ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**В.А. Палюлин^{1,2}, М.И. Лавров^{1,2}, Е.В. Радченко^{1,2}, А.С. Тараканова¹,
Е.А. Голубева¹, Д.С. Карлов¹, Е.Б. Аверина^{1,2}, К.Н. Седенкова^{1,2},
Д.А. Василенко¹, А.А. Назарова¹, Н.С. Темнякова¹, П.Н. Веремеева¹,
Т.В. Вьюнова³, В.Л. Замойский², В.В. Григорьев^{1,2}**

¹Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва.

²Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, Россия, г. Черноголовка.

³Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Россия, г. Москва

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-165

E-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

В последние годы большое внимание уделяется созданию новых ней-ропротекторных препаратов, основной мишенью которых служит глутаматер-гическая система – главная возбуждающая медиаторная система мозга мле-копитающих. АМРА-рецепторы, один из подтипов глутаматных рецепторов, участвуют во многих нейрофизиологических процессах, задействованных в системе передачи быстрого синаптического возбуждения, формировании памяти и др. Основой терапевтического потенциала аллостерических моду-ляторов АМРА-рецепторов служит их способность значительно увеличивать синаптическую пластичность и экспрессию нейротрофических факторов, что является основным механизмом регенерации нервной ткани.

В докладе обсуждаются результаты применения системы молекулярно-го функционального скрининга аллостерических модуляторов ионотропных глутаматных рецепторов с использованием как вычислительных подходов (включая длительное моделирование молекулярной динамики), так и ряда экспериментальных методов (электрофизиологические исследования ме-тодом *patch clamp*, анализ радиолигандного связывания с рецепторами, по-веденческие тесты *in vivo* и др.). Показано, что соединения на основе двух скаффолдов – производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и 1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-триона, хорошо связываю-щиеся с модуляторными сайтами АМРА-рецептора и вызывающие при этом положительный или отрицательный эффект, могут иметь и другие биомишени. Благодаря эффекту синергии такие соединения могут быть использованы для создания качественно новых лекарствен-ных препаратов для лечения ней-родегенеративных расстройств различного генеза.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда
(грант № 17-15-01455).*