

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ NMDA РЕЦЕПТОРА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ГИППОКАМПА

Аксенова С.В., Батова А.С., Бугай А.Н., Душанов Э.Б.

Лаборатория радиационной биологии, ОИЯИ, Россия, 141980, Дубна, Жолио Кюри, 6, тел. 216-2119, dushanov@jinr.ru

Ионотропный рецептор глутамата NMDA (N-метил-D-аспарат) играет ключевую роль в регуляции синаптической пластичности, обучении, формировании различных видов памяти. Его структура образована парой глицин-связывающих субъединиц GluN1 и парой глутамат-связывающих субъединиц GluN2, имеющих различные изоформы (GluN2A-GluN2D). В целом ряде исследований выявлена тесная связь нарушений работы генов, кодирующих данные субъединицы, с различными нейродегенеративными заболеваниями [1], а также последствиями действия радиации [2]. Целью настоящей работы является изучение связи структурных особенностей мутантных форм NMDA-рецептора с его функциональной активностью при работе нейронных сетей гиппокампа.

Нами использовались несколько вариантов нативной структуры рецептора NMDA, отличающихся композицией субъединиц GluN2A и GluN2B в составе тетрамера [3, 4, 5]. Кроме того, анализировались структуры с одной или несколькими видами точковых мутаций на GluN2 субъединице. Моделирование активации полноатомной структуры рецептора методом молекулярной динамики проводилось на базе пакета NAMD 2.13 с использованием силового поля Charmm27. Далее вычислялась проводимость ионного канала по данным пакета HOLE, а также анализа связывания ионов Mg^{2+} . Полученные данные использовались в модели нейронной сети областей CA1-CA3 гиппокампа в пакете NEURON. По характеру активности нейронной сети и соответствующей электроэнцефалограмме можно судить об эффекте конкретного типа мутантной структуры. Модельный подход был успешно опробован на известных из эксперимента эффектах от мутаций в трансмембранном домене, приводящих к эпилептическим расстройствам. Полученные результаты могут быть применены при выявлении причин нейродегенеративными заболеваниями, а также оценке возможных когнитивных нарушений, возникающих в результате воздействия радиации и других негативных факторов внешней среды.

Литература.

1. Burnashev N., Szepetowski P. *Curr. Opin. Pharmacol.* **20**, 2015, 73-82.
2. Shi L. et al. *Radiat. Res.* **166**, 2006, 892-899.
3. Chia-Hssueh Lee, et al. *Nature* **511**, 2014, 191-197.
4. Furukawa H. et al. *Nature* **438**, 2005, 185-192.
5. Lü W. et al. **355**, 2017, 1282.