

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПОДОБИЕ 6-ТЕТРАГИДРОГАРМОЛА И
ТАБЕРНАНТАЛОГА, СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА
СЕРОТОНИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА**

Марцинкевич А. Ф.,

*к. б. н., доцент кафедры общей и клинической биохимии учреждения
образования «Витебский государственный медицинский университет», г.*

*Витебск, Беларусь
argentum32@gmail.com;*

Фомченко Г. Н.,

*к. б. н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии
учреждения образования «Витебский государственный медицинский
университет», г. Витебск, Беларусь*

gfomchenko25@gmail.com;

Буянова С. В.,

*к. б. н., доцент, доцент кафедры общей и клинической биохимии
учреждения образования «Витебский государственный медицинский
университет», г. Витебск, Беларусь*

bu_lana@mail.ru

В работе приводится краткий обзор свойств алкалоидов растения ибоба, а также высказывается предпосылка о схожести ибобаина и эндогенно синтезируемого 6-тетрагидрогармола. Последующий анализ молекулярных дескрипторов и фармакофора серотонинового транспортера показал, что 6-тетрагидрогармол может быть использован для рационального дизайна лекарственных веществ, обладающих способностью ингибировать обратный захват серотонина.

Ключевые слова: *серотонин; ибобаин; 6-тетрагидрогармол; алкоголь*

**MOLECULAR SIMILARITY OF 6-TETRAHYDROHARMOL AND
TABERNANTHALOG, SYNTHETIC INHIBITOR OF THE SEROTONIN
TRANSPORTER**

Martsinkevich A. F.,

*Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of General and
Clinical Biochemistry of the Educational Institution “Vitebsk State Medical
University”, Vitebsk, Belarus,*

argentum32@gmail.com;

Fomchenko G. N.,

*Candidate of Biology, Associate Professor, Head of the Department of General
and Clinical Biochemistry of the Educational Institution “Vitebsk State Medical
University”, Vitebsk, Belarus,*

gfomchenko25@gmail.com;

Buyanova S. V.,

Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of General and Clinical Biochemistry of the Educational Institution "Vitebsk State Medical University", Vitebsk, Belarus, bu_lana@mail.ru

The paper provides a brief overview of the iboga plant alkaloids properties, as well as the premise of the similarity of ibogaine and endogenously synthesized 6-tetrahydroharmol. Subsequent analysis of the molecular descriptors and pharmacophore of the serotonin transporter showed that 6-tetrahydroharmol can be used for the design of drugs that have the ability to inhibit serotonin reuptake.

Key words: *serotonin; ibogaine; 6-tetrahydroharmol; alcohol*

Серотонинергическая система играет важную роль в регуляции поведенческих реакций человека, опосредуя широкий спектр психоэмоциональных состояний от апатии до агрессии. Известно также, что серотонин участвует в формировании и укреплении различных зависимостей, таких как азартные игры, алкоголизм и наркомания.

Вполне ожидаемым является и то, что метаболизм серотонина является мишенью для многих психоактивных соединений, используемых в качестве лекарственных препаратов или с рекреационной целью. В контексте настоящей работы могут быть примечательны алкалоиды растения *ибога* [1], которые наряду с галлюциногенными обладают также и анти-аддитивными свойствами, в частности, снижают тягу к алкоголю [2]. Были предприняты весьма успешные попытки получения синтетических аналогов основного алкалоида ибogi – ибогаина, приведшие к синтезу табернанталога (*англ.* tabernanthalog), обладающего терапевтическим потенциалом, но лишённого галлюциногенных свойств [3]. Предположительно, табернанталог ингибирует серотониновый переносчик (SERT), увеличивая время его нахождения в синаптическом пространстве и пролонгируя действие.

Ибогаин и его аналоги структурно схожи с серотонином, так как основаны на аналогичном индольном фрагменте. Также нельзя не отметить схожесть с производными тетрагидро- β -карболина, с тем лишь исключением, что вместо гексагидропиридинового цикла ибогаиноиды имеют семичленное кольцо азепана. Любопытным представляется также и то, что один из тетрагидро- β -карболинов, 6-тетрагидрогармол (6-ОН-МТВС, 6-гидрокси-метилтетрагидро- β -карболин) может синтезироваться эндогенно после употребления алкоголя. Ацетальдегид, образовавшийся при окислении этанола, вступает с серотонином в реакцию Пиктета-Шпенглера [4], которая может протекать самопроизвольно, без участия ферментов. Однако в доступных литературных источниках активность 6-ОН-МТВС относят как правило к ингибированию моноаминоксидаз, опуская возможную активность по отношению к SERT. По мнению авторов, возможность поддержания достаточного уровня серотонина без активации дофаминовой системы поощрения может быть важным элементом

при лечении синдрома алкогольной зависимости, однако современная фармакология не обладает богатым арсеналом лекарственных препаратов с указанными свойствами.

Таким образом, как и в случае с ибобаином и созданным на его основе табернанталогом, 6-ОН-МТВС также может быть привлекательным «соединением-лидером» для конструирования новых лекарственных соединений, снижающих тягу к алкоголю или иным психоактивным веществам.

Исходя из вышеперечисленного, целью настоящей работы было определение схожести ибобаиноидов и 6-ОН-МТВС на основании молекулярных дескрипторов и структуры фармакофора.

В анализе были использованы структуры 6-ОН-МТВС, а также различные ибобаиноиды, такие как 18-метоксикоронаридин, коронаридин, воакангин, ибобаин и норибобаин, табернанталог и ибобаиналог. В качестве «внутреннего стандарта» использовалось строение серотонина. Для каждой из структур рассчитывали молекулярные дескрипторы BCUT (Eigenvalue Based Descriptor), основанные на взвешенной матрице Бурдена, которая учитывает, как связность, так и атомные характеристики молекулы. Обработка данных выполнена в среде R 3.6.4. В результате иерархической кластеризации было обнаружено три относительно обособленных кластера, в один из которых были отнесены серотонин, 6-ОН-МТВС, табернанталог и ибобаиналог, второй был сформирован 18-метоксикоронаридином, коронаридином, воакангином, а третий состоял из ибобаина и норибобаина (рисунок 1).

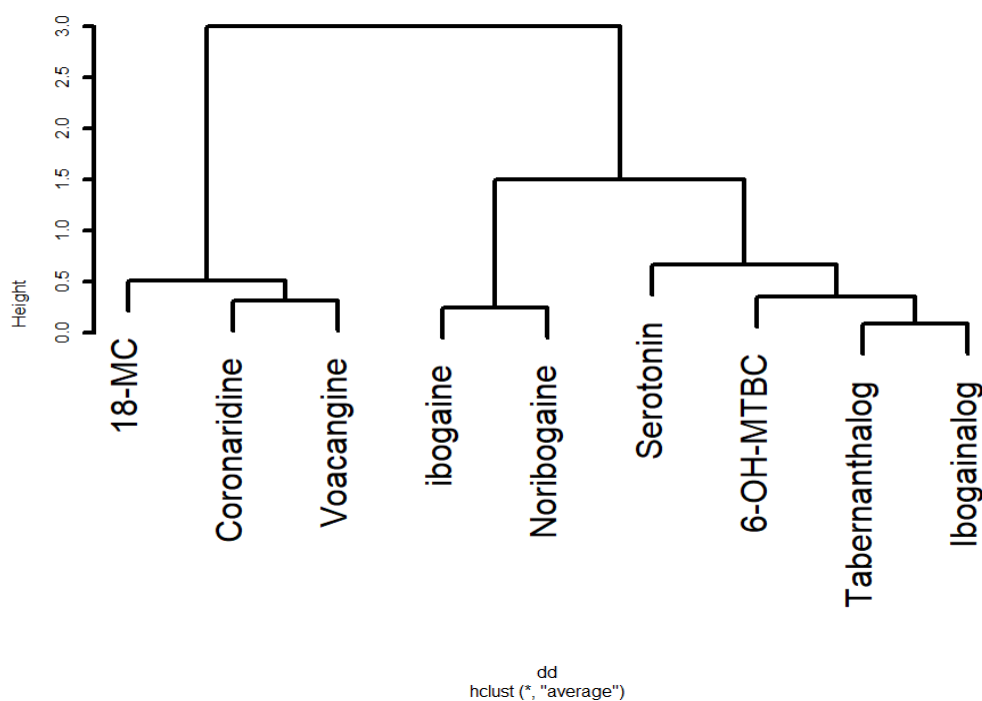


Рисунок 1. Иерархическая кластеризация по молекулярным дескрипторам BCUT.

В первом кластере наибольшее сходство имели табернанталог и ибобаиналог, а следующим элементом выступал 6-ОН-МТВС.

Таким образом, можно с некоторыми основаниями утверждать о наличии у 6-ОН-МТВС и табернанталога схожего строения. Следующим этапом рационального дизайна является определение молекулярной мозаики участка связывания табернанталога и SERT. Для этого была использована кристаллографическая модель 6DZY из Protein Data Bank, моделирование фармакофора выполнялось при помощи программного обеспечения Ligand Scout, определение оптимальных конформаций – на основании консольной утилиты Auto Dock Vina. Фармакофор, рассчитанный для нативного лиганда содержит в своем составе следующие аминокислоты: Ala96A, Tyr95A, Asp98A, Ile172A, Ala169A, Ala173A (рисунок 2, А). Примечательно, что для 6-ОН-МТВС был определен схожий набор взаимодействий: Tyr95A, Ala137A, Tyr176A, Met180A, Leu443A (рисунок 2, В).

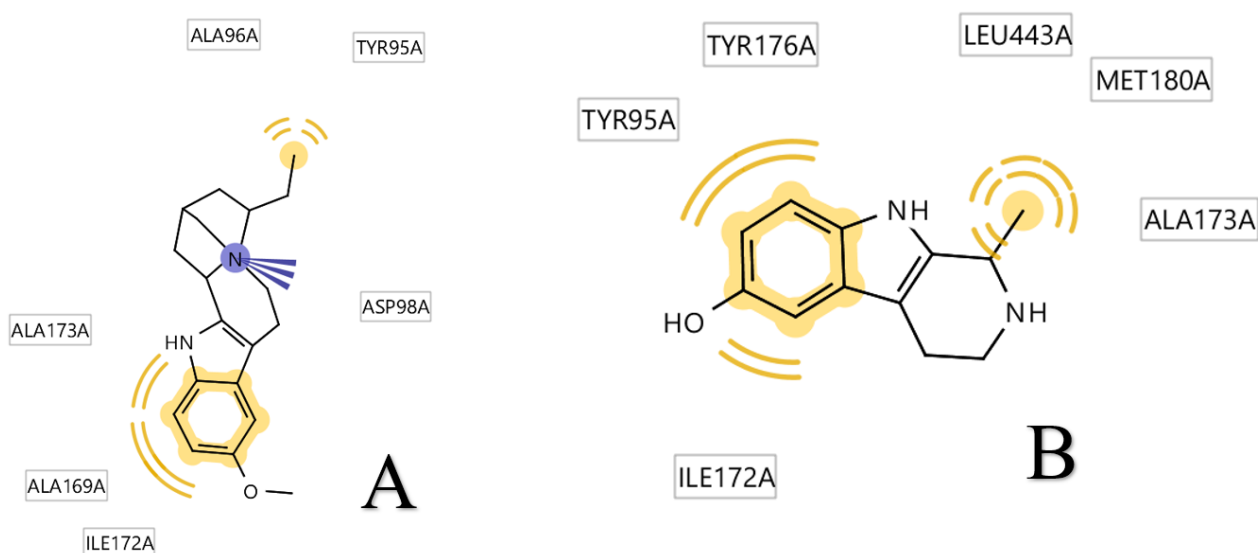


Рисунок 2. Фармакофор для ибоганоидов (А) и 6-ОН-МТВС (В)

Причем для некоторых из взаимодействий, специфических для 6-ОН-МТВС была показана ингибирующая активность по отношению к серотониновому транспортеру. Исходя из полученных результатов есть основания полагать, что 6-ОН-МТВС также обладает способностью замедлять обратный транспорт серотонина.

Разумеется, полученных сведений недостаточно для однозначных выводов, но они создают предпосылки для продолжения работы и подтверждают возможность использования 6-ОН-МТВС в качестве «соединения-лидера» для рационального дизайна.

Список литературы

1. Wells, G. B. The effects of ibogaine on dopamine and serotonin transport in rat brain synaptosomes / G. B. Wells, M. C. Lopez, J. C. Tanaka // *Brain Res Bull.* – 1999. – № 48(6). – P. 641-647.
2. Rezvani, A. H. Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats / A. H. Rezvani, D. H. Overstreet, Y. W. Lee // *Pharmacol Biochem Behav.* – 1995. – № 52(3). – P. 615-20.
3. A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential / L. P. Cameron [et al] // *Nature.* – 2021. – V. 589. – № 7842. – P. 474-479.
4. Beck, O. Serotonin condensation product 5-hydroxymethtryptoline: evidence for in vivo formation from acetaldehyde during intoxication using deuterium labelled ethanol / O. Beck, A. Tyler, K. Faull // *Alcohol Alcohol Suppl.* – 1987. – №1. – P. 743-747.