

М. В. Скоробогатый, Е. А. Деменчук
ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЭТАНОЛА НА МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Научный руководитель канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв

Кафедра общей химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В данной работе было рассмотрено воздействие метаболитов этанола на медиаторные системы организма, а также выявлен один из возможных путей возникновения алкогольной зависимости.

Ключевые слова: конъюгаты, μ -опиоидные рецепторы, зависимость.

Resume. In this work the effects of ethanol metabolites on mediator systems of the organism have been reviewed, one of the possible ways of alcoholic dependence development has also been identified.

Keywords: conjugate, μ -opioid receptors, dependence.

Актуальность. Результаты работы позволяют установить взаимосвязь между употреблением алкоголя и возникновением эффекта привыкания, открыть возможности для коррекции данного явления.

Цель: установить, взаимодействуют ли продукты конъюгации ацетальдегида и нейромедиаторов с μ -опиоидными рецепторами с помощью молекулярного докинга.

Задачи:

1. Произвести молекулярный докинг нейромедиаторов и продуктов взаимодействия метаболитов этанола с нейромедиаторами к трёхмерной структуре μ -опиоидного рецептора.
2. Сравнить полученные результаты по свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи лиганда с рецептором.

Материал и методы. Молекулярный докинг производился с помощью Докинг Сервера, доступного на сайте dockingserver.com. В качестве исследуемых образцов были взяты следующие нейромедиаторы: дофамин, серотонин, триптофан, триптамин, их ацетилированные, метилированные и дегидрогенированные производные. В качестве контрольных образцов – полного агониста и полного антагониста μ -опиоидных рецепторов – использованы морфин и налоксон, соответственно.

Результаты и их обсуждение. В качестве критериев сравнения использовались данные о свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором морфина, как полного агониста, и налоксона, как полного антагониста (таблица 1). Значения свободной энергии связывания у данных веществ практически одинаковы, но фармакологическое действие противоположное. На основании полученных результатов выдвинута гипотеза о том, что вероятность

образования водородной связи с рецептором обратно пропорциональна вероятности развития морфиноподобного эффекта при взаимодействии химического вещества с рецептором.

Таблица 1. Значения свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором морфина и налоксона

	Морфин	Налоксон
ΔG , ккал/моль	-6,713±0,051	-6,731±0,111
Вероятность образования водородной связи	0,01	0,71

Таблица 2. Значения свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором дофамина и его производных

	Дофамин	Конъюгат с ацетальдегидом	Метилированный метаболит	Дегидрогенированный метаболит
ΔG , ккал/моль	-4,735±0,037	-5,652±0,021	-5,098±0,288	-5,395±0,031
Вероятность образования водородной связи	0,95	0,92	0,74	0,19

Таблица 3. Значения свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором серотонина и его производных

	Серотонин	Конъюгат с ацетальдегидом	Метилированный метаболит	Дегидрогенированный метаболит
ΔG , ккал/моль	-5,536±0,109	-6,191±0,033	-6,399±0,023	-5,982±0,035
Вероятность образования водородной связи	1	0,99	0,75	0,37

Таблица 4. Значения свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором триптамина и его производных

	Триптамин	Конъюгат с ацетальдегидом	Метилированный метаболит	Дегидрогенированный метаболит
ΔG , ккал/моль	-5,951±0,069	-6,563±0,014	-6,532±0,014	-6,340±0,029
Вероятность образования водородной связи	1	1	0,88	0,75

На основании полученных данных (таблицы 2, 3, 4, 5) можно сделать

следующие выводы. Конъюгаты исследованных в работе нейромедиаторов с ацетальдегидом (метаболитом этанола) связываются с μ -опиоидным рецептором сильнее, чем нейромедиаторы, но при этом их морфиноподобное действие практически не усиливается.

Таблица 5. Значения свободной энергии связывания и вероятности образования водородной связи с рецептором триптофана и его производных

	Триптофан	Конъюгат с ацетальдегидом	Метилированный метаболит	Дегидрогенированный метаболит
ΔG , ккал/моль	-6,868 \pm 0,075	-7,365 \pm 0,034	-6,871 \pm 0,071	-6,445 \pm 0,049
Вероятность образования водородной связи	1	1	0,82	0,46

Далее организм метаболизирует данные конъюгаты путём метилирования и дегидрогенирования [1], в результате чего их сродство с μ -опиоидным рецептором снижается. При последовательном метилировании и дегидрогенировании конъюгатов снижается степень их сродства с рецептором, но повышается вероятность образования ими водородной связи с рецептором. В результате метаболит начинает оказывать морфиноподобное действие, что особенно выражено у производных дофамина и серотонина. Морфиноподобное действие закрепляет в психике человека акт употребления алкоголя как положительное действие, что может быть одним из факторов, обуславливающих возникновение алкогольной зависимости.

Выводы:

1. Конъюгаты нейромедиаторов с ацетальдегидом проявляют большее сродство к μ -опиоидному рецептору, чем природные нейромедиаторы, но проявляют свойства, подобные налоксону.
2. Защитный механизм химической модификации конъюгатов приводит к снижению степени их сродства с рецептором, но придаёт им морфиноподобные свойства (в особенности – производным дофамина и серотонина).
3. Морфиноподобное действие метаболитов конъюгатов нейромедиаторов с ацетальдегидом может быть одним из факторов возникновения алкогольной зависимости.

M. V. Skorobogaty, E. A. Demenchuk
ACTION OF ETHANOL METABOLITES ON ORGANISM MEDIATOR SYSTEMS

Tutor Associate professor V. V. Khrustalev

*Department of General Chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Quertemont E., Didone V. Role of Acetaldehyde in Mediating the Pharmacological and Behavioral Effects of Alcohol / Quertemont E., Didone V. // Alcohol Research & Health, Vol. 29., – 2006. – № 2. – P. 258-265.