

Современные подходы к созданию стимуляторов памяти и когнитивных функций на основе лигандов AMPA-рецепторов

В.В.Григорьев, А.Н.Прошин, А.С.Кинзирский, С.О.Бачурин

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
142432 Черноголовка Московской обл., Северный пр., 1, факс (496) 524–9508*

Проанализированы данные о структуре и свойствах соединений, действующих на AMPA-рецепторы — ключевой подтип ионотропных глутаматных рецепторов центральной нервной системы млекопитающих. Представлена информация о роли этих рецепторов в обеспечении процессов формирования и нарушения памяти и когнитивных функций. Особое внимание уделено современным представлениям о механизмах десенситизации и деактивации AMPA-рецепторов и действия веществ, влияющих на эти процессы. Приведены структуры основных позитивных модуляторов AMPA-рецепторов. Обсуждены проблемы применения таких веществ в качестве терапевтических средств для предупреждения и лечения широкого круга нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний. Библиография — 121 ссылка.

Оглавление

I. Введение	524
II. Структура AMPA-рецепторов	524
III. Агонисты, антагонисты, негативные модуляторы	525
IV. Современные представления о механизме деактивации и десенситизации AMPA-рецепторов	527
V. Позитивные модуляторы AMPA-рецепторов: химические классы, механизмы действия	528

I. Введение

Глутаматергическая медиаторная система — главная возбуждающая медиаторная система мозга млекопитающих, а глутаматергические синапсы составляют абсолютное большинство среди всех возбуждающих синапсов.¹ Глутаматные

В.В.Григорьев. Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрoхимии ИФВ РАН.

Телефон: (496)524–2518, e-mail: grigor@ipac.ac.ru

Область научных интересов: глутаматные рецепторы, лиганды глутаматных рецепторов, нейропротекторы, когнитивные стимуляторы.

А.Н.Прошин. Кандидат химических наук, заведующий лабораторией специального органического синтеза того же института.

Телефон: (496)524–2611, e-mail: proshin@ipac.ac.ru

Область научных интересов: медицинская химия, направленный синтез новых лигандов для глутаматных рецепторов.

А.С.Кинзирский. Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейрoхимии того же института.

Телефон: (499)972–1480, e-mail: alex.kinzirsky@ipac.ac.ru

Область научных интересов: нейрофармакология, онкофармакология, доклиническая оценка безопасности потенциальных лекарственных веществ.

С.О.Бачурин. Член-корреспондент РАН, профессор, директор того же института. Телефон: (496)524–9508, e-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Область научных интересов: медицинская химия, нейрoхимия, биологически активные вещества.

Дата поступления 11 января 2009 г.

рецепторы делятся на два основных класса — ионотропные и метаботропные.² Активация ионотропных рецепторов агонистом вызывает их конформационное изменение и приводит к открыванию ионного канала. Активация метаботропных рецепторов связана с активацией G-белка и последующей активацией фосфолипазы C или торможением активности аденилатциклазы.³ Ионотропные глутаматные рецепторы делятся на три типа по названию избирательного агониста, которыми являются 2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовая кислота (AMPA-рецепторы), *N*-метил-D-аспарагиновая кислота (NMDA-рецепторы) и каиновая кислота (каинатные рецепторы).⁴

В последнее время вещества (лиганды), которые могут связываться с AMPA-рецепторами, привлекают внимание исследователей как новые лекарственные средства для лечения ряда нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, шизофрения, депрессия, эпилепсия, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, мягкие когнитивные расстройства, возрастные нарушения когнитивных функций и памяти.^{5–12} Среди различных типов лигандов AMPA-рецепторов в последние годы особый интерес вызывают так называемые позитивные модуляторы (или потенциаторы), улучшающие память и когнитивные функции человека и животных.¹³ Этой группе потенциальных лекарственных препаратов уделено основное внимание в настоящем обзоре.

II. Структура AMPA-рецепторов

AMPA-Рецепторы могут состоять из субъединиц четырех видов: GluR1, GluR2, GluR3, GluR4, которые кодируются

отдельными генами.¹⁴ Нативные AMPA-рецепторы представляют собой тетрамеры и обычно состоят из комбинации нескольких субъединиц (рис. 1).^{15, 16}

Каждая субъединица ионотропных глутаматных рецепторов содержит три трансмембранных домена — А, В и С (по другой терминологии — М1, М3 и М4). Также имеются внеклеточный N-терминальный и внутриклеточный C-терминальный домены, между которыми находится лиганд-связывающий клешневидный домен, образованный «петлями» S1 и S2. Лиганд (глутамат) связывается с рецептором внутри этих «петель».

Домен ионного канала погружен в мембрану со стороны клетки и образует структуру, подобную шпильке (рис. 2).¹⁷ Канал проницаем для одно- (Na^+ , K^+) и двухвалентных (Ca^{2+}) катионов. Важное значение имеет субъединица GluR2, наличие которой в рецепторе предотвращает вход ионов кальция в нейрон через гетеромерные рецепторы. AMPA-Рецепторы, не содержащие субъединицу GluR2, пропускают ионы кальция.^{18, 19} Соответствующие структуры двух субъединиц образуют димер. Нативные AMPA-рецепторы состоят из двух димеров.²⁰

Функциональная множественность AMPA-рецепторов обеспечивается за счет разнообразного сочетания в них различных субъединиц. Кроме того, все четыре субъединицы AMPA-рецепторов встречаются в виде двух альтернативных форм — flip и flop, которые кодируются экзонами 14 и 15 (в субъединице GluR2), расположенными перед трансмембранным доменом М4.^{21, 22} В этих формах происходит замена аминокислот на конкретных участках петли S2 (рис. 3). Варианты flip преобладают в пренатальном периоде развития организма и продолжают экспрессироваться во взрослом состоянии, тогда как варианты flop очень немногочисленны в первую неделю после рождения, но их количество со временем увеличивается, и во взрослом состоянии оба варианта представлены поровну.

Дополнительное разнообразие рецепторов обусловлено постскрипционными изменениями — расщеплением и вариабельным синтезом аминокислот.^{23, 24} Определенные варианты замены аминокислот (Q или R, R или G) могут встречаться в субъединицах, изменяя их свойства. Различные C-концевые варианты обнаружены в субъединицах GluR2 и

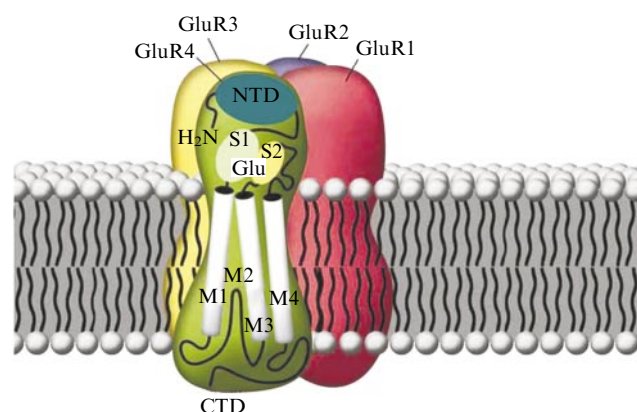


Рис. 1. Структура AMPA-рецептора.¹⁶

M1, M3 и M4 — трансмембранные домены, M2 — внутримембранный домен ионного канала; NTD — N-терминальный домен, S1–S2 — «карман», где связываются агонисты (глутамат); CTD — C-терминальный домен.

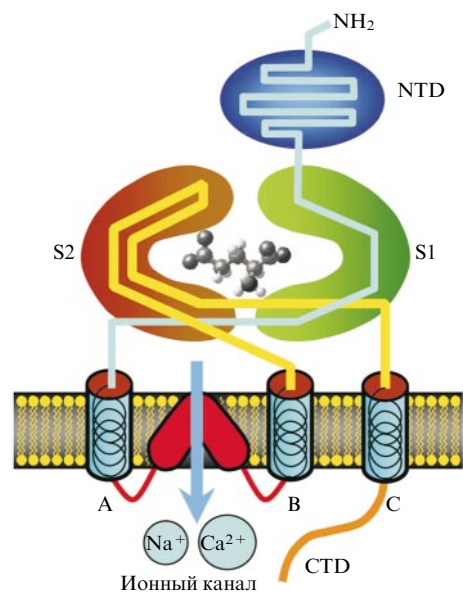


Рис. 2. Структура субъединицы глутаматного рецептора.¹⁷

Трансмембранные участки определены как А, В и С; NTD — внеклеточный N-терминальный домен; CTD — внутриклеточный C-терминальный домен; S1–S2 — «карман», в котором находится место связывания глутамата и других агонистов.

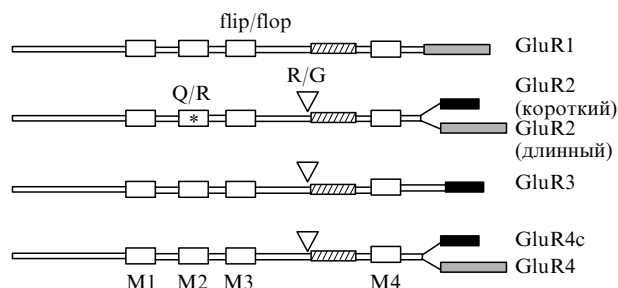


Рис. 3. Возможные альтернативные варианты синтеза субъединиц AMPA-рецептора.⁴

Схематически показаны варианты flip/flop и C-концевые альтернативные варианты субъединиц AMPA-рецептора; участки субъединиц, находящиеся в мембране, представлены в виде прямоугольников M1–M4; Q/R и R/G — участки с возможной различной последовательностью аминокислот.

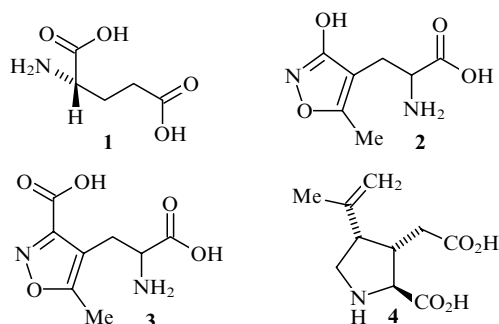
GluR4 (см. рис. 3).⁴ С учетом сказанного выше становится понятным разнообразие AMPA-рецепторов.

III. Агонисты, антагонисты, негативные модуляторы

1. Агонисты

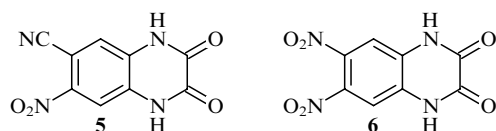
Агонисты в зависимости от их способности вызывать конформационные изменения в лиганд-связывающем домене — «кармане» S1–S2 — и сопутствующие им изменения степени десенситизации AMPA-рецептора могут быть полными или частичными. Полными агонистами AMPA-рецепторов являются глутаминовая кислота (1), AMPA (2), квикскаловая кислота и 2-амино-3-(3-карбокситетрагидро-5-метилизоксазол-4-ил)-пропионовая кислота (ACPA) (3). Частичным агонистом является каиновая кислота (4).²⁵ Полные агонисты вызывают

максимальные конформационные изменения (и как следствие — максимальное открытие ионного канала) и максимальную десенситизацию рецептора; частичные агонисты вызывают неполное конформационное изменение и частичную десенситизацию.^{25, 26}

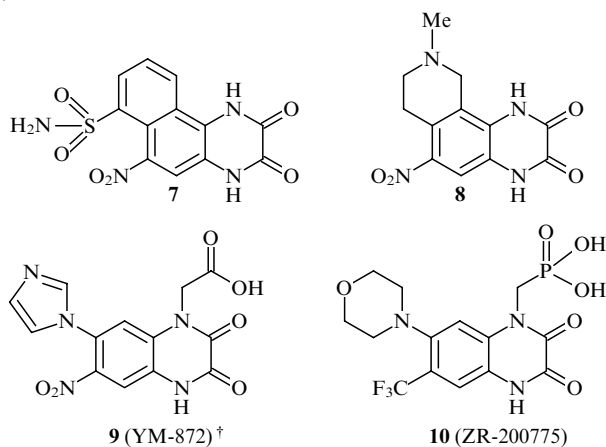


2. Конкурентные антагонисты

В 1980-х годах в качестве избирательных и активных конкурентных антагонистов AMPA-рецепторов были предложены 7-нитро-6-цианохиноксалин-2,3-дион (CNQX) (**5**) и 6,7-динитро-хиноксалин-2,3-дион (DNQX) (**6**).²⁷



Но эти соединения оказались также активными в отношении глицинового участка NMDA-рецептора и поэтому не обладали свойствами избирательных антагонистов.²⁸ Однако они послужили веществами-прототипами для синтеза более избирательных и активных антагонистов в ряду производных хиноксалина, таких как 6-нитро-7-сульфамойлбензо[*f*]хиноксалин-2,3-дион (NBQX) (**7**);²⁹ 9-метил-6-нитро-8,10-дигидропиридо[3,4-*f*]хиноксалин-2,3(7*H*)-дион (PNQX) (**8**), 6-(1*H*-имидазол-1-ил)-7-нитрохиноксалин-2,3-дион (YM-90K);³⁰ [7-(имидазол-1-ил)-6-нитро-2,3-диоксохиноксалин-1-ил]уксусная кислота (**9**)³¹ и (7-морфолин-4-ил)-2,3-диоксо-6-трифторметилхиноксалин-1-илметилфосфоновая кислота (**10**).³²

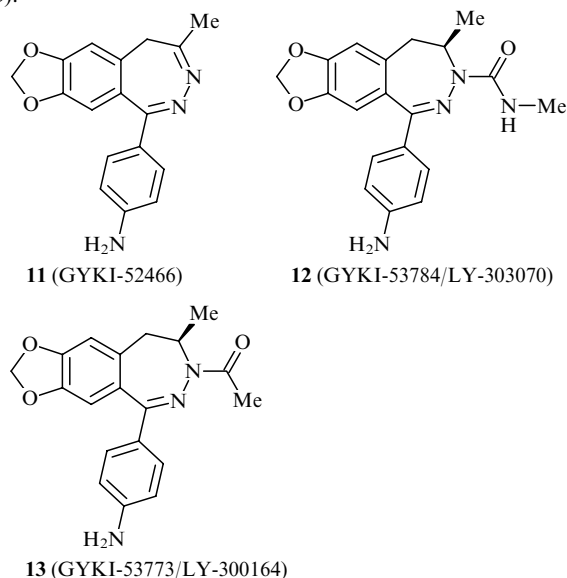


Соединения **9** и **10** были переданы на клинические испытания в качестве противосудных препаратов.³³

† Здесь и далее в скобках после номера соединения указан его коммерческий код.

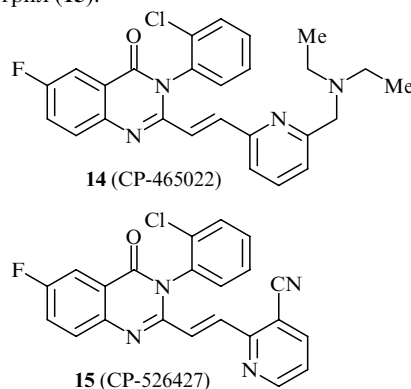
3. Неконкурентные антагонисты

Неконкурентные антагонисты AMPA-рецепторов представлены аллостерическими негативными модуляторами. Некоторые из них относятся к классу 2,3-бензодиазепинов. Это 1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-5*H*-2,3-бензодиазепин (**11**), данное вещество синтезировано первым в указанном классе соединений;³⁴ (*R*)-1-(4-аминофенил)-4-метил-7,8-метилendioкси-3-метилкарбамоил-4,5-дигидро-2,3-бензодиазепин (**12**) и (*R*)-1-(4-аминофенил)-3-ацетил-4-метил-7,8-метилendioкси-4,5-дигидро-2,3-бензодиазепин (**13**).³⁵



Эти соединения мало избирательны в отношении подтипов AMPA-рецепторов, но более избирательны в отношении AMPA-рецепторов по сравнению с каинатными и NMDA-рецепторами.^{36, 35} Они проникают через гематоэнцефалический барьер, активны при системном введении.³⁷ Соединение **13** (талампанель) было предложено для клинических испытаний в качестве противосудного средства.^{38, 39}

Ряд производных другого класса — хиназолинов — также являются избирательными неконкурентными антагонистами AMPA-рецепторов. Среди них наиболее активны 6-фтор-3-(2-хлорфенил)-2-[(*E*)-2-(6-диэтиламинопиридин-2-ил)-винил]хиназолин-4(3*H*)-он (**14**) и 2-[(*E*)-2-[4-оксо-6-фтор-3-(2-хлорфенил)-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]винил]никотинитрил (**15**).^{40, 41}



В экспериментах по связыванию меченного тритием соединения **15** оно конкурировало с участками связывания 2,3-бензодиазепинов.⁴² Данные соединения также проникают через гематоэнцефалический барьер, они активны при системном

введении и также неизбирательны в отношении субъединиц AMPA-рецепторов.⁴³

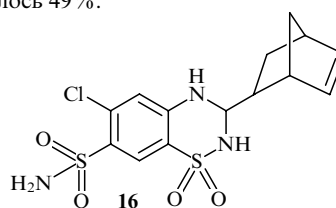
IV. Современные представления о механизме деактивации и десенситизации AMPA-рецепторов

Переход AMPA-рецепторов в «нерабочее» состояние может происходить в результате двух процессов: деактивации и десенситизации. Деактивация происходит вследствие закрытия ионного канала при удалении агониста. Десенситизация — это невозможность рецептора повторно перейти в активированное (открытый ионный канал) состояние, несмотря на присутствие агониста. Десенситизация и деактивация AMPA-рецепторов происходят очень быстро; эти факторы могут влиять на величину и кинетику синаптического тока, опосредованного через активацию AMPA-рецепторов.⁴⁴

Скорость десенситизации AMPA-рецепторов зависит от состава их субъединиц и от их модификаций (flp или flor).⁴⁵ Гомомерные AMPA-рецепторы, состоящие из GluR3flor или GluR4flor, десенситизируются в 3–5 раз быстрее, чем другие гомомерные рецепторы; введение GluR2flor ускоряет десенситизацию flp-вариантов. Кроме того, альтернативный синтез участка R/G, расположенного выше flp/flor-региона, в зависимости от состава субъединиц может ускорять (до двух раз) процесс восстановления после десенситизации.⁴⁶ Аллостерические переходы, которые ведут к десенситизации, зависят, в частности, от структуры агониста, взаимодействующего с рецептором. Например, AMPA или глутамат вызывают намного более быструю и полную десенситизацию AMPA-рецепторов, чем каиновая кислота.²⁵

Уменьшение десенситизации AMPA-рецепторов позитивными модуляторами играет важную роль в улучшении обучения и памяти, поэтому были проведены исследования по изучению механизмов десенситизации и деактивации.^{47, 48} На рис. 4 представлены трехмерные модели AMPA-рецепторов, выделенных из синапсов поля CA1 гиппокампа.⁴⁹ Модели созданы на основе электронно-микроскопических фотографий нативных AMPA-рецепторов с нанесенными на

них частицами серебра. Отчетливо видны N-терминальные домены (NTD₂) и лиганд-связывающие домены (LBD₂), объединенные в димеры, а также трансмембранные домены (TMD₂), объединенные в тетрамеры. AMPA-Рецепторы были обнаружены в конформациях двух типов: тип I — димеры NTD₂ частично перекручены; тип II — димеры NTD₂ разделены. В «состоянии покоя» AMPA-рецепторы типа I составляли ~60%, а рецепторы типа II — 40% от их общего количества. Добавление глутамата (1 ммоль·л⁻¹) вызывало существенное изменение соотношения разных типов AMPA-рецепторов: рецепторов типа I оставалось только 3%, а 97% составляли рецепторы типа II. Если глутамат добавляли совместно с 3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-6-ил)-1,1-диоксо-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[e]-1,2,4-тиадиазин-7-сульфамидом (**16**) (циклотиазидом) — соединением, блокирующим десенситизацию AMPA-рецепторов, — значительно меньшее количество рецепторов типа I переходило в конформацию типа II: рецепторов в конформации типа I оставалось 49%.



Таким образом, конформационное состояние AMPA-рецепторов обуславливает их функциональное состояние: конформация типа I представляет рецептор в недесенситизированном состоянии, а конформация типа II — в десенситизированном. Потенциатор AMPA-рецепторов типа циклотиозида способствует стабилизации димеров AMPA-рецептора в перекрученном лиганд-связанном состоянии, при котором ионный канал открыт.

В работе Джин и соавт.⁵⁰ установлено различие в механизмах действия веществ типа циклотиозида, снижающих десенситизацию, и 1-(4-метоксибензоил)-2-пирролидона (**17**) (анирацетама) и его аналогов — 6-(пиперидин-1-илкарбонил)хиноксалина (**18**), 6-(пиперидин-1-илкарбонил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (**19**), 2H,5aH-пирролидино[2,1-3',2']-1,3-оксазино[6',5'-5,4]бензо[d]-1,3-диоксолан-9-она (**20**), 2H,3H,6aH-пирролидино[2,1-3',2']-1,3-оксазино[6',5'-5,4]бензо[e]-1,4-диоксан-10-она (**21**), замедляющих деактивацию.

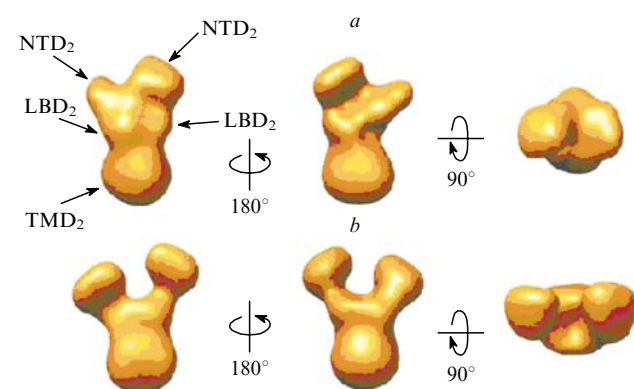
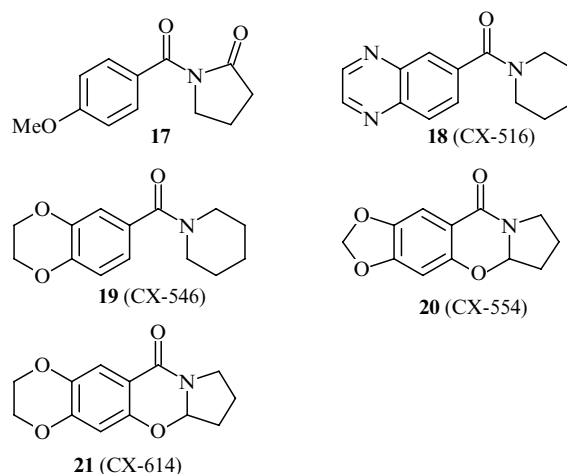


Рис. 4. Трехмерная модель AMPA-рецепторов, созданная на основе электронно-микроскопических фотографий нативных AMPA-рецепторов, окрашенных частицами серебра.⁴⁹ *a* — AMPA-рецепторы в конформации типа I, которая соответствует недесенситизированному состоянию рецептора: димеры NTD₂ находятся в перекрученном состоянии; *b* — AMPA-рецепторы в конформации типа II, которая соответствует десенситизированному состоянию рецептора: димеры NTD₂ разделены.

Механизм действия последних заключается в том, что одна молекула, например соединения **21**, встраивается в простран-

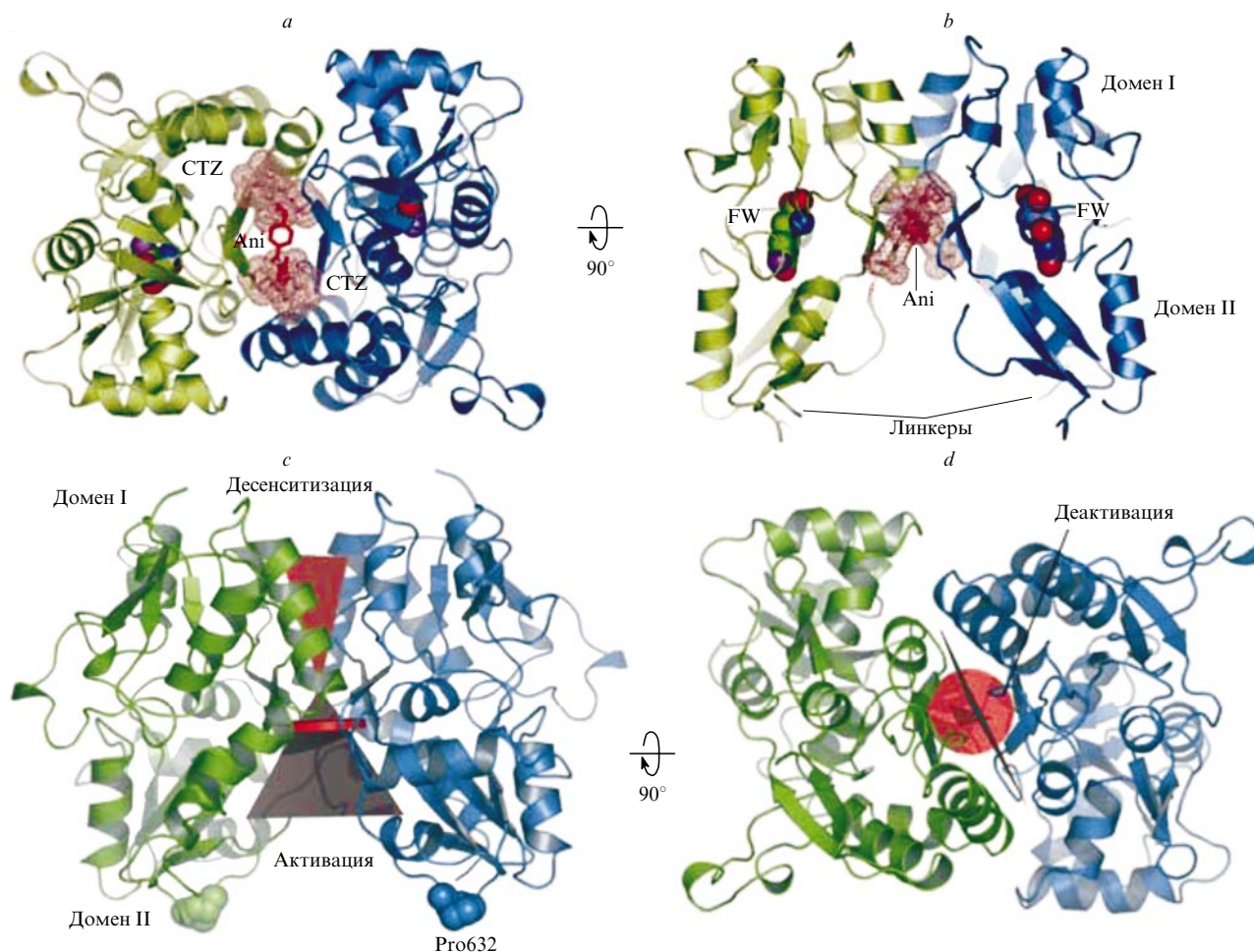


Рис. 5. Участки связывания анирацетама и циклотиазида.⁵⁰

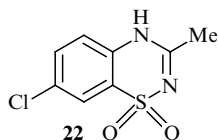
a — вид на димер сверху. Синим цветом выделен «карман» S1–S2 одной субъединицы, зеленым цветом — другой; красными и синими шариками показана молекула агониста — 5-фторвиллардина (FW). В щель димера встроены молекула анирацетама (Ani) или две молекулы циклотиазида (CTZ) (наложение); *b* — вид на димер при повороте на 90°; *c* — при деактивации происходит поворот субъединиц друг относительно друга; *d* — соединение 17 «стабилизирует» димер в активированном состоянии, а циклотиазид предотвращает «разворот» доменов друг от друга.

ство («карман») между петлями S1 и S2 лиганд-связывающего домена и фиксирует его в закрытом («рабочем») состоянии. Вещества, уменьшающие десенситизацию, встраиваются в щель между двумя «карманами» S1–S2 в количестве уже двух молекул и как бы фиксируют межщелевое пространство, не позволяя димеру менять свое положение. В результате десенситизация уменьшается (рис. 5).⁵⁰

Таким образом, некоторые соединения (например, 19–21) способны одновременно влиять как на деактивацию, так и на десенситизацию, несмотря на различие этих процессов.^{50–52} Деактивация и десенситизация AMPA-рецепторов играют важную роль в регулировании функционального состояния последних и, как следствие, в характере синаптической передачи, силы и свойств синаптической пластичности, которые являются материальной основой памяти и когнитивных функций. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется поиску новых потенциаторов AMPA-рецепторов — лекарственных средств и когнитивных стимуляторов.

V. Позитивные модуляторы AMPA-рецепторов: химические классы, механизмы действия

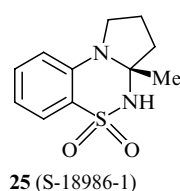
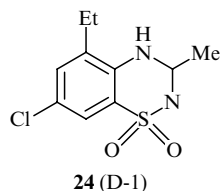
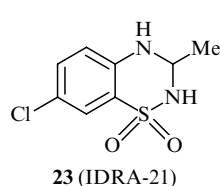
Позитивные модуляторы AMPA-рецепторов увеличивают синаптический ток и долговременную потенциацию синаптической передачи и вследствие этого положительно влияют на память и когнитивные функции.^{13, 53–55} Позитивные модуляторы (или потенциаторы) AMPA-рецепторов были открыты случайно при изучении механизма действия ноотропов: была обнаружена способность одного из них — анирацетама (17) — усиливать ответы (токи) AMPA-рецепторов.⁵⁶ Затем было показано, что соединения совершенно другого химического класса — бензотиадиазин, такие как 3-метил-7-хлор-4*H*-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (диазоксид) (22) и циклотиазид (16) также потенцируют ответы AMPA-рецепторов.^{57, 58}



При исследовании АМРА-рецепторов анирацетам и циклотиазид использовали в качестве модельных позитивных модуляторов, но они практически не имели терапевтического применения из-за очень быстрой метаболической деградации анирацетама и низкой проницаемости циклотиазида через гематоэнцефалический барьер.⁵⁹

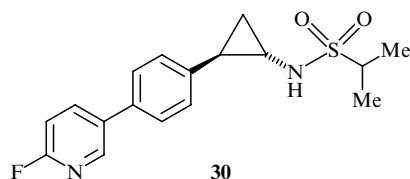
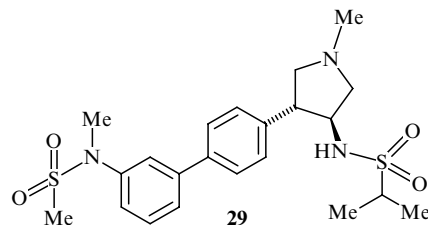
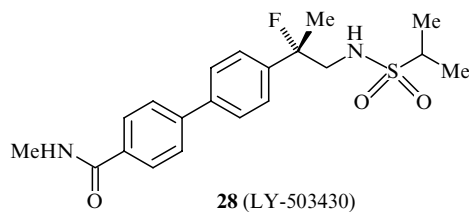
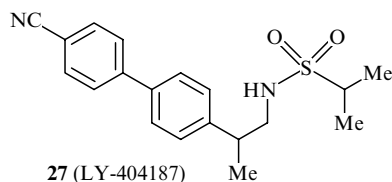
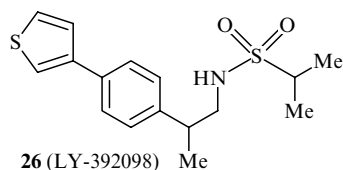
В 1990-х годах сотрудниками фирмы «Cortex Pharmaceuticals» были синтезированы биоизостерные аналоги анирацетама, названные АМПАкинамиTM. Наибольшую активность среди них проявили соединения **18–21**.^{51, 52, 60–62}

В свою очередь, синтез новых производных ряда бензотиадазинов позволил обнаружить более активные соединения: 3-метил-7-хлор-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (**23**);^{63, 64} 3-метил-7-хлор-5-этил-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (**24**) (см.⁶⁵) и (*S*)-3*a*-метил-2,3,3*a*,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*e*]пирроло[2,1-*c*]-1,2,4-тиадазин-5,5-диоксид (**25**).⁶⁶

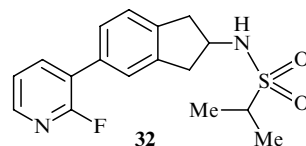
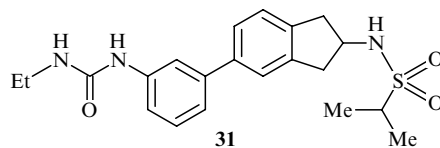


Позже был найден новый класс соединений, способных оказывать позитивную модуляцию АМРА-рецепторов, — биарилпропилсульфамиды^{67, 68} и их аналоги.

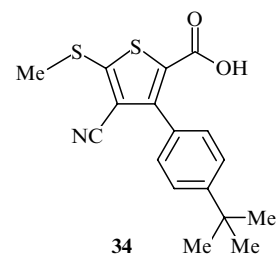
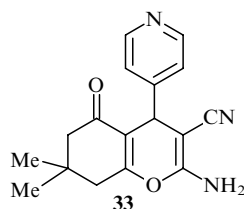
Наиболее известные потенциаторы АМРА-рецепторов в ряду производных биарилпропилсульфамида: *N*-{2-[4-(3-тиенил)фенил]пропил}пропан-2-сульфамид (**26**), *N*-[2-(4'-цианобифенил-4-ил)пропил]пропан-2-сульфамид (**27**), 4'-{(1*R*)-1-фтор-1-метил-2-[(пропан-2-илсульфонил)амино]этил}-*N*-метилбифенил-4-карбоксамид (**28**),^{7, 69–71} {(3*S*,4*R*)-4-[3'-(*N*-метилсульфонил)-*N*-метиламино]бифенил-4-ил]-1-метил-3-(пропан-2-сульфамидо)пирролидин (**29**), *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(6-фтор-3-пиридил)фенил]циклопропил}пропан-2-сульфамид (**30**).¹⁶

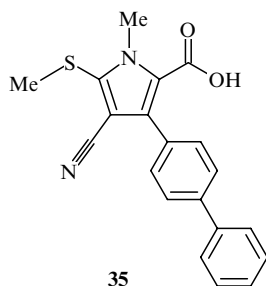


В 2006 г. фирмой «Glaxo Ltd.» в качестве потенциаторов АМРА-рецепторов предложены новые производные сульфамидов: *N*-{5-[3-(3-этилуреидо)фенил]индан-2-ил}пропан-2-сульфамид (**31**) и *N*-[5-(2-фтор-3-пиридил)индан-2-ил]пропан-2-сульфамид (**32**).¹⁶

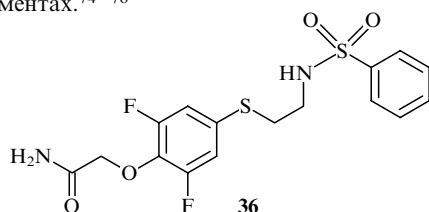


Способность потенцировать АМРА-рецепторы также проявили представители других классов: 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(4-пиридил)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**33**);¹⁶ 3-(4-*mpem*-бутилфенил)-5-метилтио-4-цианотиофен-2-карбоновая кислота (**34**) и 3-(бифенил-4-ил)-1-метил-5-метилтио-4-цианопиррол-2-карбоновая кислота (**35**), синтезированные сотрудниками фирмы «Eli Lilly».^{72, 73}





Производное (*N*-этил)фенилсульфида — 2-[4-(3-фенилсульфониламинопропил)-2,6-дифторфенокси]ацетамид (РЕРА) (**36**) также потенцирует AMPA-рецепторы и улучшает память животных, что продемонстрировано в поведенческих экспериментах.^{74–76}



Изучено действие позитивных модуляторов на синаптическую передачу и кинетику AMPA-рецепторов. Установлено, что потенцирующее действие этих веществ реализуется посредством различных механизмов. AMPАкины могут влиять на процессы активации/деактивации рецептора и десенситизации. Такие соединения как **19–21** замедляют процесс закрывания ионных каналов, т.е. замедляют деактивацию AMPA-рецепторов.^{51, 52, 65} По-видимому, механизм действия соединения **18**, приводящий к потенциации токов AMPA-рецепторов, отличается от механизма действия анирацетам и соединения **21**. В опытах по связыванию меченных тритием AMPA и 5-фторвиллардина соединение **18** не увеличивало их связывание, а также не взаимодействовало с местами связывания других потенциаторов AMPA-рецепторов, таких как **1** и **19**.⁷⁷ На основании результатов экспериментов по компьютерному моделированию физиологического действия соединения **18** на параметры токов AMPA-рецепторов авторами работы⁶⁵ был сделан вывод о том, что данное вещество потенцирует токи вероятнее всего за счет ускорения открывания ионных каналов, а не за счет замедления деактивации.

AMPAкины (кроме соединения **18**) могут также влиять на процесс десенситизации, замедляя его с разной степенью эффективности. Циклотиазид влияет только на десенситизацию, однако так, что практически вызывает ее полную блокаду.^{78–80} Производные биарилпропилсульфамидов тоже влияют на десенситизацию, но вопрос о том, действуют ли они на деактивацию, пока остается открытым.⁸¹

Потенциаторы AMPA-рецепторов усиливают синаптическую передачу, а именно, увеличивают амплитуду и длительность возбуждающих постсинаптических потенциалов или токов.⁸² Особый интерес представляет их способность усиливать долговременную потенциацию. Эффект долговременной потенциации синаптических ответов, возникающий при высокочастотной стимуляции пресинаптических волокон, сохраняется в течение нескольких десятков минут и считается физиологическим эквивалентом памяти.^{83, 84} Модуляторы усиливают этот эффект и способствуют его формированию, даже если частота и число вызывающих его стимулов были меньше, чем должно быть в норме.^{53, 85}

Важная особенность действия модуляторов заключается в том, что почти все они «проявляют» предпочтение относительно определенных субъединиц AMPA-рецепторов и их flip/flop-вариантов. Так, циклотиазид **16** в 10 раз более активен в случае flip-вариантов, чем в случае flop-вариантов,⁷⁸ а анирацетам (**17**), наоборот, более эффективен в случае flop-вариантов, чем в случае flip-вариантов;⁸⁰ соединение **21** имеет сродство 20–70 мкмоль·л^{–1} для flop- и в 1.5–3.0 раза менее активно для flip-вариантов;⁵¹ тесты по связыванию показали, что сродство соединения **19** выше для flip-варианта GluR3, чем для flop-варианта,⁸⁶ и в три раза выше для flop-варианта GluR2 по сравнению с flop-вариантами других трех субъединиц (установлено в электрофизиологических экспериментах с рекомбинантными AMPA-рецепторами в ооцитах *Xenopus laevis*).⁸⁷ Производные биарилпропилсульфамидов **26** и **27** более эффективно потенцируют AMPA-рецепторы с гомомерными субъединицами GluR2 и GluR4, чем с субъединицами GluR1 и GluR3, и flip-варианты, чем flop-варианты.⁸⁸

На основе данных, полученных к настоящему времени, можно говорить о том, что известные позитивные модуляторы AMPA-рецепторов проявляют высокую селективность в отношении этих рецепторов. К примеру, анирацетам не потенцирует каинатные рецепторы.^{89, 90} В тестах по связыванию меченного тритием каината соединения **21**, **19** (в концентрациях 1 мкмоль·л^{–1}) и **18** (в концентрации 5 мкмоль·л^{–1}) не влияли на связывание.⁶⁵ Анирацетам не влиял на токи нативных NMDA-рецепторов;^{56, 91} на токи рекомбинантных NMDA-рецепторов не влияли ни соединения **19** (400 мкмоль·л^{–1}), ни соединения **18** (1 мкмоль·л^{–1}).⁸⁵ Соединение **18** в концентрации 2 мкмоль·л^{–1} только незначительно влияло на связывание с NMDA-рецепторами и не влияло на входление глутамата в синаптозисомы;⁶⁵ в концентрации 1 мкмоль·л^{–1} оно не изменяло моносинаптические тормозные постсинаптические токи и таким образом не влияло на рецепторы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК).⁶⁰ Сообщалось,⁹² что анирацетам действует на метаботропные глутаматные рецепторы в микромолярных концентрациях, но в более поздних работах показано, что это действие, скорее всего, обусловлено влиянием его метаболита — *N*-анизоил-ГАМК.⁹³ Влияние других позитивных модуляторов на метаботропные глутаматные рецепторы не исследовалось.

AMPAкины являются истинными модуляторами, но не агонистами, поскольку сами (в любых концентрациях) не вызывают токов.⁹⁴ Биарилпропилсульфамиды также не влияют на другие нейрорецепторы; в частности, было показано отсутствие их влияния на ГАМК, каинатные и NMDA-рецепторы.⁸¹

Позитивные модуляторы AMPA-рецепторов активно используют при изучении роли последних в механизмах памяти и когнитивных процессов. Такие модуляторы усиливают ответ AMPA-рецепторов за счет уменьшения их десенситизации и/или деактивации. Вследствие этого улучшаются обучаемость и память, что показали результаты ряда поведенческих тестов на животных разных видов. С помощью позитивных модуляторов удалось улучшить обучаемость крыс в водном⁹⁵ и радиальном лабиринтах,^{96, 97} в тестах по различению запахов^{98, 99} и активного избегания,¹⁰⁰ а также в более сложных тестах по выработке условных рефлексов.^{101, 102}

Таким образом, под влиянием позитивных модуляторов AMPA-рецепторов улучшаются обучаемость и многие виды памяти. Такие модуляторы не улучшают вербальную память у людей, но они показали свою эффективность во многих

обучающих задачах.¹⁰³ Этим аспектам действия модуляторов посвящены несколько недавно опубликованных обзоров (см. 8, 55, 94, 104).

Модуляторы обладают рядом полезных и важных свойств, которые, как правило, проявляются независимо от конкретного механизма действия модулятора. Определяющим является способность вещества потенцировать ответы AMPA-рецепторов, подтвержденная в ряде экспериментов.

Например, позитивные модуляторы усиливают синтез нейротрофического фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)) в мозге. Показано,¹⁰⁵ что четыре позитивных модулятора AMPA-рецепторов — соединения **16**, **21**, **25** и **27** — с разными механизмами действия на кинетику AMPA-рецепторов проявляли нейропротекторный эффект при повреждениях головного мозга у пятидневных мышей, вызванных иботенатом — агонистом NMDA-рецепторов. Действие любого из модуляторов сопровождалось повышением синтеза BDNF в гиппокампе и коре. Этот нейропротекторный эффект реализовывался через митоген-активируемую протеинкиназу (Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)), так как при совместной инъекции позитивного модулятора и MEK-ингибитора PD-98059 (MEK — активатор MAPK), был блокирован нейропротекторный эффект (рис. 6).^{12, 106} Тем самым было установлено, что помимо влияния на ионотропные AMPA-рецепторы, приводящего к увеличению трансмембранного тока, позитивные модуляторы запускают ряд внутриклеточных сигнальных систем и MAPK.^{107, 108} Митоген-активируемая протеинкиназа играет важнейшую роль в механизмах внутриклеточной защиты нейронов от внешних повреждающих факторов.¹⁰⁹

Кроме активации MEK возможен и другой путь увеличения нейротрофических факторов при действии позитивных

модуляторов AMPA-рецепторов. Он связан с увеличенным входом в нейрон ионов кальция как через ионные каналы AMPA-рецепторов (которые не содержат субъединиц GluR2), так и через потенциал-активируемые кальциевые каналы. С увеличением содержания кальция внутри клетки активируется кальций-зависимый участок на промоторе гена BDNF, который и запускает альтернативный путь синтеза BDNF.¹¹⁰ Доказательством этого служит, в частности, следующий эксперимент: AMPАкин **21** дозозависимо увеличивал уровень матричной РНК BDNF. Повышение этого уровня блокировалось антагонистами AMPA-рецепторов и антагонистами кальциевых каналов L-типа. Кроме увеличения уровня BDNF также происходило кратковременное увеличение количества матричной РНК фактора роста нервов (Nerve Growth Factor (NGF)), который также оказывает мощное нейропротекторное действие.¹⁰⁵

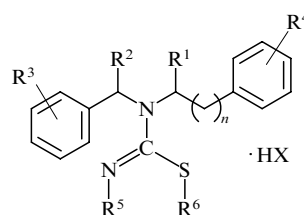
Кроме того, потенциаторы AMPA-рецепторов **27** и **28** при подкожном введении способны дозозависимо повышать уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в мозжечке крыс. Это повышение было специфично, поскольку полностью блокировалось неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов GYKI-53655. Кроме того, оно блокировалось неконкурентным антагонистом ионного канала NMDA-рецепторов МК-801 в дозах 0.3 и 1.0 мг · кг⁻¹ (внутрибрюшинно), поэтому предполагается, что повышение уровня цГМФ зависит от активации NMDA-рецепторов. Эти данные позволяют говорить о том, что повышение цГМФ также может играть важную роль в фармакологическом действии потенциаторов AMPA-рецепторов.¹¹¹

Синтез нейротрофических факторов BDNF и NGF, а также влияние иных факторов на метаболизм нейронов существенно усиливают терапевтический потенциал позитивных модуляторов AMPA-рецепторов. В последнее время их активно исследуют на различных моделях ряда нейродегенеративных заболеваний с целью дальнейшего использования для профилактики и лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона, а также депрессии, для которых характерно снижение продуцирования новых нейронов.^{6, 9–12}

С учетом нейропротекторных свойств позитивных модуляторов AMPA-рецепторов можно предположить наличие у них геронтопротекторного действия. Это и было подтверждено в хронических экспериментах *in vivo* со старыми животными.¹¹² Также была показана эффективность позитивных модуляторов в предупреждении гибели нейронов у старых животных в экспериментах *in vitro*.¹¹³

Предклинические и пилотные клинические испытания ряда потенциаторов AMPA-рецепторов, таких как **18**, **26** и **27**, показали их эффективность в улучшении когнитивных функций и памяти в различных поведенческих тестах и при лечении ряда заболеваний.^{5, 7, 8, 96}

В Институте физиологически активных веществ РАН синтезирован^{114–118} новый класс позитивных модуляторов AMPA-рецепторов на основе производных ациклических изотиомочевин с общей формулой



R¹, R² = H, Me; R³, R⁴ = Hal, Alk, OAlk; R⁵ = Ar, Alk, cyclo-Alk; R⁶ = Alk; X = Hal; n = 0, 1.

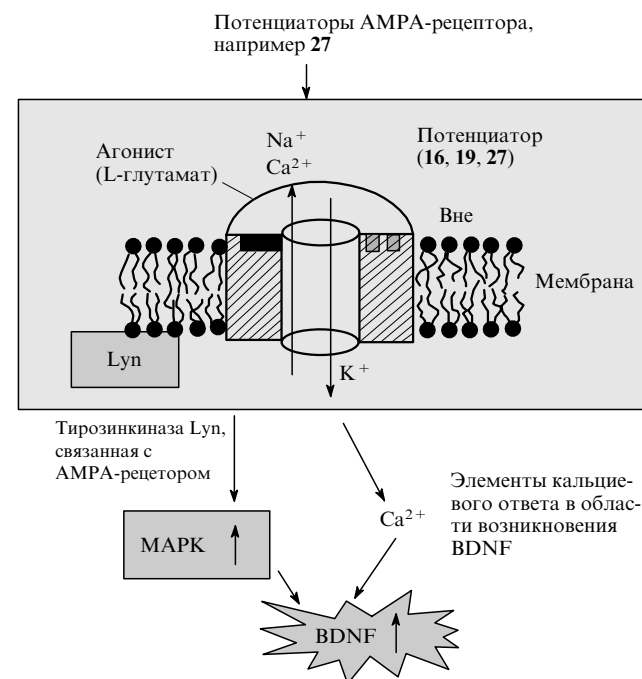
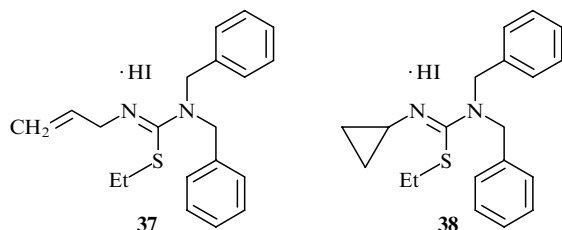


Рис. 6. Метаболические пути, ведущие к синтезу нейротрофических факторов (BDNF) в результате позитивной аллостерической модуляции AMPA-рецепторов.¹¹

Показаны два возможных пути: Lyn-киназа-зависимый, осуществляемый через систему MAPK, и путь, связанный с увеличением тока ионов кальция через потенциал-активируемые кальциевые каналы и AMPA-рецепторы.

Наиболее активные соединения этого класса — гидроиодид 3-аллил-1,1-дифенил-2-этилзотиомочевинны (37) и гидроиодид 1,1-дифенил-3-циклопропил-2-этилзотиомочевинны (38). При концентрации этих соединений 30 мкмоль · л⁻¹ они потенцировали токи АМРА-рецепторов до 1000% от уровня контрольных значений.



Последующие расширенные испытания на животных подтвердили многообещающий фармакологический профиль этих соединений, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных препаратов для лечения болезни Альцгеймера и стимуляторов когнитивных функций.^{119–121}

Анализ приведенных в обзоре данных позволяет обоснованно надеяться, что в результате дальнейшей работы по синтезу и оптимизации структур позитивных модуляторов АМРА-рецепторов в ближайшем будущем появятся терапевтические средства нового поколения для лечения широкого круга нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний, а также оригинальные стимуляторы памяти и когнитивных функций на основе этого класса физиологически активных веществ.

Авторы выражают глубокую благодарность Б.В.Ледневу за участие в подготовке данного обзора к печати.

Литература

- J.C.Watkins, R.H.Evans. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **21**, 165 (1981)
- J.N.C.Kew, J.A.Kemp. *Psychopharmacology (Berlin)*, **179**, 4 (2005)
- J.P.Pin, T.Galvez, L.Prezeau. *Pharmacol. Ther.*, **98**, 325 (2003)
- R.Dingledine, K.Borges, D.Bowie, S.F.Traynelis. *Pharmacol. Rev.*, **51**, 7 (1999)
- D.C.Goff, L.Leahy, I.Berman, T.Posever, L.Herz, A.C.Leon, S.A.Johnson, G.J.Lynch. *Clin. Psychopharmacol.*, **21**, 484 (2001)
- W.Danysz. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **3**, 1062 (2002)
- T.K.Murray, K.Whalley, C.S.Robinson, M.A.Ward, C.A.Hicks, D.Lodge, J.L.Vandergriff, P.Baumbarger, E.Siuda, M.Gates, A.M.Ogden, P.Skolnick, D.M.Zimmerman, E.S.Nisenbaum, D.Bleakman, M.J.O'Neill. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**, 752 (2003)
- G.Lynch, C.M.Gall. *Trends Neurosci.*, **29**, 10, 3 (2006)
- M.J.O'Neill, J.M.Witkin. *Curr. Drug Targets*, **8**, 603 (2007)
- D.Bleakman, A.Alt, J.M.Witkin. *CNS Neurol. Disord. – Drug Targets*, **6**, 117 (2007)
- M.J.O'Neill, D.Bleakman, D.M.Zimmerman, E.S.Nisenbaum. *Curr. Drug Targets – CNS Neurol. Disord.*, **3**, 181 (2004)
- M.J.O'Neill, T.K.Murray, K.Whalley, M.A.Ward, C.A.Hicks, S.Woodhouse, D.J.Osborne, P.Skolnick. *Eur. J. Pharmacol.*, **486**, 163 (2004)
- G.Lynch. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **4**, 4 (2004)
- M.Hollman, S.Heinemann. *Annu. Rev. Neurosci.*, **17**, 31 (1994)
- C.Rosenmund, Y.Stern-Bach, C.F.Stevens. *Science*, **280**, 1596 (1998)
- P.Francotte, P.de Tullio, P.Fraikin, S.Counerotte, E.Goffin, B.Pirotte. *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, **1**, 239 (2006)
- C.Villmann, C.-M.Becker. *Neurosci.*, **13**, 594 (2007)
- J.R.Geiger, T.Melcher, D.S.Koh, B.Sakmann, P.H.Seeburg, P.Jonas, H.Monyer. *Neuron*, **15**, 193 (1995)
- D.Bowie, M.L.Mayer. *Neuron*, **15**, 453 (1995)
- Y.Sun, R.Olson, M.Horning, N.Armstrong, M.Mayer, E.Gouaux. *Nature (London)*, **417**, 245 (2002)
- B.Sommer, K.Keinanen, T.A.Verdoorn, W.Wisden, N.Burnashev, A.Herb, M.Kohler, T.Takagi, B.Sakmann, P.H.Seeburg. *Science*, **249**, 1580 (1990)
- H.Monyer, P.H.Seeburg, W.Wisden. *Neuron*, **6**, 799 (1991)
- G.T.Swanson, S.K.Kamboj, S.G.Cull-Candy. *J. Neurosci.*, **17**, 58 (1997)
- P.H.Seeburg, J.Hartner. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **13**, 279 (2003)
- T.B.Stensbol, U.Madsen, P.Krogsgaard-Larsen. *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 857 (2002)
- M.L.Mayer, N.Armstrong. *Annu. Rev. Physiol.*, **66**, 161 (2004)
- J.Drejer, T.Honore. *Neurosci. Lett.*, **87**, 104 (1988)
- P.J.Birch, C.J.Grossman, A.G.Hayes. *Eur. J. Pharmacol.*, **156**, 177 (1988)
- M.J.Sheardown, E.O.Nielsen, A.J.Hansen, P.Jacobsen, T.Honore. *Science*, **247**, 571 (1990)
- J.Ohmori, S.Sakamoto, H.Kubota, M.Shimizu-Sasamata, M.Okada, S.Kawasaki, K.Hidaka, J.Togami, T.Furuya, K.Murase. *J. Med. Chem.*, **37**, 467 (1994)
- A.Kohara, M.Okada, R.Tsutsumi, K.Ohno, M.Takahashi, M.Shimizu-Sasamata, J.Shishikura, H.Inami, S.Sakamoto, T.Yamaguchi. *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 795 (1998)
- L.Turski, A.Huth, M.Sheardown, F.McDonald, R.Neuhaus, H.H.Schneider, U.Dirnagl, F.Wiegand, P.Jacobsen, E.Ottow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 10960 (1998)
- M.Takahashi, A.Kohara, J.Shishikura, S.Kawasaki-Yatsugi, J.W.Ni, S.Yatsugi, S.Sakamoto, M.Okada, M.Shimizu-Sasamata, T.Yamaguchi. *CNS Drug Rev.*, **8**, 337 (2002)
- S.Solyom, I.Tarnawa. *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 913 (2002)
- J.Ruel, M.J.Guitton, J.-L.Puel. *CNS Drug Rev.*, **8**, 235 (2002)
- D.Bleakman, B.A.Ballyk, D.D.Schoepp, A.J.Palmer, C.P.Bath, E.F.Sharpe, M.L.Wooley, H.W.Buften, R.K.Kamboj, I.Tarnawa, D.Lodge. *Neuropharmacology*, **35**, 1689 (1996)
- T.Szabados, G.Gigler, I.Gacsalyi, I.Gyertyan, G.Levay. *Brain Res. Bull.*, **55**, 387 (2001)
- A.S.Chappell, J.W.Sander, M.J.Brodie, D.Chadwick, A.Lledo, D.Zhang, J.Bjerke, G.M.Kiesler, S.Arroyo. *Neurology*, **58**, 1680 (2002)
- Y.M.Langan, R.Lucas, H.Jewell, N.Toublanc, H.Schaefer, J.W.A.S.Sander, P.N.Patsalos. *Epilepsia*, **44**, 46 (2003)
- B.L.Chenard, F.S.Menniti, M.J.Pagnozzi, K.D.Shenk, F.E.Ewing, W.M.Welch. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1203 (2000)
- W.M.Welch, F.E.Ewing, J.Huang, F.S.Menniti, M.J.Pagnozzi, K.Kelly, P.A.Seymour, V.Guanowsky, S.Guhan, M.R.Guinn, D.Critchett, J.Lazzaro, A.H.Ganong, K.M.DeVries, T.L.Staigers, B.L.Chenard. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 177 (2001)
- F.S.Menniti, B.L.Chenard, M.B.Collins, M.F.Ducat, M.L.Elliott, F.E.Ewing, J.I.Huang, K.A.Kelly, J.T.Lazzaro, M.J.Pagnozzi, J.L.Weeks, W.M.Welch, W.F.White. *Mol. Pharmacol.*, **58**, 1310 (2000)
- J.T.Lazzaro, A.V.Paternain, J.Lerma, B.L.Chenard, F.E.Ewing, J.Huang, W.M.Welch, A.H.Ganong, F.S.Menniti. *Neuropharmacology*, **42**, 143 (2002)
- P.Ascher, L.Nowak. *J. Physiol.*, **399**, 227 (1988)
- J.Mosbacher, R.Schoepfer, H.Monyer, N.Burnashev, P.Seeburg, J.P.Ruppersberg. *Science*, **266**, 1059 (1994)
- H.Lomeli, J.Mosbacher, T.Melcher, T.Hoger, J.R.P.Geiger, T.Kuner, H.Monyer, M.Higuchi, A.Bach, P.H.Seeburg. *Science*, **266**, 1709 (1994)
- K.M.Partin. *J. Neurosci.*, **21**, 1939 (2001)
- И.Г.Тихонова, М.И.Лавров, В.А.Палюлин, Н.С.Зефилов. *Докл. АН*, **399**, 268 (2004)

49. T.Nakagawa, Y.Cheng, E.Ramm, M.Sheng, T.Walz. *Nature (London)*, **433**, 545 (2005)
50. R.Jin, S.Clark, A.M.Weeks, J.T.Dudman, E.Gouaux, K.M.Partin. *J. Neurosci.*, **25**, 9027 (2005)
51. A.C.Arai, M.Kessler, G.Rogers, G.Lynch. *Mol. Pharmacol.*, **58**, 802 (2000)
52. N.Nagarajan, C.Quast, A.R.Boxall, M.Shahid, C.Rosenmund. *Neuropharmacology*, **41**, 650 (2001)
53. U.Staubli, G.Rogers, G.Lynch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 777 (1994)
54. U.Staubli, Y.Perez, F.B.Xu, G.Rogers, M.Ingvar, S.Stone-Elender, G.Lynch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 11158 (1994)
55. M.J.O'Neill, S.Dix. *IDrugs*, **10**, 185 (2007)
56. I.Ito, S.Tanabe, A.Kohda, H.Sugiyama. *J. Physiol.*, **424**, 533 (1990)
57. K.A.Yamada, S.M.Rothman. *J. Physiol.*, **458**, 409 (1992)
58. K.A.Yamada, C.-M.Tang. *J. Neurosci.*, **13**, 3904 (1993)
59. A.Guenzi, M.Zanetti. *J. Chromatogr.*, **530**, 397 (1990)
60. A.Arai, M.Kessler, G.Rogers, G.Lynch. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, 627 (1996)
61. A.C.Arai, M.Kessler, Y.-F.Xia, D.Phillips, R.Chamberlin, R.Granger, G.Lynch. *Mol. Pharmacol.*, **62**, 566 (2002)
62. W.Danysz. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **3**, 1081 (2002)
63. M.Bertolino, M.Baraldi, C.Parenti, D.Braghiroli, M.DiBella, S.Vicini, E.Costa. *Recept. Chan.*, **1**, 267 (1993)
64. K.A.Yamada, M.W.Hill, Y.Hu, D.F.Covey. *Neurobiol. Dis.*, **5**, 196 (1998)
65. A.C.Arai, Y.-F.Xia, G.Rogers, G.Lynch, M.Kessler. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**, 1075 (2002)
66. P.Desos, B.Serkiz, P.Morain, J.Lepagnol, A.A.Cordi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 3003 (1996)
67. P.L.Ornstein, D.M.Zimmerman, M.B.Arnold, T.J.Bleisch, B.Cantrell, R.Simon, H.Zarrinmayeh, S.R.Baker, M.Gates, J.P.Tizzano, D.Bleakman, A.Mandelzys, K.R.Jarvie, K.Ho, M.Deverill, R.K.Kamboj. *J. Med. Chem.*, **43**, 4354 (2000)
68. T.A.Shepherd, J.A.Aikins, D.Bleakman, B.E.Cantrell, J.P.Rearick, R.L.Simon, E.C.Smith, G.A.Stephenson, D.M.Zimmerman, A.Mandelzys, K.R.Jarvie, K.Ho, M.Deverill, R.K.Kamboj. *J. Med. Chem.*, **45**, 2101 (2002)
69. P.Miu, K.R.Jarvie, V.Radhakrishnan, M.R.Gates, A.Ogden, P.L.Ornstein, H.Zarrinmayeh, K.Ho, D.Peters, J.Grabel, A.Gupta, D.M.Zimmerman, D.Bleakman. *Neuropharmacology*, **40**, 976 (2001)
70. H.Zarrinmayeh, D.Bleakman, M.Gates, H.Yu, D.M.Zimmerman, P.L.Ornstein, T.McKennon, M.B.Arnold, W.J.Wheeler, P.Skolnick. *J. Med. Chem.*, **44**, 302 (2001)
71. J.C.Quirk, E.S.Nisenbaum. *CNS Drug Rev.*, **8**, 255 (2002)
72. H.Zarrinmayeh, E.Tromiczak, D.M.Zimmerman, N.Rankl, K.H.Ho, E.Dominguez, A.Castaño, A.Escribano, C.Fernandez, A.Jimenez, W.J.Hornback, E.S.Nisenbaum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 5203 (2006)
73. M.C.Fernandez, A.Castano, E.Dominguez, A.Escribano, D.Jiang, A.Jimenez, E.Hong, W.J.Hornback, E.S.Nisenbaum, N.Rankl, E.Tromiczak, G.Vaught, H.Zarrinmayeh, D.M.Zimmerman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 5057 (2006)
74. M.Sekiguchi, M.W.Fleck, M.L.Mayer, J.Takeo, Y.Chiba, S.Yamashita, K.Wada. *J. Neurosci.*, **17**, 5760 (1997)
75. M.Sekiguchi, K.Yamada, J.Jin, M.Hachitanda, Y.Murata, S.Namura, S.Kamichi, I.Kimura, K.Wada. *NeuroReport*, **12**, 2947 (2001)
76. M.Sekiguchi, K.Nishikawa, S.Aoki, K.Wada. *Br. J. Pharmacol.*, **136**, 1033 (2002)
77. M.Kessler, A.C.Arai. *Brain Res.*, **1076**, 25 (2006)
78. K.M.Partin, D.K.Patneau, M.Mayer. *Mol. Pharmacol.*, **46**, 129 (1994)
79. K.M.Partin, D.Bowie, M.L.Mayer. *Neuron*, **14**, 833 (1995)
80. K.M.Partin, M.W.Fleck, M.L.Mayer. *J. Neurosci.*, **16**, 6634 (1996)
81. M.Gates, A.Ogden, D.Bleakman. *Neuropharmacology*, **40**, 984 (2001)
82. F.Asztely, B.Gustafsson. *Mol. Neurobiol.*, **12**, 1 (1996)
83. T.V.P.Bliss, G.L.Collingridge. *Nature (London)*, **361**, 31 (1993)
84. S.Maren, M.Baudry. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **63**, 1 (1995)
85. A.C.Arai, Y.-F.Xia, E.Suzuki. *Neurosci.*, **123**, 1011 (2004)
86. Y.F.Xia, M.Kessler, A.C.Arai. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**, 277 (2005)
87. J.D.Leever, S.Clark, A.M.Weeks, K.M.Partin. *Mol. Pharmacol.*, **64**, 5 (2003)
88. J.C.Quirk, E.S.Nisenbaum. *J. Neurosci.*, **23**, 10953 (2003)
89. T.H.Johansen, A.Chaudhary, T.A.Verdoorn. *Mol. Pharmacol.*, **48**, 946 (1995)
90. J.Lerma, A.V.Paternain, J.R.Naranjo, B.Mellstrom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 11688 (1993)
91. P.Xiao, M.Staubli, M.Kessler, G.Lynch. *Hippocampus*, **1**, 373 (1991)
92. M.Pizzi, O.Consolandi, M.Memo, P.Spano. *Eur. J. Pharmacol.*, **275**, 311 (1995)
93. M.Shirane, K.Nakamura. *Neuropharmacology*, **39**, 866 (2000)
94. A.C.Arai, M.Kessler. *Curr. Drug Targets*, **8**, 583 (2007)
95. I.Zivkovic, D.M.Thompson, M.Bertolino, D.Uzunov, M.DiBella, E.Costa, A.Guidotti. *J. Pharmacol.*, **272**, 300 (1995)
96. C.M.Davis, B.Moskovitz, M.A.Nguyen, B.B.Tran, A.Arai, G.Lynch, R.Granger. *Psychopharmacology*, **133**, 161 (1997)
97. R.Granger, U.Staubli, M.Davis, Y.Perez, L.Nilsson, G.A.Rogers, G.Lynch. *Synapse*, **15**, 326 (1993)
98. J.Larson, T.Lieu, V.Petchpradub, B.LeDuc, H.Ngo, G.Rogers, G.Lynch. *J. Neurosci.*, **15**, 8023 (1995)
99. U.Staubli, Z.Izrael, F.B.Xu. *Behav. Neurosci.*, **110**, 1067 (1996)
100. M.T.Rogan, U.V.Staubli, J.E.LeDoux. *J. Neurosci.*, **17**, 5928 (1997)
101. R.E.Hampson, G.Rogers, G.Lynch, S.A.Deadwyler. *J. Neurosci.*, **18**, 2740 (1998)
102. R.E.Hampson, G.Rogers, G.Lynch, S.A.Deadwyler. *J. Neurosci.*, **18**, 2748 (1998)
103. M.Ingvar, J.Ambros-Ingerson, M.Davis, R.Granger, M.Kessler, G.A.Rogers, R.S.Schehr, G.Lynch. *Exp. Neurol.*, **146**, 2, 553 (1997)
104. К.С.Раевский, К.О.Еремин. *Биомед. химия*, **50**, 6, 523 (2004)
105. J.C.Lauterborn, G.Lynch, P.Vanderklish, A.Arai, C.Gall. *J. Neurosci.*, **20**, 8 (2000)
106. E.Dicou, C.M.Rangon, F.Guimiot, M.Spedding, P.Gressens. *Brain Res.*, **970**, 221 (2003)
107. Y.Wang, J.P.Durkin. *J. Biol. Chem.*, **270**, 22783 (1995)
108. M.S.Perkinton, T.S.Sihra, R.J.Williams. *J. Neurosci.*, **19**, 5861 (1999)
109. P.T.Kotzbauer, P.A.Lampe, R.O.Heuckeroth, J.P.Golden, D.J.Creedon, E.M.Johnson Jr., J.Milbrandt. *Nature (London)*, **384**, 467 (1996)
110. T.Hayashi, H.Umemori, M.Mishina, T.Yamamoto. *Nature (London)*, **397**, 72 (1999)
111. J.W.Ryder, J.F.Falcone, J.R.Manro, K.A.Svensson, K.M.Merchant. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **319**, 1, 293 (2006)
112. S.O.Bachurin, V.V.Grigoriev, E.Ph.Shevtsova, I.V.Koroleva, L.G.Dubova, E.G.Kireeva. *Exp. Gerontol.*, **42**, 142 (2007)
113. E.B.Bloss, R.G.Hunter, E.M.Waters, C.Munoz, K.Bernard, B.S.McEwen. *Exp. Neurol.*, **210**, 1, 109 (2008)
114. S.O.Bachurin, V.V.Grigoriev, O.A.Drany, A.N.Proshin, S.E.Tkachenko. *J. Neurochem.*, **73**, S143D (1999)
115. S.Bachurin, S.Tkachenko, I.Baskin, N.Lermontova, T.Mukhina, L.Petrova, A.Ustinov, A.Proshin, V.Grigoriev, N.Lukoyanov, V.Palyulin, N.Zefirov. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **939**, 219 (2001)
116. Пат. 2223952 РФ (2004); *Бюл. ФИПС*, (5), (2004)
117. Пат. 2252936 РФ (2005); *Бюл. ФИПС*, (15), (2005)

118. V.V.Grigoriev, S.O.Bachurin, A.N.Proshin, V.A.Palulin, N.S.Zefirov. In *Proceedings of the 7th International Conference «Alzheimer's and Parkinson's Diseases»*. Sorrento, Italy, 2005. P. 95
119. Н.Н.Лермонтова, Т.В.Мухина, Г.И.Ванькин, Т.П.Серкова, С.О.Бачурин. *Бюл. экспер. биол. мед.*, **135**, 1, 58 (2003)
120. С.О.Бачурин, В.В.Григорьев, Т.А.Иванова, Е.А.Кустова, А.Н.Прошин. В кн. *Современное состояние исследований, диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.)*. Москва, 2005. С. 99
121. Б.К.Безноско, В.В.Григорьев, Т.А.Иванова, И.В.Королева, М.И.Лавров, А.Н.Прошин, С.О.Бачурин. *Психофармакол. биол. наркол.*, **7**, 1604 (2007)

MODERN APPROACHES TO THE DESIGN OF MEMORY AND COGNITIVE FUNCTION STIMULANTS BASED ON AMPA RECEPTOR LIGANDS

V.V.Grigoriev, A.N.Proshin, A.S.Kinzirsky, S.O.Bachurin

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences

1, Pr. Severnyi, 142432 Chernogolovka Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(496)524-9508

Data on the structure and properties of compounds acting on AMPA receptors, the key subtype of ionotropic glutamate receptors of the mammalian central nervous system, are analyzed. Data on the role of these receptors in provision of memory and cognitive function formation and impairment processes are presented. The attention is focused on the modern views on the mechanisms of AMPA receptor desensitization and deactivation and action of substances affecting these processes. The structures of key positive modulators of AMPA receptors are given. The problems of application of these substances as therapeutic means for preventing and treating neurodegenerative and psychoneurological diseases are discussed.

Bibliography — 121 references.

Received 11th January 2009

Свидетельство о регистрации № 0110235 от 08.02.93 в Министерстве печати и информации Российской Федерации.

Учредители: Российская академия наук, Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Номер набран и сверстан с использованием системы **Advent 3B2 Total Publishing System** на оборудовании, поставленном фирмой «Turpion Ltd».

Подписано к печати с оригинал-макета 22.05.09. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная.

Усл. п. л. 15.0. Уч.-изд. л. 15.5. Тираж 500 экз. Заказ 783.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов в ППП «Типография «Наука»

121099 Москва, Шубинский пер., 6.
