

## ДИНАМИКА ИОНОТРОПИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА NMDA ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ АКТИВИРУЮЩИХ МОТИВОВ

Душанов Э.Б.

Объединенный институт ядерных исследований, Лаборатория радиационной биологии,  
Россия, 141980, Дубна, ул. Жолио Кюри 6

Ионотропический рецептор глутамата N-метил-D-аспартат (NMDA) представляет собой гетеротетрамер двух субъединиц – GluN1 и GluN2. В состоянии покоя (неактивированное состояние) канал рецептора закрыт ионом магния. Активация происходит когда постсинаптическая мембрана деполяризуется и ион, закрывающий канал, удаляется. Одновременно с этим для функционирования рецептора должен поступить в синаптическую щель глутамат. Активация вызывает открытие ионного канала, селективного катионам, что ведёт к притоку в клетку  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , а  $\text{K}^+$  покидает клетку. После обмена ионами рецептор переходит в десенсибилизированное состояние (сниженная чувствительность).

Нами был промоделирован процесс активации лиганд связующего домена (ЛСД) NMDA методом полноатомной молекулярной динамики. В рамках модели построена структура NMDA в состоянии покоя, на базе кристаллической структуры 4TLM из PDB [1]. Целевая модель активированного ЛСД тетрамера была построена на основе кристаллической структуры 2A5T (GluN1) [2] и теоретической модели 1S2S (GluN2B) [3].

В течение всего процесса активации (100 нс моделирования) наблюдали открытие канала трансмембранного домена (ТМД) рецептора NMDA. Получены данные о динамике стробирования рецептора NMDA с учетом вкладов отдельных субъединиц для открытия ионного канала. Определены области субъединиц, способствующие открытию канала, а также обеспечивающие наиболее устойчивое состояние активированного канала. Лиганды D2-M3 при открытии канала наиболее активно выходили наружу. При изменениях С-концевых спиралей M3 эти лиганды способствовали более широкому каналу стробирования, замедлению дезактивации и десенсибилизации. На основе полученных данных также проанализировано свойство проницаемости  $\text{Ca}^{2+}$  рецептора.

Моделирование полноатомной системы методом молекулярной динамики проводилось на базе пакета NAMD 2.12 при температуре 300 К. СКО ограничение было реализовано с использованием модуля colvars NAMD. Было использовано силовое поле Charmm27.

### Литература

1. Chia-Hssueh Lee, et al. NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture // *Nature* **511**, 2014, 191-197, DOI: 10.1038/nature13548
2. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R. and Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptor // *Nature* **438**, 2005, 185-192, DOI:10.1038/nature04089
3. Tikhonova I.G., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. and Bachurin S.O. Structural basis for understanding structure-activity relationships for the glutamate binding site of the NMDA receptor // *J.Med.Chem.*, **45**, 2002, 3836-3843.