

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ, МУТАЦИЙ И ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА СУБЪЕДИНИЦ НА АКТИВАЦИЮ РЕЦЕПТОРОВ NMDA

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

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия, kgyr@mail.ru

Рецепторы N-метил-D-аспартат (NMDA) играют важную роль в нормальном функционировании мозга и таких процессах как обучение, память. Активация NMDA-рецепторов в глутаматных синапсах связана с формированием синаптической пластичности, благодаря которой реализуется когнитивная функция нервной системы [1, 2].

Различные модуляторы, мутации и разнообразие состава субъединиц рецепторов NMDA могут привести к изменению его функциональных свойств с точки зрения агонистической активности, проницаемости кальция, гейтинга, кинетики и максимальной вероятности открытия канала [3]. Гипер- или гиподисфункция рецептора вовлечены в различные психические и неврологические заболевания, включая депрессию, шизофрению, болезнь Альцгеймера и аутоиммунный анти-NMDA-рецепторный энцефалит [4, 5].

В работе было проведено молекулярно-динамическое моделирование активации ионного канала различных типов NMDA. При моделировании применялся крупнозернистый (coarse-grained) подход. Проводимость ионного канала вычислялась по данным, полученным с помощью пакета HOLE, а также исходя из анализа связывания ионов магния и эффектов модуляторов. Анализ полученных структур позволил определить изменение проводимостей ионного канала. Полученные данные планируется использовать для изучения поведения нейронных сетей, содержащих рецепторы AMPA, GABA и NMDA.

Работа выполнена при финансовой поддержке ОМУС ОИЯИ (грант № 21-702-01).

Литература

1. Dingledine R., Borges K., Bowie D., and Traynelis S. F. // *Pharmacological Reviews*, vol. **51**, No 1, 1999, p. 7-62.
2. Collingridge G. L., Volianskis A., Bannister N., France G., Hanna L., Mercier M., Tidball P., Fang G., Irvine M. W., Costa B. M., Monaghan D. T., Bortolotto Z. A., Molnár E., Lodge D., and Janea D. E. *The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement*. // *Neuropharmacology*, vol. **64**, 2013, p. 13-26.
3. Wang H., Lv Sh., Stroebel D., Zhang J., Pan Y., Huang X., Zhang X., Paoletti P., Zhu Sh. *Gating mechanism and a modulatory niche of human GluN1-GluN2A NMDA receptors* // *Neuron*, vol. **109**, 2021, p. 2443-2456
4. Cull-Candy, S., Brickley, S., and Farrant, M. *NMDA receptor subunits: diversity, development and disease* // *Curr. Opin. Neurobiol.* vol. **11**, 2021, p. 327–335.
5. Dalmau, J., Armangue, T., Planaguma, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M.J., Rosenfeld, M.R., and Graus, F. (2019). *An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models* // *Lancet Neurol.* vol. **18**, 2019, p. 1045–1057.