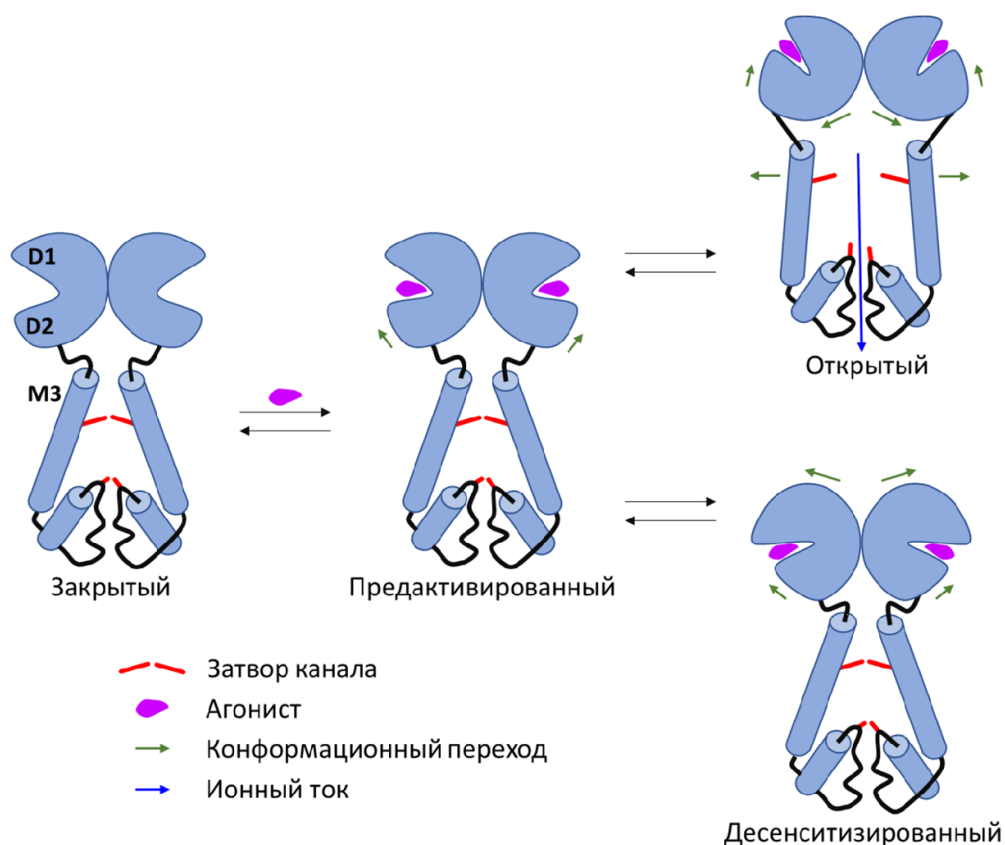


Рисунок 2. Упрощённая схема механизма функционирования AMPA-рецептора (открытия и закрытия ионного канала).

пору канала. При связывании агониста раковина частично закрывается за счёт смещения доли D2 к доле D1, и рецептор переходит в предактивированное состояние, в котором канал по-прежнему полностью закрыт. Дальнейшее сближение долей D2 и D1 в ходе открытия канала при сохранении взаимодействия “задних” частей раковин в димере вызывает существенное расхождение долей D2, которое достаточно быстро приводит к натяжению линкеров между LBD и TMD и, как следствие, расхождению трансмембранных спиралей M3 и открытию затвора канала.

Важной особенностью AMPA-рецептора является склонность к десенситизации, то есть закрытию канала (или снижению его проницаемости) при сохранении связывания агониста. Этот процесс ограничивает длительность активации и величину общего ионного тока, а также может влиять на внутриклеточный транспорт рецептора [3, 11]. Десенситизация объясняется тем, что при закрытой конформации раковин термодинамически более выгодным оказывается поворот их задних частей относительно друг друга, приводящий к расхождению долей D1, сближению долей D2, ослаблению натяжения линкеров и стабилизации закрытого состояния трансмембранного домена [11, 16]. Переход рецептора из открытого состояния в десенситизированное осуществляется не напрямую, а только через предактивированное состояние. При высвобождении агониста предактивированное состояние переходит в закрытое.

Также в последние годы была окончательно признана важная роль так называемых вспомогательных белков (auxiliary proteins) AMPA-рецепторов, которые образуют с ними рецепторные сигнальные комплексы и могут модулировать их транспорт, открытие и закрытие, фармакологическое поведение и проницаемость, обеспечивая тонкую настройку функций AMPA-рецептора в пространстве и времени [10, 16-18]. Показано, что присутствие определённых вспомогательных белков (или их отсутствие при исследовании рекомбинантного рецептора) может существенно влиять на наблюдаемую активность различных классов лигандов рецептора [16, 19, 20], а лиганды, селективные к комплексам AMPA-рецептора с определёнными белками, обеспечивают возможность адресного управления фармакологическим эффектом [21, 22].

В настоящее время к вспомогательным белкам AMPA-рецептора относят широкий спектр структурно не связанных с рецептором трансмембранных белков, принадлежащих к нескольким группам [16, 17]:

- трансмембранные регуляторные белки AMPA-рецептора (transmembrane AMPA receptor regulatory proteins, TARP), в том числе открытый первым старгазин ($\gamma 2$), $\gamma 3$, $\gamma 4$, $\gamma 5$, $\gamma 7$ и $\gamma 8$, структура которых включает четыре трансмембранные спирали и ряд внеклеточных петель, содержащих фрагменты β -слоя и разупорядоченные участки; образование комплексов с TARP потенцирует токи рецептора;

- белок GSG1L (germ cell-specific gene 1-like protein), обладающий сходной с TARP общей структурой (что позволяет отнести две эти группы к семейству клаудинов), однако оказывает “ингибирующее” действие на рецептор;
- корнишон-гомологичные белки (cornichon homologs, CNIH), содержащие четыре трансмембранные спирали, причем пространственная структура трансмембранного домена весьма похожа на TARP (несмотря на другой порядок соединения спиралей), однако внеклеточный домен отсутствует;
- белки семейства Shisa/CKAMP (cysteine-knot AMPA receptor modulating protein, модуляторный белок AMPA-рецептора с цистеиновым узлом), включающие один трансмембранный домен, внеклеточный мотив цистеинового узла и длинный внутриклеточный С-концевой хвост;
- белки SynDIG1 и SynDIG4, содержащие один трансмембранный домен и длинный внеклеточный С-концевой хвост с мембрано-ассоциированным доменом.

Белки TARP, GSG1L и CNIH наиболее хорошо изучены и, по-видимому, чаще встречаются в различных отделах мозга. По данным криоэлектронной микроскопии, они образуют с AMPA-рецептором комплексы, содержащие до четырёх молекул вспомогательного белка, каждая из которых ассоциирована с трансмембранным доменом своей субъединицы рецептора [16, 17] (пока не вполне ясно, какие из возможных стехиометрий комплексов реализуются в физиологических условиях и/или достаточны для проявления наблюдаемых эффектов). Внеклеточные петли TARP и GSG1L могут взаимодействовать с лиганд-связывающим доменом [23, 24]. Предполагается, что TARP могут препятствовать значительной структурной перестройке лиганд-связывающих доменов в десенситизированном рецепторе и тем самым облегчать восстановление конфигурации димера (или даже способствовать ресенситизации), а GSG1L за счёт взаимодействия с внеклеточными доменами стабилизирует десенситизированный рецептор в конформациях, несовместимых с открытием канала [16, 24]. Имеющиеся данные о взаимодействии TARP также и с аминоконцевым доменом [25] пока не получили структурного объяснения.

2. САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ И ТИПЫ ЛИГАНДОВ AMPA-РЕЦЕПТОРА

По сравнению с NMDA-рецептором, для AMPA-рецептора известно меньше сайтов связывания лигандов [2]. Они кратко охарактеризованы ниже.

- Оростерический сайт связывания агонистов и конкурентных антагонистов расположен внутри “раковины” лиганд-связывающего домена.
- Сайт связывания положительных аллостерических модуляторов расположен на интерфейсе между субъединицами димерного лиганд-связывающего домена.

- Сайт связывания отрицательных аллостерических модуляторов (неконкурентных антагонистов, неконкурентных ингибиторов) находится в линкерной области между лиганд-связывающим и трансмембранным доменами.
- Сайт связывания TARP-зависимых аллостерических модуляторов находится на интерфейсе между взаимодействующими трансмембранными сегментами TARP и рецептора.
- Сайты связывания блокаторов располагаются в поре ионного канала (преимущественно для Ca^{2+} -проницаемых форм рецептора).
- На основе структурных данных, молекулярного моделирования и анализа характеристик карманов прогнозируется наличие ещё одного потенциального сайта связывания на интерфейсе между субъединицами димерного аминоконцевого домена [26]. Предположительно этот сайт характерен только для рецепторов GluA3, а взаимодействующие с ним лиганды пока не известны.
- Имеются также данные о модуляции AMPA-рецепторов ионами Zn^{2+} [27, 28] и оксидом азота (NO) [29].

Необходимо отметить, что рецептор может связываться одновременно с несколькими лигандами, в том числе в различных сайтах, например, с конкурентными антагонистами и отрицательными аллостерическими модуляторами [30] или различными вспомогательными белками [17]. В некоторых случаях при связывании наблюдаются кооперативные эффекты, поддающиеся кинетическому моделированию [31]. Наконец, антагонисты, селективные к определенным субъединицам, могут вызывать общее потенцирование рецептора за счёт снижения связывания агониста и, как следствие, ослабления десенситизации [32].

Основные результаты исследований этих сайтов и их лигандов, полученные в последние годы, будут рассмотрены ниже.

2.1. Оростерический сайт связывания агонистов и конкурентных антагонистов

Как отмечалось ранее, оростерический сайт расположен внутри “раковины” лиганд-связывающего домена и обеспечивает связывание полных и частичных агонистов, а также конкурентных антагонистов рецептора. Хотя в предшествующие годы уже были выполнены обширные исследования его лигандов, он продолжает привлекать внимание как мишень для разработки потенциальных лекарственных веществ и/или фармакологических инструментов, главным образом конкурентных антагонистов рецептора.

Развитие классического для конкурентных антагонистов AMPA-рецептора скаффолда хиноксалин-2,3-диона позволило получить большую серию аналогов с различным профилем селективности в отношении ионотропных глутаматных рецепторов, включая селективный антагонист AMPA-рецептора 5 [33]. В ходе детального анализа связывания хиноксалиндионов было показано,

что эти соединения (например, динитропроизводное **6**) легко депротонируются при pH, близких к физиологическим, и взаимодействуют с рецептором именно в анионной форме [34]. Путём модификации этого скелета были разработаны обратимые фотопереклюцаемые антагонисты типа **7** (антагонистической активностью обладает *транс*-форма, образующаяся при облучении светом с длиной волны 600 нм и переходящая в неактивную *цис*-форму при 400-500 нм, что позволяет точно и неинвазивно управлять работой рецепторов в пространстве и во времени) [35]. На основе объединения скелетов хиноксалиндиона и кинуреновой кислоты была сконструирована серия хинозалиндионов, включая потенциальный противозипелептический препарат селурампанел **8** [36]. На основе скелета арил- и гетарил-замещенных фенилаланинов была получена серия конкурентных антагонистов AMPA-рецептора типа **9** и с помощью молекулярного докинга проанализированы их возможные способы связывания [37, 38].

2.2. Сайт связывания положительных аллостерических модуляторов

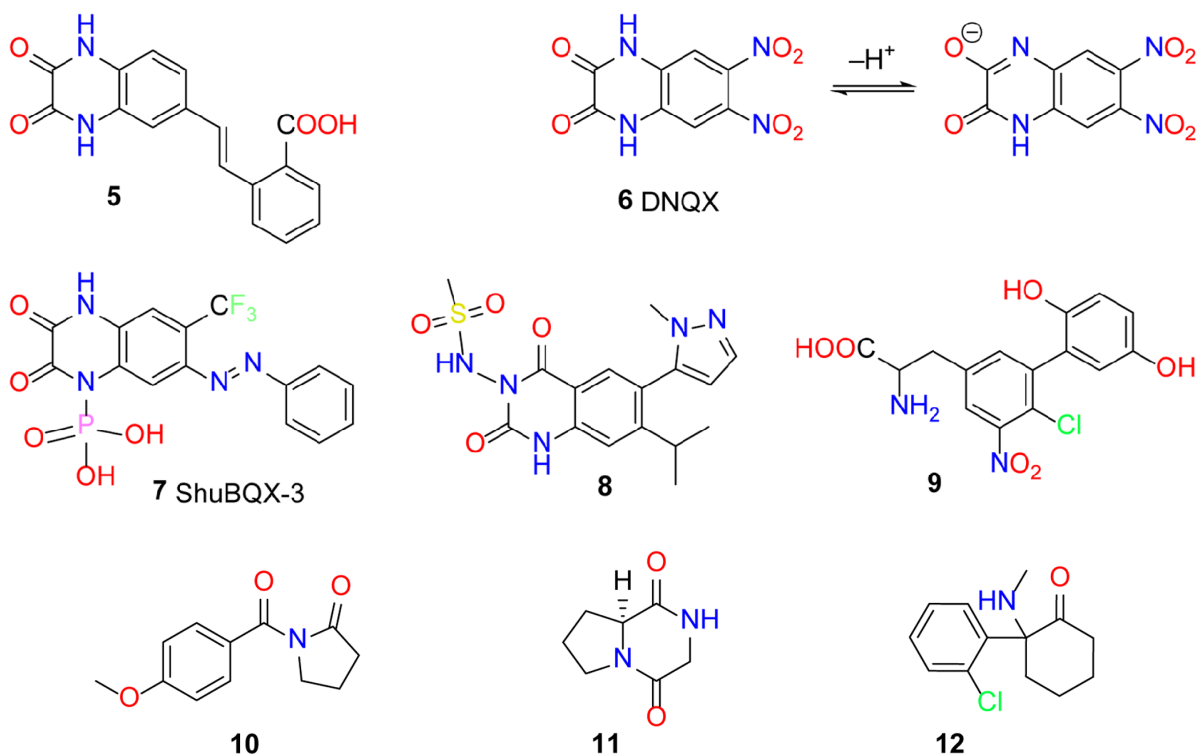
Положительные аллостерические модуляторы (РАМ) AMPA-рецептора (ампакины) связываются в аллостерическом сайте, расположенном на интерфейсе между субъединицами димерного лиганд-связывающего домена [4]. Предполагается, что их потенцирующее действие на рецептор может объясняться стабилизацией его открытой формы и/или уменьшением десенситизации. Такие модуляторы привлекают большое внимание благодаря их способности улучшать процессы обучения и формирования памяти, а также нейропротекторному действию, что делает их привлекательными

кандидатами для разработки лекарств для лечения когнитивных расстройств (включая ранние стадии болезни Альцгеймера), депрессии и ряда других патологий ЦНС [4, 5, 9].

Отражая общую симметрию димерного лиганд-связывающего домена, сайт связывания имеет симметричную структуру, включающую центральный и два боковых кармана, причём в различных его участках могут связываться молекулы весьма разного размера и химической структуры — от небольших ноотропных соединений (например, анирацетам **10**) до довольно больших и сложных [4, 39] (рис. 3). Возможно, это одна из причин, которые препятствуют разработке общих принципов молекулярного дизайна РАМ, несмотря на закономерности связи структура-активность, найденные в отдельных рядах соединений, имеющие экспериментальные данные по структуре комплексов ряда модуляторов с рецептором, а также успехи молекулярного моделирования с применением методов фармакофорного анализа, анализа связи двумерной и трёхмерной структуры с активностью, молекулярного докинга и молекулярной динамики [2, 39-42].

Среди ноотропных соединений следует упомянуть эндогенный пептид циклопролилглицин **11** и его аналоги, для которых было подтверждено потенцирующее действие на AMPA-рецептор (а также взаимодействие с рядом других мишеней) [43, 44].

Кетамин **12** на протяжении нескольких десятилетий применяется как внутривенный анестетик и до последнего времени рассматривался только как блокатор NMDA-рецепторов. Тем не менее, в 2000 г. было обнаружено, что в субанестетических концентрациях он обладает антидепрессантной активностью, а в 2019 г. он был одобрен FDA



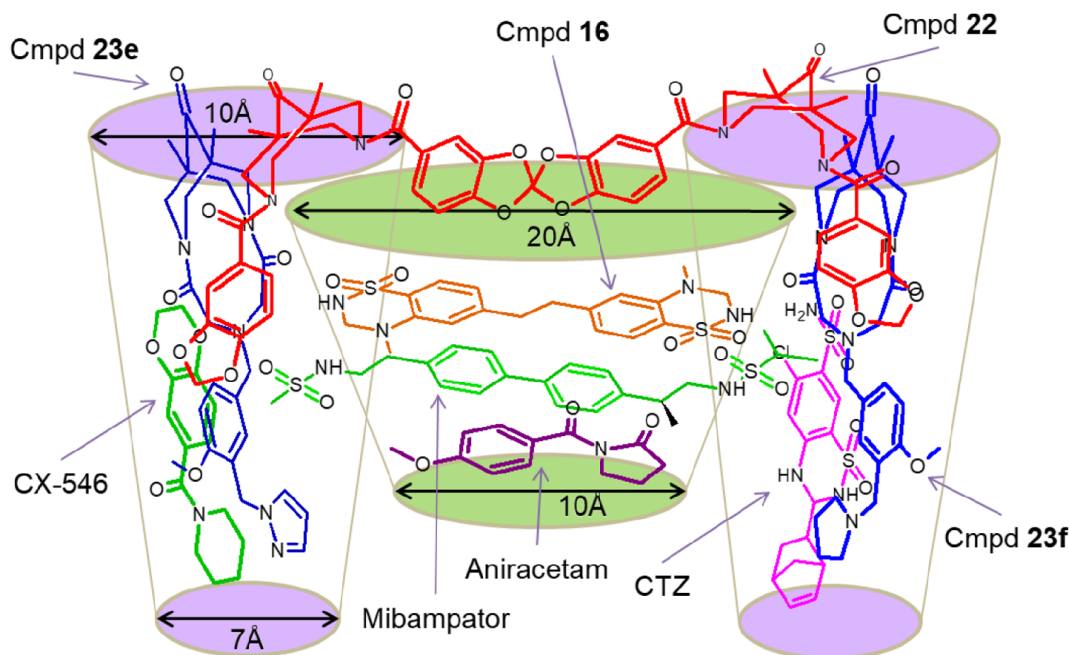
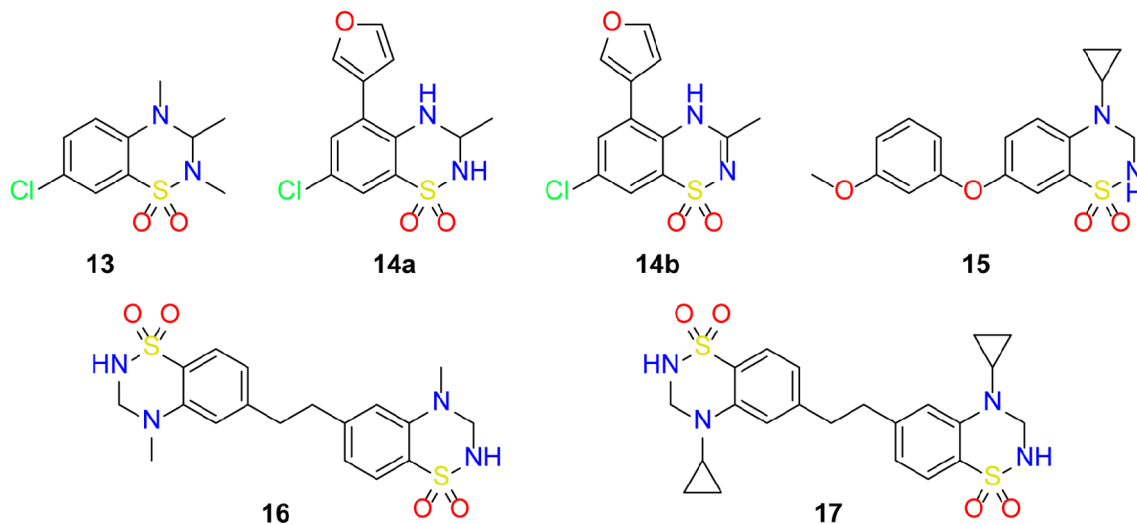


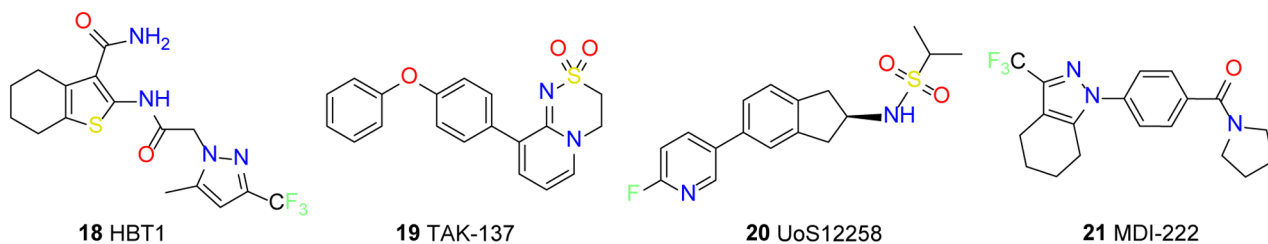
Рисунок 3. Общая архитектура сайта связывания положительных аллостерических модуляторов АМРА-рецептора и локализация некоторых ключевых модуляторов по данным рентгеноструктурного анализа, молекулярного докинга и молекулярной динамики. Зелёным цветом отмечен центральный карман, фиолетовым — симметричные боковые карманы.

в качестве антидепрессанта, обладающего рядом преимуществ по сравнению с ранее применявшимися препаратами. Детальный механизм антидепрессантного действия кетамина, его метаболитов и аналогов пока до конца не ясен, однако показано, что важную роль в нём играет потенциация АМРА-рецепторов [45-47]. Антидепрессантные эффекты обнаружены также и для ряда других классов положительных аллостерических модуляторов [48-50].

Хотя производные и аналоги бензотиадiazиндиоксида представляют собой один из наиболее тщательно изученных классов положительных аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов, их исследования продолжают вызывать значительный интерес. В процессе поиска новых хемотипов модуляторов и изучения связи их структуры и активности был найден

ряд высокоактивных структур, например, **13** [51], **14a** и сопоставимый с ней по активности ненасыщенный метаболит **14b** [52]. В ряде случаев обнаруженные в ходе исследования “неожиданные” зависимости структура-активность удалось объяснить с использованием термодинамического анализа, экспериментальных данных о способе связывания и молекулярного моделирования [53, 54]. В отличие от большинства исследованных бензотиадiazиндиоксидов, допускающих независимое связывание двух молекул модулятора в разных участках сайта связывания на интерфейсе димера LBD, фенокси-производное **15** [55] и специально сконструированные димерные соединения **16** и **17** [39] при связывании одной молекулы занимают несколько участков сайта и обладают активностью в наномолярном диапазоне.





Путём скрининга библиотек соединений были найдены новые хемотипы положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецептора **18** [56] и **19** [49, 56, 57]. В отличие от большинства других модуляторов, для них характерна обычная (сигмоидальная), а не колоколообразная форма зависимости “концентрация-ответ”, что, предположительно, связано с отсутствием агонистического действия при высоких концентрациях. Это может обеспечивать более широкое терапевтическое окно и снижать риск побочных эффектов. С целью минимизации рисков побочного (прежде всего судорожного) действия модуляторов исследовались также соединения **20** [58] и **21** [59].

Целый ряд интересных структур модуляторов AMPA-рецепторов был получен в последние годы в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова. Так, для ряда диацильных производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана типа **22** [60-62] обнаружено потенцирование токов AMPA-рецептора (для **22** в диапазоне

концентраций 0,01-10 нМ, причём максимальное увеличение на 110% достигается при 1 нМ) и антиамнестические свойства *in vivo*, а также изучено их специфическое связывание с нейронами [63]. По уточнённым данным молекулярного докинга, для этих соединений предполагается аналогичный циклотиазиду способ связывания двух симметричных молекул положительного модулятора на интерфейсе димера LBD [62] (рис. 4).

Для некоторых новых скаффолдов наблюдаются скачки активности, то есть существенные изменения величины и даже характера активности при незначительных изменениях структуры соединения. Возможные причины этого явления в настоящее время являются предметом исследований. Например, среди производных трициклического скаффолда **23** [64-66] соединение **23a** неактивно, соединения **23b** и **23e** в широком диапазоне концентраций являются положительными модуляторами AMPA-рецептора (максимальное потенцирование на 30% при 1 нМ и на 40% при 0,001 нМ соответственно), а соединения

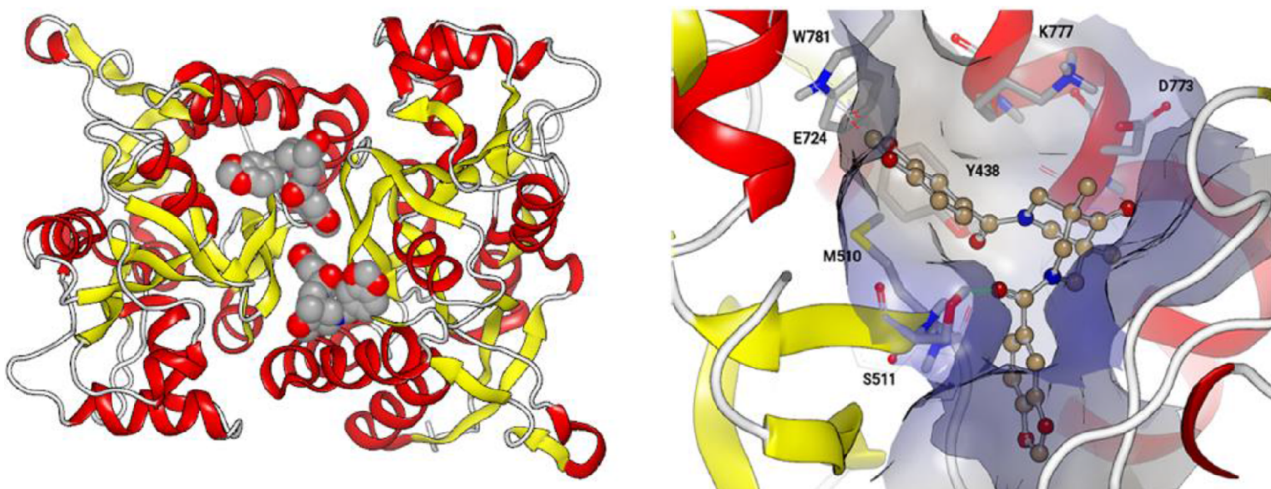
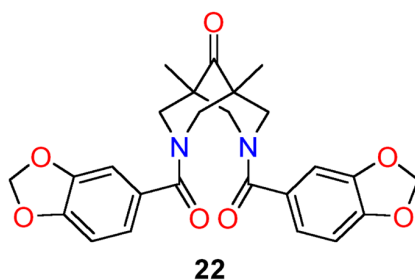


Рисунок 4. Возможный способ связывания соединения **22** в димере LBD AMPA-рецептора подтипа GluA1 по данным молекулярного докинга [62] (слева — симметричные сайты связывания двух молекул лиганда на интерфейсе двух субъединиц, справа — детальная структура сайта связывания). Воспроизведено из публикации [62] с разрешения правообладателя (Springer).

23c, **23d** и **23f** — отрицательными модуляторами (максимальное снижение тока на 20% при 0,1 нМ, 35% при 0,01 нМ и 35% при 1 нМ соответственно).

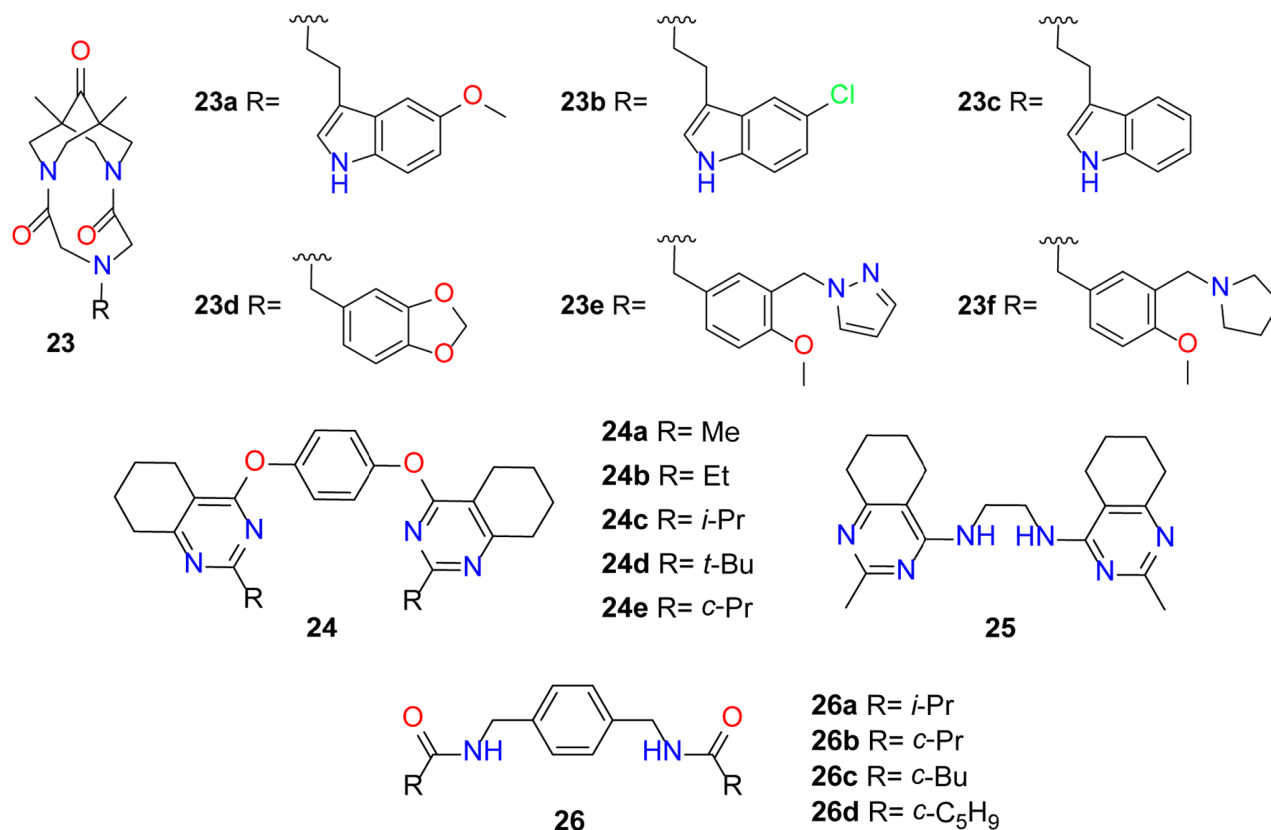
Среди производных бис(тетрагидрохиназолинов) [67, 68] соединения **24a**, **24b** и **24d** в широком диапазоне концентраций представляют собой положительные модуляторы АМРА-рецептора (максимальное потенцирование на 70% при 1 нМ, 55% при 1 нМ и 45% при 1 мкМ соответственно), соединение **24e** практически неактивно, а соединения **24c** и **25** — отрицательные модуляторы (максимальное снижение тока на 30% при 0,1 нМ и $EC_{50} = 14$ мкМ соответственно). В ряду бис(амидов) соединение **26a** в широком диапазоне концентраций является положительным модулятором рецептора (максимальное потенцирование на 40% при 1 нМ), а соединения **26b-26d** — отрицательными модуляторами (максимальное снижение тока соответственно на 20%, 50% и 40% при 1 нМ) [69, 70].

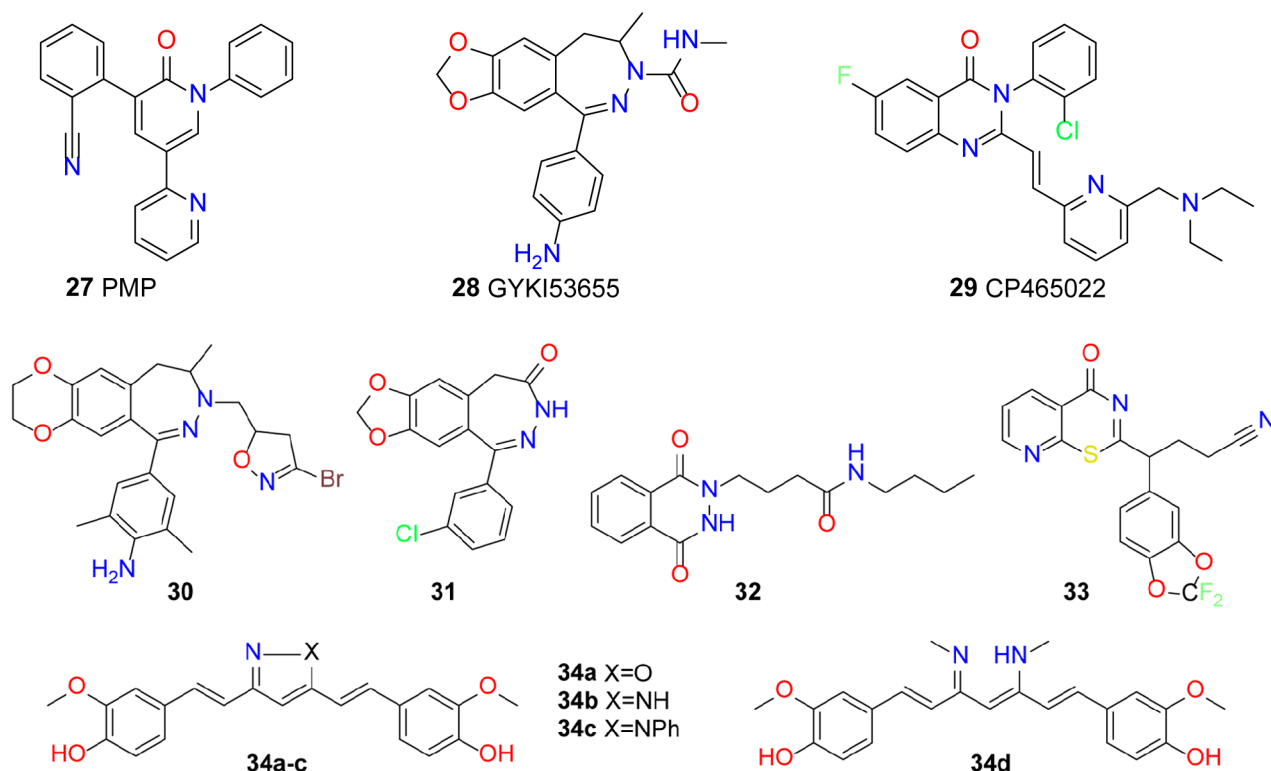
2.3. Сайт связывания отрицательных аллостерических модуляторов (неконкурентных антагонистов, неконкурентных ингибиторов)

Многие исследованные отрицательные аллостерические модуляторы (неконкурентные антагонисты, неконкурентные ингибиторы) АМРА-рецептора связываются в линкерной области между лиганд-связывающим и трансмембранным доменами, нарушая передачу сигнала в процессе активации рецептора и открытия ионного канала. Хотя для целого ряда антагонистов с подтверждённым неконкурентным характером действия пока отсутствует информация о месте связывания или механизме действия, они также будут рассмотрены в этом разделе.

Классическим примером отрицательных аллостерических модуляторов (неконкурентных антагонистов) АМРА-рецептора является перампанел **27**, одобренный FDA в 2012 г. в качестве противоэпилептического средства [71]. Проведённые с тех пор исследования и опыт клинического применения указывают, что он представляет собой эффективное противоэпилептическое средство с широким спектром и новым механизмом действия [72], а также может оказаться полезным для смягчения функциональных и когнитивных нарушений после инсульта [73, 74]. Кроме того, продемонстрировано его противоопухолевое действие в отношении опухолей мозга [75, 76] и возможная эффективность отрицательных аллостерических модуляторов со сходным механизмом действия в отношении опухолей других органов [77].

Способ связывания и механизм действия перампанела, а также отрицательных аллостерических модуляторов ряда 2,3-бензодиазепина **28** (GYKI53655) и хинозапин-4-она **29** (CP465022) были детально проанализированы с применением методов рентгеноструктурного анализа, направленного мутагенеза, молекулярной и квантовой механики, молекулярного докинга и молекулярной динамики [78-81]. Все эти модуляторы связываются в интерфейсной области трансмембранного домена в одном и том же неизбирательном кармане (точнее, четырёх симметричных карманах), причём связывание обеспечивают множественные слабые контакты, а большой гибкий карман может адаптироваться к структурно различным лигандам в различных ориентациях. Молекулы модуляторов





играют роль “клиньев” между трансмембранными сегментами, препятствуя смещению спирали M3 при открытии канала.

Несмотря на выполненные ранее обширные исследования скаффолда 2,3-бензодиазепина, он продолжает вызывать определённый интерес при поиске новых отрицательных модуляторов AMPA-рецептора. В частности, в последние годы были получены его изоксазолиновые производные типа **30** [82] и *мета*-хлорфенильный аналог **31** (при этом *орто*-хлорпроизводное неактивно) [83]. Кроме того, исследовались производные фталазин-1,4-диона (например, **32**) [84] и пиридопиазинона (например, **33**) [85]. Неконкурентное ингибирующее действие и влияние на кинетику десенситизации и деактивации для различных подтипов AMPA-рецептора обнаружено также у ряда производных куркумина **34** [86, 87].

Интересно отметить, что в качестве неконкурентных ингибиторов AMPA- и каинатного рецептора с различным профилем селективности могут также выступать аптамеры РНК, найденные путём систематического эволюционного отбора, и их химически модифицированные аналоги [88, 89].

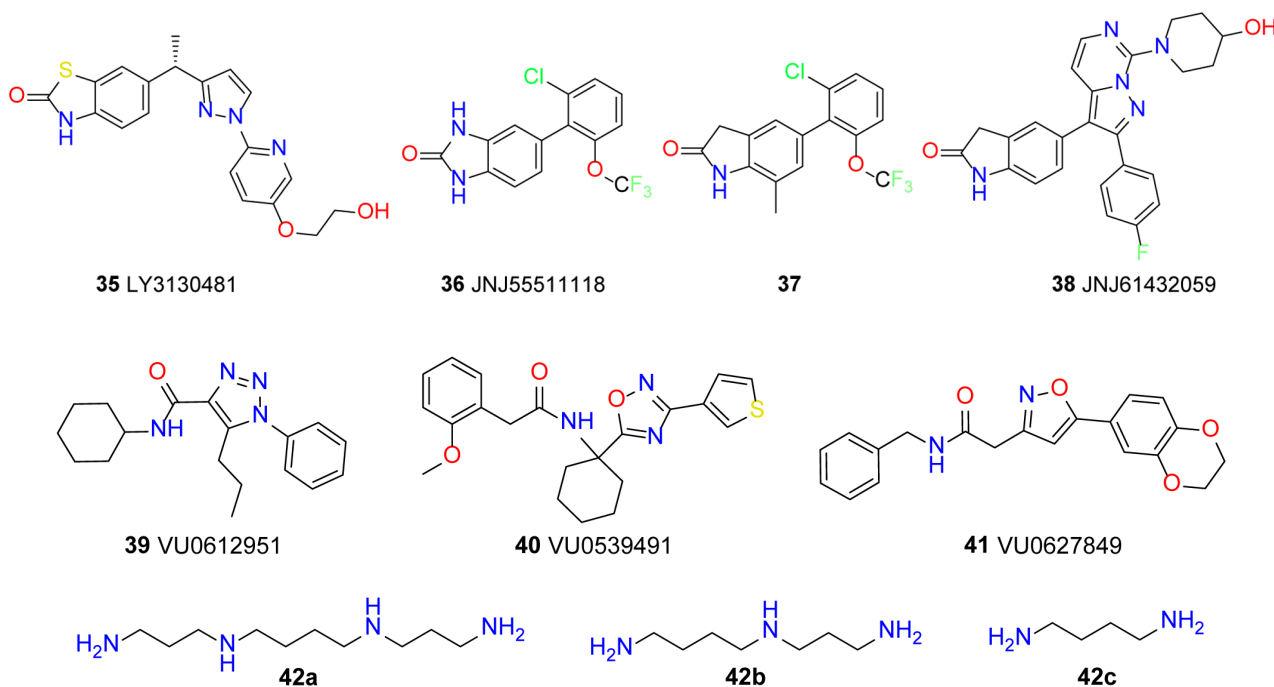
2.4. Сайт связывания TARP-зависимых аллостерических модуляторов

Согласно данным молекулярного моделирования, известные TARP γ 8-зависимые отрицательные аллостерические модуляторы AMPA-рецептора связываются на интерфейсе между взаимодействующими трансмембранными сегментами TARP и рецептора [90]. Один из фрагментов молекулы модулятора фиксирует её, “вклиниваясь”

в расширяющийся в ходе теплового движения карман между трансмембранными сегментами M3 и M4 в структуре TARP, а остальная часть молекулы экспонирована в область контакта с периферийным трансмембранным сегментом M1 рецептора, что приводит к нарушению их взаимодействия и блокирует положительный модулирующий эффект TARP.

Как уже отмечалось, благодаря различиям в экспрессии белков TARP в разных функциональных отделах мозга модуляторы, селективные к определённым их подтипам, обеспечивают возможность адресного управления фармакологическим эффектом [21, 22]. В связи с этим проблема поиска селективных TARP-зависимых модуляторов вызывает в последние годы значительный интерес. Для её решения, как правило, применяют методы высокопроизводительного скрининга с последующей оптимизацией активности и фармакокинетических свойств. Большинство известных к настоящему времени лигандов представляют собой TARP γ 8-зависимые отрицательные аллостерические модуляторы AMPA-рецептора **35-38** [91-94], которые потенциально могут использоваться для создания противоэпилептических средств с минимальными побочными эффектами. Несмотря на заметные структурные отличия, все они содержат оксиндольный фрагмент, играющий роль фиксирующего клина при связывании лиганда (см. выше).

С помощью специально разработанной процедуры высокопроизводительного скрининга, использующей потенциал-чувствительные красители и флуоресцентное детектирование проникновения ионов кальция в клетку, были также найдены модуляторы, селективные к другим



вспомогательным белкам AMPA-рецепторов [95]. Соединения **39** и **40** выступают в качестве отрицательных модуляторов, а соединение **41** — положительного модулятора для комплексов рецептора со старгазином (TARP $\gamma 2$) и CNH3.

2.5. Сайты связывания блокаторов ионного канала

Блокирование поры ионного канала низкомолекулярными положительно заряженными ионами, по-видимому, имеет значение только для форм AMPA-рецептора, в поре которых отсутствует область повышенного положительного заряда, связанная с остатками аргинина, и которые поэтому проницаемы для ионов кальция [13, 96]. В качестве таких блокаторов могут выступать протонированные при физиологическом pH эндогенные полиамины спермин **42a**, спермидин **42b** и путресцин **42c**, преимущественно локализованные внутри клетки. Степень блокировки зависит от мембранного потенциала и в нормальных физиологических условиях обычно незначительна, однако они обеспечивают дополнительные возможности управления проницаемостью канала. Интересно, что в случае NMDA-рецепторов полиамины также выступают в качестве GluN2B-селективных положительных модуляторов, взаимодействующих с аминоконцевым доменом [97].

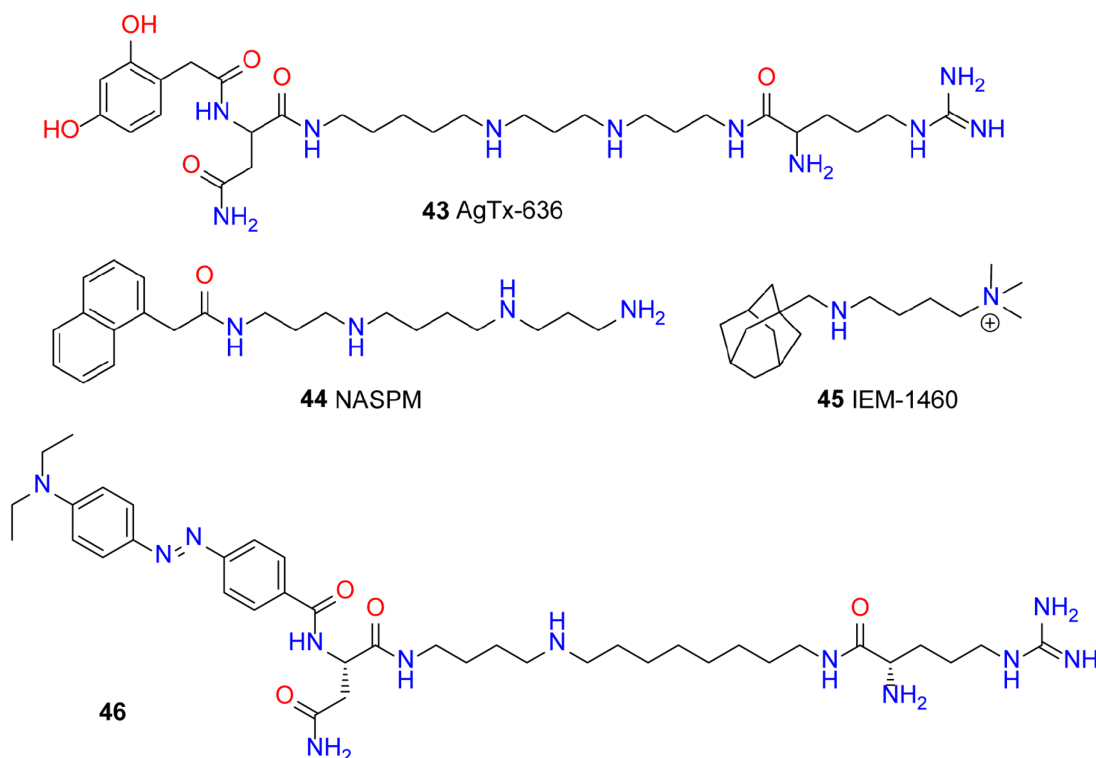
В физиологических условиях, при отрицательном мембранном потенциале, Ca^{2+} -проницаемые AMPA-рецепторы могут блокироваться внеклеточными экзогенными молекулами, которые обычно также содержат полиаминную или ацилполиаминную цепочку, часто соединенную с объёмной гидрофобной группой. Такие блокаторы могут представлять собой природные токсины (например, аргиотоксин-636 **43** из яда пауков *Argiope lobata*), их полусинтетические или синтетические

аналоги (например, нафтилацетилспермин **44**) или построенные сходным образом полностью синтетические структуры (например, производное адамантана **45**). Как и другие агонисты и блокаторы AMPA- и NMDA-рецепторов, они потенциально могут обладать противоэпилептическими и нейропротекторными свойствами. При связывании молекулы блокатора гидрофобная группа располагается в центральной полости поры ионного канала (над фильтром селективности, образованным сегментами M2), а полиаминная цепочка проходит сквозь отрицательно заряженную пору фильтра в направлении внутрь клетки [13, 96].

Путём модификации структуры аргиотоксина был разработан обратимый фотопереклюаемый блокатор канала Ca^{2+} -проницаемых AMPA-рецепторов **46** [98]. В темноте он находится в активной *транс*-форме, а при облучении светом с длиной волны 470 нм переходит в неактивную *цис*-форму, что позволяет точно и неинвазивно управлять работой рецепторов в пространстве и во времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

AMPA-рецепторы, как и другие ионотропные глутаматные рецепторы, уже на протяжении нескольких десятилетий привлекают значительное внимание и остаются предметом интенсивных исследований. Они играют ключевую роль в обеспечении синаптической пластичности, представляющей собой один из механизмов обучения и формирования памяти, а также могут выступать как мишени при создании новых классов лекарственных средств для лечения или существенной коррекции целого ряда серьезных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний. В то же время этот потенциал и



огромные усилия, затраченные множеством исследователей по всему миру, пока лишь в очень ограниченной степени нашли своё воплощение в конкретных лекарственных средствах, применяемых в клинической практике. Отчасти это может объясняться сложностью человеческого организма и, в частности, глутаматергической системы, многие аспекты функционирования которой раскрываются лишь постепенно. Тем не менее, накопленный за последние годы огромный фактический и теоретический материал, а также успехи структурной биологии, нейробиологии, молекулярного моделирования и медицинской химии позволяют рассчитывать в ближайшее время на значительный прогресс в данной области.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 17-15-01455).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не связана с исследованиями, в которых в качестве объекта выступают люди или животные.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiner A., Levitz J. (2018) *Neuron*, **98**(6), 1080-1098.
2. Brogi S., Campiani G., Brindisi M., Butini S. (2019) *ACS Med. Chem. Lett.*, **10**(3), 228-236.
3. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R. (2010) *Pharmacol. Rev.*, **62**(3), 405-496.
4. Partin K.M. (2015) *Curr. Opin. Pharmacol.*, **20**, 46-53.
5. Lauterborn J.C., Palmer L.C., Jia Y., Pham D.T., Hou B., Wang W., Trieu B.H., Cox C.D., Kantorovich S., Gall C.M., Lynch G. (2016) *J. Neurosci.*, **36**(5), 1636-1646.
6. Lee K., Goodman L., Fourie C., Schenk S., Leitch B., Montgomery J.M. (2016) in: *Ion Channels as Therapeutic Targets, Part A* (Donev R., ed.) Academic Press, pp. 203-261.
7. Pirotte B., Francotte P., Goffin E., de Tullio P. (2013) *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23**(5), 615-628.
8. Ward S.E., Pennicott L.E., Beswick P. (2015) *Future Med. Chem.*, **7**(4), 473-491.
9. Reuillon T., Ward S.E., Beswick P. (2016) *Curr. Top. Med. Chem.*, **16**(29), 3536-3565.
10. Greger I.H., Watson J.F., Cull-Candy S.G. (2017) *Neuron*, **94**(4), 713-730.
11. Twomey E.C., Sobolevsky A.I. (2018) *Biochemistry*, **57**(3), 267-276.
12. Whitehead G., Regan P., Whitcomb D.J., Cho K. (2017) *Neuropharmacology*, **112**(Pt A), 221-227.
13. Twomey E.C., Yelshanskaya M.V., Vassilevski A.A., Sobolevsky A.I. (2018) *Neuron*, **99**(5), 956-968.
14. Umino M., Umino A., Nishikawa T. (2018) *J. Neural Transm. (Vienna)*, **125**(4), 705-711.
15. Rozov A., Burnashev N. (2016) *Cell Calcium*, **60**(6), 407-414.
16. Chen S., Gouaux E. (2019) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **54**, 104-111.
17. Kamalova A., Nakagawa T. (2021) *J. Physiol.*, **599**(2), 453-469.
18. Jacobi E., von Engelhardt J. (2021) *J. Physiol.*, **599**(2), 471-483.
19. Radin D.P., Li Y.-X., Rogers G., Purcell R., Lippa A. (2018) *Biochem. Pharmacol.*, **154**, 446-451.
20. Ishii T., Stolz J.R., Swanson G.T. (2020) *Mol. Pharmacol.*, **97**(5), 336-350.

21. Kato A.S., Witkin J.M. (2018) *Biochem. Pharmacol.*, **147**, 191-200.
22. Knopp K.L., Simmons R.M.A., Guo W., Adams B.L., Gardinier K.M., Gernert D.L., Ornstein P.L., Porter W., Reel J., Ding C., Wang H., Qian Y., Burris K.D., Need A., Barth V., Swanson S., Catlow J., Witkin J.M., Zwart R., Sher E., Choong K.-C., Wall T.M., Schober D., Felder C.C., Kato A.S., Bredt D.S., Nisenbaum E.S. (2019) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **369**(3), 345-363.
23. Riva I., Eibl C., Volkmer R., Carbone A.L., Plested A.J. (2017) *eLife*, **6**, e28680. DOI: 10.7554/eLife.28680
24. Carrillo E., Shaikh S.A., Berka V., Durham R.J., Litwin D.B., Lee G., MacLean D.M., Nowak L.M., Jayaraman V. (2020) *J. Gen. Physiol.*, **152**(1), e201912451. DOI: 10.1085/jgp.201912451
25. Cais O., Herguedas B., Krol K., Cull-Candy S.G., Farrant M., Greger I.H. (2014) *Cell. Rep.*, **9**(2), 728-740.
26. Lee J.Y., Krieger J., Herguedas B., García-Nafria J., Dutta A., Shaikh S.A., Greger I.H., Bahar I. (2019) *Structure*, **27**(2), 241-252.
27. Blakemore L.J., Trombley P.Q. (2019) *Neuroscience*, **410**, 160-175.
28. Carrillo E., Bhatia N.K., Akimzhanov A.M., Jayaraman V. (2020) *J. Neurosci.*, **40**(45), 8629-8636.
29. Ivanova V.O., Balaban P.M., Bal N.V. (2020) *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(3), 981. DOI: 10.3390/ijms21030981
30. Krintel C., Dorosz J., Larsen A.H., Thorsen T.S., Venskutonytė R., Mirza O., Gajhede M., Boesen T., Kastrup J.S. (2021) *FEBS J.*, **288**(3), 995-1007.
31. Shi E.Y., Yuan C.L., Sippl M.T., Srinivasan J., Ptak C.P., Oswald R.E., Nowak L.M. (2019) *J. Gen. Physiol.*, **151**(2), 156-173.
32. Pollok S., Reiner A. (2020) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**(41), 25851-25858.
33. Demmer C.S., Rombach D., Liu N., Nielsen B., Pickering D.S., Bunch L. (2017) *ACS Chem. Neurosci.*, **8**(11), 2477-2495.
34. Dudić A., Reiner A. (2019) *Biol. Chem.*, **400**(7), 927-938.
35. Barber D.M., Liu S.-A., Gottschling K., Sumser M., Hollmann M., Trauner D. (2017) *Chem. Sci.*, **8**(1), 611-615.
36. Orain D., Tasdelen E., Haessig S., Koller M., Picard A., Dubois C., Lingenhoehl K., Desrayaud S., Floersheim P., Carcache D., Urwyler S., Kallen J., Mattes H. (2017) *ChemMedChem*, **12**(3), 197-201.
37. Szymańska E., Chalupnik P., Johansen T.N., Nielsen B., Cuñado Moral A.M., Pickering D.S., Więckowska A., Kieć-Kononowicz K. (2017) *Chem. Biol. Drug. Des.*, **90**(6), 1271-1281.
38. Szymańska E., Nielsen B., Johansen T.N., Cuñado Moral A.M., Pickering D.S., Szczepańska K., Mickowska A., Kieć-Kononowicz K. (2017) *Eur. J. Med. Chem.*, **138**, 874-883.
39. Drapier T., Geubelle P., Bouckaert C., Nielsen L., Laulumaa S., Goffin E., Dilly S., Francotte P., Hanson J., Pochet L., Kastrup J.S., Pirotte B. (2018) *J. Med. Chem.*, **61**(12), 5279-5291.
40. Karlov D.S., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. (2016) *Russ. Chem. Bull.*, **65**(2), 581-587.
41. Radchenko E.V., Karlov D.S., Lavrov M.I., Palyulin V.A. (2017) *Mend. Comm.*, **27**(6), 623-625.
42. Karlov D.S., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. (2018) *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **36**(10), 2508-2516.
43. Gudasheva T.A., Grigoriev V.V., Koliashnikova K.N., Zamoyski V.L., Seredenin S.B. (2016) *Dokl. Biochem. Biophys.*, **471**(1), 387-389.
44. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Koliashnikova K.N., Alyaeva A.G., Vorontsova O.N., Seredenin S.B. (2020) *Dokl. Biochem. Biophys.*, **493**(1), 190-192.
45. Aleksandrova L.R., Phillips A.G., Wang Y.T. (2017) *J. Psychiatry Neurosci.*, **42**(4), 222-229.
46. Llamas N., Perez-Caballero L., Berrocoso E., Bruzos-Cidon C., Ugedo L., Torrecilla M. (2019) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **88**, 243-252.
47. Matveychuk D., Thomas R.K., Swainson J., Khullar A., MacKay M.-A., Baker G.B., Dursun S.M. (2020) *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, **10**, 2045125320916657. DOI: 10.1177/2045125320916657
48. Freudenberg F., Celikel T., Reif A. (2015) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **52**, 193-206.
49. Suzuki A., Murakami K., Tajima Y., Hara H., Kunugi A., Kimura H. (2019) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **183**, 80-86.
50. Gordillo-Salas M., Pascual-Antón R., Ren J., Greer J., Adell A. (2020) *Mol. Neurobiol.*, **57**(8), 3498-3507.
51. Larsen A.P., Francotte P., Frydenvang K., Tapken D., Goffin E., Fraikin P., Caignard D.-H., Lestage P., Danober L., Pirotte B., Kastrup J.S. (2016) *ACS Chem. Neurosci.*, **7**(3), 378-390.
52. Citti C., Battisti U.M., Cannazza G., Jozwiak K., Stasiak N., Puja G., Ravazzini F., Ciccarella G., Braghiroli D., Parenti C., Troisi L., Zoli M. (2016) *ACS Chem. Neurosci.*, **7**(2), 149-160.
53. Krintel C., Francotte P., Pickering D.S., Juknaitė L., Pøhlsgaard J., Olsen L., Frydenvang K., Goffin E., Pirotte B., Kastrup J.S. (2016) *Biophys. J.*, **110**(11), 2397-2406.
54. Battisti U.M., Citti C., Rastelli G., Pinzi L., Puja G., Ravazzini F., Ciccarella G., Braghiroli D., Cannazza G. (2016) *Med. Chem. Commun.*, **7**(12), 2410-2417.
55. Goffin E., Drapier T., Larsen A.P., Geubelle P., Ptak C.P., Laulumaa S., Rovinskaja K., Gilissen J., de Tullio P., Olsen L., Frydenvang K., Pirotte B., Hanson J., Oswald R.E., Kastrup J.S., Francotte P. (2018) *J. Med. Chem.*, **61**(1), 251-264.
56. Kunugi A., Tajima Y., Kuno H., Sogabe S., Kimura H. (2018) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **364**(3), 377-389.
57. Suzuki A., Tajima Y., Kunugi A., Kimura H. (2019) *Neurosci. Lett.*, **712**, 134488. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134488
58. Ward S.E., Beswick P., Calcinaghi N., Dawson L.A., Gartlon J., Graziani F., Jones D.N.C., Lacroix L., Selina Mok M.H., Oliosi B., Pardoe J., Starr K., Woolley M.L., Harries M.H. (2017) *Br. J. Pharmacol.*, **174**(5), 370-385.
59. Ward S.E., Harries M.H., Aldegheri L., Bradford A.M., Ballini E., Dawson L., Lacroix L., Pardoe J., Starr K., Weil A., Waters K., Atack J.R., Woolley M. (2020) *J. Psychopharmacol.*, **34**(1), 93-102.
60. Lavrov M.I., Grigor'ev V.V., Bachurin S.O., Palyulin V.A., Zefirov N.S. (2015) *Dokl. Biochem. Biophys.*, **464**(1), 322-324.
61. Grigoriev V.V., Lavrov M.I., Zamoyski V.L., Garibova T.L., Palyulin V.A., Bachurin S.O. (2019) *Dokl. Biochem. Biophys.*, **488**(1), 304-306.
62. Lavrov M.I., Karlov D.S., Voronina T.A., Grigoriev V.V., Ustyugov A.A., Bachurin S.O., Palyulin V.A. (2020) *Mol. Neurobiol.*, **57**(1), 191-199.
63. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Grigoriev V.V., Palyulin V.A., Lavrov M.I., Bondarenko E.V., Kalashnikova E.E., Myasoedov N.F. (2020) *Curr. Mol. Pharmacol.*, **13**(3), 216-223.
64. Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Karlov D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A. (2019) *Mend. Comm.*, **29**(6), 619-621.

65. Lavrov M.I., Karlov D.S., Palyulin V.A., Grigoriev V.V., Zamoyski V.L., Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V., Zapolskiy M.E. (2018) *Mend. Comm.*, **28**(3), 311-313.
66. Lavrov M.I., Stroganov O.V., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Zapolskiy M.E., Sysolyatin S.V., Malykhin V.V., Surmachev V.N., Palyulin V.A. (2020) *Mend. Comm.*, **30**(2), 156-158.
67. Nazarova A.A., Sedenkova K.N., Karlov D.S., Lavrov M.I., Grishin Y.K., Kuznetsova T.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Averina E.B., Palyulin V.A. (2019) *Med. Chem. Commun.*, **10**(9), 1615-1619.
68. Sedenkova K.N., Averina E.B., Nazarova A.A., Grishin Y.K., Karlov D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Kuznetsova T.S., Palyulin V.A. (2018) *Mend. Comm.*, **28**(4), 423-425.
69. Temnyakova N.S., Vasilenko D.A., Lavrov M.I., Karlov D.S., Grishin Y.K., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Averina E.B., Palyulin V.A. (2021) *Mend. Comm.*, **31**(2), 216-218.
70. Temnyakova N.S., Vasilenko D.A., Lavrov M.I., Karlov D.S., Grishin Y.K., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Averina E.B., Palyulin V.A. (2021) *Mend. Comm.*, **31**(2), 219-220.
71. Hanada T. (2014) *Expert Opin. Drug Discov.*, **9**(4), 449-458.
72. Potschka H., Trinka E. (2019) *Epilepsia*, **60**(S1), 22-36.
73. Nakajima M., Suda S., Sowa K., Sakamoto Y., Nito C., Nishiyama Y., Aoki J., Ueda M., Yokobori S., Yamada M., Yokota H., Okada T., Kimura K. (2018) *Neuroscience*, **386**, 256-264.
74. Suda S., Kimura K. (2019) *Neural Regen. Res.*, **14**(9), 1525-1526.
75. Lange F., Weßlau K., Porath K., Hörnschemeyer J., Bergner C., Krause B.J., Mullins C.S., Linnebacher M., Köhling R., Kirschstein T. (2019) *PLoS One*, **14**(2), e0211644. DOI: 10.1371/journal.pone.0211644
76. Nozawa A., Ozeki M., Matsuoka M., Nakama M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fukao T. (2019) *Anticancer Res.*, **39**(7), 3595-3599.
77. Ribeiro M.P.C., Custódio J.B.A., Santos A.E. (2017) *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **79**(2), 219-225.
78. Yelshanskaya M.V., Singh A.K., Sampson J.M., Narangoda C., Kurnikova M., Sobolevsky A.I. (2016) *Neuron*, **91**(6), 1305-1315.
79. Stenum-Berg C., Musgaard M., Chavez-Abiega S., Thisted C.L., Barrella L., Biggin P.C., Kristensen A.S. (2019) *Mol. Pharmacol.*, **96**(6), 835-850.
80. Guseynov A.-A.D., Pisarev S.A., Shulga D.A., Palyulin V.A., Fedorov M.V., Karlov D.S. (2019) *J. Mol. Model.*, **25**(10), 312. DOI: 10.1007/s00894-019-4188-z
81. Narangoda C., Sakipov S.N., Kurnikova M.G. (2019) *ACS Chem. Neurosci.*, **10**(11), 4511-4521.
82. Espahbodinia M., Ettari R., Wen W., Wu A., Shen Y.-C., Niu L., Grasso S., Zappalà M. (2017) *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(14), 3631-3637.
83. Qneibi M., Jaradat N., Hawash M., Olgac A., Emwas N. (2020) *ACS Omega*, **5**(7), 3588-3595.
84. El-Helby A.-G.A., Ayyad R.R.A., El-Adl K., Elkady H. (2019) *Mol. Divers.*, **23**(2), 283-298.
85. Inami H., Shishikura J.-I., Yasunaga T., Hirano M., Kimura T., Yamashita H., Ohno K., Sakamoto S. (2019) *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **67**(7), 699-706.
86. Qneibi M., Hamed O., Fares O., Jaradat N., Natsheh A.-R., AbuHasan Q., Emwas N., Al-Kerm R., Al-Kerm R. (2019) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **136**, 104951. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.06.005
87. Qneibi M., Hamed O., Natsheh A.-R., Fares O., Jaradat N., Emwas N., AbuHasan Q., Al-Kerm R., Al-Kerm R. (2019) *PLoS One*, **14**(8), e0221132. DOI: 10.1371/journal.pone.0221132
88. Jaremko W.J., Huang Z., Wen W., Wu A., Karl N., Niu L. (2017) *J. Biol. Chem.*, **292**(18), 7338-7347.
89. Jaremko W., Huang Z., Karl N., Pierce V.D., Lynch J., Niu L. (2020) *J. Biol. Chem.*, **295**(19), 6280-6288.
90. Dohrke J.-N., Watson J.F., Birchall K., Greger I.H. (2020) *J. Biol. Chem.*, **295**(43), 14565-14577.
91. Gardinier K.M., Gernert D.L., Porter W.J., Reel J.K., Ornstein P.L., Spinazze P., Stevens F.C., Hahn P., Hollinshead S.P., Mayhugh D., Schkeryantz J., Khilevich A., de Frutos O., Gleason S.D., Kato A.S., Luffer-Atlas D., Desai P.V., Swanson S., Burris K.D., Ding C., Heinz B.A., Need A.B., Barth V.N., Stephenson G.A., Diserod B.A., Woods T.A., Yu H., Bredt D., Witkin J.M. (2016) *J. Med. Chem.*, **59**(10), 4753-4768.
92. Maher M.P., Wu N., Ravula S., Ameriks M.K., Savall B.M., Liu C., Lord B., Wyatt R.M., Matta J.A., Dugovic C., Yun S., Ver Donck L., Steckler T., Wickenden A.D., Carruthers N.I., Lovenberg T.W. (2016) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **357**(2), 394-414.
93. Ravula S., Savall B.M., Wu N., Lord B., Coe K., Wang K., Seierstad M., Swanson D.M., Ziff J., Nguyen M., Leung P., Rynberg R., La D., Pippel D.J., Koudriakova T., Lovenberg T.W., Carruthers N.I., Maher M.P., Ameriks M.K. (2018) *ACS Med. Chem. Lett.*, **9**(8), 821-826.
94. Savall B.M., Wu D., Swanson D.M., Seierstad M., Wu N., Vives Martinez J., García Olmos B., Lord B., Coe K., Koudriakova T., Lovenberg T.W., Carruthers N.I., Maher M.P., Ameriks M.K. (2019) *ACS Med. Chem. Lett.*, **10**(3), 267-272.
95. Azumaya C.M., Days E.L., Vinson P.N., Stauffer S., Sulikowski G., Weaver C.D., Nakagawa T. (2017) *PLoS One*, **12**(3), e0174742. DOI: 10.1371/journal.pone.0174742
96. Bowie D. (2018) *J. Biol. Chem.*, **293**(48), 18789-18802.
97. Hackos D.H., Hanson J.E. (2017) *Neuropharmacology*, **112**(Pt A), 34-45.
98. Nørager N.G., Poulsen M.H., Strømgaard K. (2018) *J. Med. Chem.*, **61**(17), 8048-8053.

Поступила в редакцию: 29. 04. 2021.

После доработки: 12. 05. 2021.

Принята к печати: 13. 05. 2021.

**LIGANDS OF THE AMPA-SUBTYPE GLUTAMATE RECEPTORS:
MECHANISMS OF ACTION AND NOVEL CHEMOTYPES**

*E.V. Radchenko, A.S. Tarakanova, D.S. Karlov, M.I. Lavrov, V.A. Palyulin**

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
1/3 Leninskie Gory, Moscow, 119991 Russia; *e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

Ionotropic glutamate receptors of the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) subtype play a key role in synaptic plasticity representing one of the mechanisms for learning and memory formation. They can also serve as targets for the development of novel classes of pharmaceuticals for the treatment or substantive correction of many serious neurodegenerative and psychoneurological disorders. The search and studies of various types of AMPA receptor ligands attract considerable attention from academic organizations and pharmaceutical companies all over the world. This review mainly focuses on recent advances in this field. The architecture and operational mechanism of the receptor as well as its major binding sites and ligand types are considered. Special attention is paid to the studies of mechanisms of action and novel chemotypes of AMPA receptor agonists and competitive antagonists, positive and negative allosteric modulators, auxiliary protein-dependent allosteric modulators, and ion channel blockers.

Key words: glutamatergic system; AMPA receptor; modulators; antagonists; mechanism of action; molecular modelling

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 17-15-01455).

Received: 29.04.2021, revised: 12.05.2021, accepted: 13.05.2021.