

ИНТЕРНАУКА
internauka.org

«ИНТЕРНАУКА»

Научный журнал

№ 9(43)
Март 2017 г.

Издается с ноября 2016 года

Москва
2018

УДК 08
ББК 94
И73

Председатель редакционной коллегии:

Еникеев Анатолий Анатольевич - кандидат философских наук, доцент, доцент кафедры философии КУБГАУ, г. Краснодар.

Редакционная коллегия:

Бабаева Фатима Адхамовна – канд. пед. наук;

Беляева Наталия Валерьевна – д-р с.-х. наук;

Беспалова Ольга Евгеньевна – канд. филол. наук;

Богданов Александр Васильевич – канд. физ.-мат. наук, доц.;

Большакова Галина Ивановна – д-р ист. наук;

Виштак Ольга Васильевна – д-р пед. наук, канд. тех. наук;

Голованов Роман Сергеевич – канд. полит. наук, канд. юрид. наук, MBA;

Дейкина Алевтина Дмитриевна – д-р пед. наук;

Добротин Дмитрий Юрьевич – канд. пед. наук;

Землякова Галина Михайловна – канд. пед. наук, доц.;

Каноква Фатима Юрьевна – канд. искусствоведения;

Кернесюк Николай Леонтьевич – д-р мед. наук;

Китиева Малика Ибрагимовна – канд. экон. наук;

Коренева Марьям Рашидовна – канд. мед. наук, доц.;

Напалков Сергей Васильевич – канд. пед. наук;

Понькина Антонина Михайловна – канд. искусствоведения;

Савин Валерий Викторович – канд. филос. наук;

Тагиев Урфан Тофиг оглы – канд. техн. наук;

Харчук Олег Андреевич – канд. биол. наук;

Хох Ирина Рудольфовна – канд. психол. наук, доц. ВАК;

Шевцов Владимир Викторович – д-р экон. наук;

Щербаков Андрей Викторович – канд. культурологии.

И73 «Интернаука»: научный журнал – № 9(43). – М., Изд. «Интернаука», 2018. – 36 с.

ББК 94

ISSN 2542-0348

© ООО «Интернаука», 2018

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

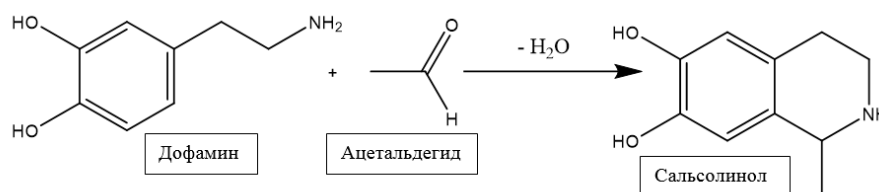
МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ САЛЬСОЛИНОЛА
С ОПИОИДНЫМ μ -РЕЦЕПТОРОМ**Уселёнок Глеб Олегович***старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии,
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь, г. Витебск***Марцинкевич Яна Сергеевна***студент 5 курса лечебного факультета, УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь, г. Витебск***Ремпель Алексей Петрович***ассистент кафедры организации и экономики фармации,
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь, г. Витебск***Марцинкевич Александр Францевич***старший преподаватель кафедры общей и клинической биохимии,
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь, г. Витебск*

Алкогольная зависимость является сложной и не имеющей эффективного решения проблемой как для современной медицины в целом, так и для наркологии в частности. В то время как с точки зрения диагностики остается неясным способ дифференцировки стадий алкогольной зависимости, определенные трудности присутствуют и в понимании самого механизма, отвечающего за развитие болезненного пристрастия к алкоголю. Известно, что причиной алкогольной зависимости является нарушение адекватного высвобождения дофамина в области мозга, называемой вентральная область покрышки [1], в результате чего возникает ложный эффект обучения системы внутреннего подкрепления, что приводит к формированию постоянного стремления к получению «вознаграждения». Однако, так как этиловый спирт является низкомолекулярным соединением с ограниченной возможностью взаимодействия с рецепторами, влияние алкоголя обычно связывается с дисбалансом в иных системах, таких как глутамат, ГАМК, серотонин и эндогенные опиаты [2]. Действительно, молекулярная схожесть этанола и

ГАМК позволяет предположить возможность включения алкоголя в ГАМКергическую систему [3], что, однако, никак не объясняет нарушений высвобождения дофамина и эндогенных опиатов. Таким образом, открытым остается вопрос о конкретных молекулярно-биологических механизмах, отвечающих за то, что относительно простая молекула этилового спирта может глубоко и избирательно нарушать поведенческие реакции человека.

Тем не менее, достаточно давно известно, что метаболизм этанола не ограничивается последовательным окислением сначала до ацетальдегида, а затем до уксусной кислоты, а имеет включается в организме человека в более сложные химические превращения.

Известно, например, что ацетальдегид, образованный под воздействием на этанол алкогольдегидрогеназы, может взаимодействовать с некоторыми биологически активными соединениями, такими как, например, упомянутый ранее дофамин (рисунок 1).

**Рисунок 1. Схема неферментативного синтеза сальсолинола**

Образовавшийся продукт конденсации, называемый сальсолинол, обладает топологической схоже-

стью с дофамином, что на основании имеющихся данных [4] позволяет предположить возможность

его взаимодействия с дофаминовыми рецепторами. Вместе с тем, хотя сальсолинол и не полностью соответствует правилу Беккета-Кейзи, которое постулирует возможность наличия у молекулы морфино-

подобной активности, в его структуре присутствует фрагмент, топологически схожий со структурой многих соединений, являющихся агонистами опиоидных рецепторов (рисунок 2).

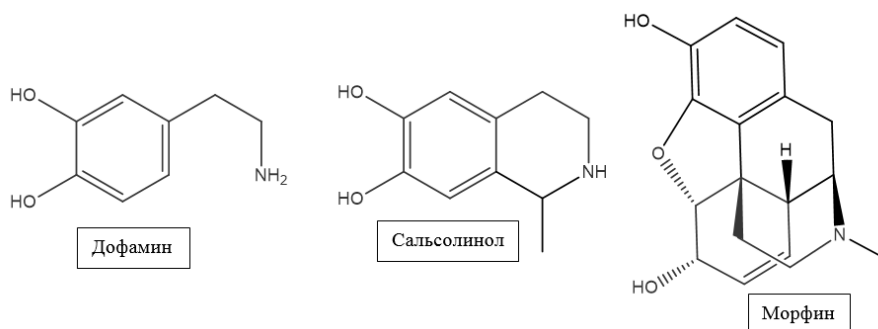


Рисунок 2. Структурная схожесть дофамина, сальсолинола и морфина

Таким образом, существование конкретного соединения, способного воздействовать как на дофаминовые, так и на опиоидные рецепторы, во многом может упростить понимание механизма формирования алкогольной зависимости. Исходя из этого, целью настоящего исследования являлось изучение возможности взаимодействия молекулы сальсолинола и опиоидного рецептора.

Для решения данной задачи нами был проведен молекулярный докинг указанного лиганда и опиоидного μ -рецептора с использованием консольной утилиты AutoDock Vina [5].

Данные о структуре рецептора были получены из банка данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот, Protein Data Bank [6]. Область, использованная для оценки связывания, была ограничена следующими аминокислотными остатками: Asp147, Tyr148, Met151, Lys233, Trp293, Val300, Phe322, обладающими ключевым значением в формировании лиганд-рецепторного комплекса и в его дальнейшей активации [7].

Так как согласно критерию Шапиро-Уилка распределение исследуемых данных отличалось от

нормального ($p < 0,05$), дальнейший анализ проводили при помощи методов непараметрической статистики. Множественное сравнение выполняли на основании критерия Краскела-Уоллиса, а *post hoc* оценку – согласно критерия Данна в модификации Бенджамин-Йекутелли. Статистическую обработку данных и рендеринг графических материалов осуществляли в интегрированной среде разработки RStudio 1.1.383, при помощи пакета прикладных программ R 3.4.3 и библиотеки ggplot2.

Исходя из того, что в ходе конденсации дофамина и ацетальдегида может образовываться как S-, так и R-изомер сальсолинола, докинг был выполнен для обоих вариантов. Также, в качестве своего рода внутреннего стандарта был произведен анализ взаимодействия с рецептором немодифицированного дофамина, морфина и нативного лиганда, присутствующего в исходном активном центре рецептора, β -фуналтрексамина. В ходе докинга оценивали энергию связывания лиганда и рецептора (E_{aff} , в ккал/моль), значение которой тем ниже, чем прочнее образовавшийся комплекс (рисунок 3).

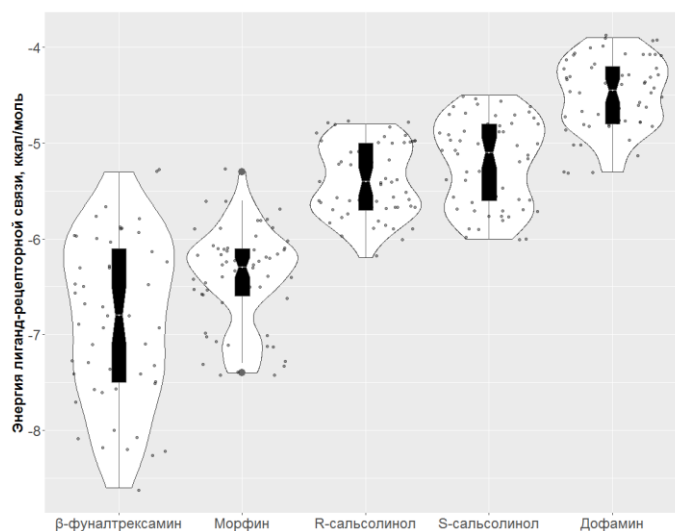


Рисунок 3. Результаты молекулярного докинга

β -Фуналтрексамин, являющийся амидом метил-фумарата и производного налтрексона, представляет собой высокоактивный антагонист опиоидных рецепторов, и, исходя из полученных нами результатов, обладает наибольшим сродством к μ -рецепторам ($E_{\text{афф}} = -6.84 \pm 0.85$ ккал/моль). Морфин обладал равным с β -фуналтрексамином аффинитетом ($E_{\text{афф}} = -6.39 \pm 0.50$ ккал/моль, $p = 0,8582$), в то время как оба оптических изомера сальсолинола не отличались друг от друга ($E_{\text{афф}} = -5.39 \pm 0.37$ и -5.21 ± 0.45 ккал/моль для R- и S-сальсолинола, соответственно, $p = 0,6556$). Вместе с тем, оба изомера сальсолинола уступали по силе связывания β -фуналтрексамину и морфину, однако имели

большее сродство, чем дофамин ($E_{\text{афф}} = -4.49 \pm 0.37$ ккал/моль для дофамина, $p < 0,0001$).

Таким образом, согласно полученным результатам, можно предположить, что эндогенный сальсолинол (оба оптических изомера), образованный в ходе неферментативной конденсации дофамина и ацетальдегида, может в дальнейшем участвовать в активации опиоидных μ -рецепторов. Подтверждение данной гипотезы требует проведение дальнейших экспериментальных исследований, однако, даже теоретические выкладки указывают на всю сложность биохимических механизмов, опосредующих алкогольную зависимость.

Список литературы:

1. Kalivas, P.W. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity / P.W. Kalivas, C. O'Brien // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – № 33(1). – P. 166–180.
2. Lovinger, D.M. Synaptic effects induced by alcohol / Lovinger D.M., Roberto M. // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2013. – № 13. – P. 31–86.
3. Paul, S.M. Alcohol-sensitive GABA receptors and alcohol antagonists / S.M. Paul // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – № 103(22). – P. 8307–8308.
4. Malo, M. Selective pharmacophore models of dopamine D(1) and D(2) full agonists based on extended pharmacophore features / M. Malo, L. Brive, K. Luthman, P. Svensson // *ChemMedChem*. – 2010. – № 5(2). – P. 232–246.
5. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // *Journal of Computational Chemistry*. – 2010. – № 31. – P. 455–461.
6. Protein Data Bank – 4DKL: Crystal structure of the mu-opioid receptor bound to a morphinan antagonist [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.rcsb.org/structure/4dkl>. – Date of access: 01.03.2018.
7. Huang, W. Structural insights into μ -opioid receptor activation / W. Huang [et al.] // *Nature*. – 2015. – № 524(7565). – P. 315–321.