

УДК: 61.615.03

ИЗУЧЕНИЕ IN SILICO БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПИРОНОЛАКТОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ОТНОШЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Краецкая О.Ф.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Аннотация: В работе изучены in silico спиронолактон и его производные в качестве агонистов глюокортикоидного рецептора (ГР). Данные молекулярного докинга подтверждают возможность связывания спиронолактона и его производных с глюокортикоидным рецептором ($G_{i, \text{спиронолактона}} = -7.29$ ккал/моль). Также было определено, что наименьшим значением свободной энергии связывания с ГР-рецептором, аналогично кортизолу, обладает производное спиронолактона, содержащее атомы фтора, энергия связывания которого ($G_i = -10.95$ ккал/моль) соизмерима со значениями, характерными для кортизола ($G_i = -11.10$ ккал/моль). Из полученных данных можно сделать вывод: спиронолактон и новое синтезированное на его основе производное могут рассматриваться как возможные препараты для лечения расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD).

Ключевые слова: спиронолактон; кортизол; глюокортикоидный рецептор; генетическая алкогольная предрасположенность (AUD); молекулярный докинг.

Спиронолактон – широко используемый препарат по ряду показаний, в основном связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гемодинамическими нарушениями у пациентов, калийсберегающий диуретик, его действие обусловлено антагонизмом альдостерона. Конкурируя за места связывания на минералокортикоидных рецепторах (МР), спиронолактон снижает синтез пермеза в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев, повышает выведение ионов Na^+ , Cl^- и воды и уменьшает выведение ионов K^+ и мочевины. Усиливая диурез, вызывает гипотензивный эффект. В последнее время в литературе [1–6] все чаще появляется информация об исследованиях, в ходе которых зафиксирован эффект снижения употребления алкоголя у людей с генетической алкогольной предрасположенностью (AUD), на фоне приема спиронолактона. В ходе исследований [1] препарат вводили мышам с алкоголизмом. Результаты показали, что увеличение доз спиронолактона снижало потребление алкоголя у самцов и самок животных, не вызывая проблем с движением или координацией, не влияло на их потребление пищи или воды.

Кроме того, был проведен [2] дополнительный метаанализ по пациентам с алкоголизмом, которые принимали спиронолактон. Они заметили корреляцию, которая выражалась в снижении употреблении спиртного. При этом наи-

больший эффект отмечался у пациентов с тяжелыми случаями.

Сегодня большинство исследований алкоголя [2–5] сосредоточены на функциональном участии кортикоэстераона и глюокортикоидного рецептора (ГР), основного рецептора кортикоэстераона. Недавние исследования [5] показали, что минералокортикоидный рецептор (МР), который связывает как кортикоэстераон, так и альдостерон, также может играть роль в употреблении алкоголя.

В модуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя, значительную роль в организме человека играет нейроэндокринная система [5], представленная осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) и, соответственно, кортизолом (гормоном стресса). Регулярное употребление алкоголя влияет на его усиленную секрецию. Так, из литературных данных известно [2–5], что кортизол проявляет более высокую аффинность именно к минералокортикоидному рецептору (МР). Однако если концентрация кортизола завышена, происходит его связывание с глюокортикоидным рецептором, а это активирует механизм обратной связи, прекращая реакцию на стресс. Так развивается алкогольная зависимость (рис.):

Можно предположить, что ингибирование спиронолактоном МР-рецептора увеличивает связывание кортизола с ГР-рецептором. В то же время, учитывая, что спиронолактон

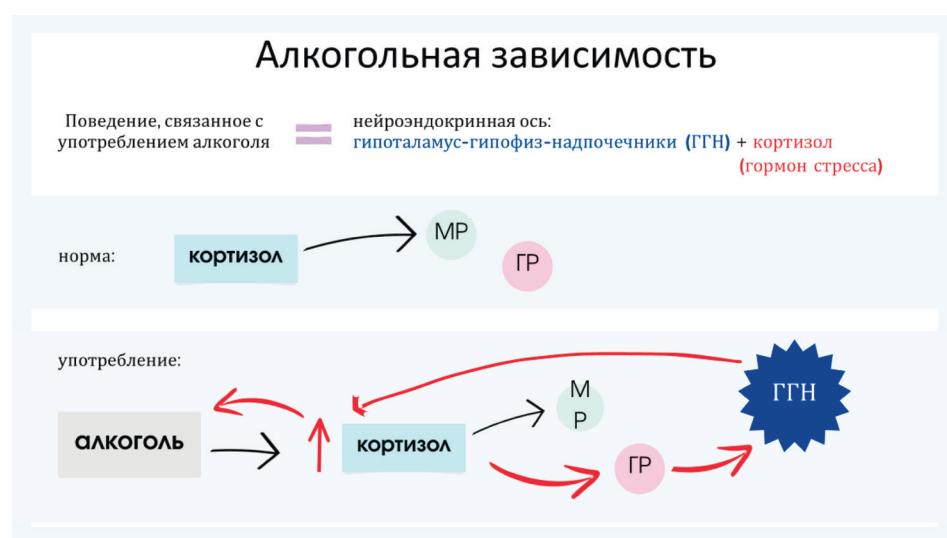


Рисунок. Механизм развития алкогольной зависимости у человека: МР – минералокортикоидный рецептор; ГР – глюкокортикоидный рецептор

имеет структуру, химически подобную альдостерону, предшественнику кортизола, есть вероятность того, что спиронолактон проявляет также аффинность и к ГР-рецептору и их активации и может представлять собой новую фармакотерапию расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD).

Цель: Спрогнозировать с помощью программы молекулярного докинга наличие аффинности у спиронолактона и его производных к глюкокортикоидному рецептору, аналогично кортизолу.

Задачи исследования

1. Исследовать *in silico* биологическую активность спиронолактона и его производных в отношении глюкокортикоидного рецептора.

2. Установить зависимость «структура – биологическая активность» для данных соединений.

Методы исследования. Структуры спиронолактона и его производных созданы

с помощью химической программы ChemDraw Pro 12.0. Структура глюкокортикоидного рецептора NR3C1 выделена из банка данных о белках (PDB) [6]. Молекулярная стыковка лиганд-белок выполнена с помощью программы dockingserver.

Результаты исследования:

В работе осуществлена молекулярная стыковка спиронолактона и его смоделированных производных с глюкокортикоидным рецептором. Энергия связывания (G_f , ккал/моль), полученная в результате стыковки, представлена в табл. 1.

Анализ результатов (табл. 1) показал, что наибольшую аффинность к ГР-рецептору имеет производное спиронолактона под номером 2, в структуру которого введены два атома галогена (фтора). Свободная энергия связывания с NR3C1 в его присутствии составила $-10,95$ ккал/моль, что соизмеримо с аналогичным показателем для кортизола ($-11,10$ ккал/моль).

Таблица 1 – Энергия связывания спиронолактона и его производных с ГР-рецептором

Вещество	Формула вещества	Энергия связывания с ГР-рецептором (NR3C1), G_f , ккал/моль
Кортизол		$-11,10$

Окончание табл. 1

Вещество	Формула вещества	Энергия связывания с ГР-рецептором (NR3C1), G_f , ккал/моль
Спиронолактон		-7,30
Производное 1		-7,02
Производное 2		-10,95
Производное 3		-7,71
Производное 4		-8,08
Производное 5		-6,30
Производное 6		-6,45

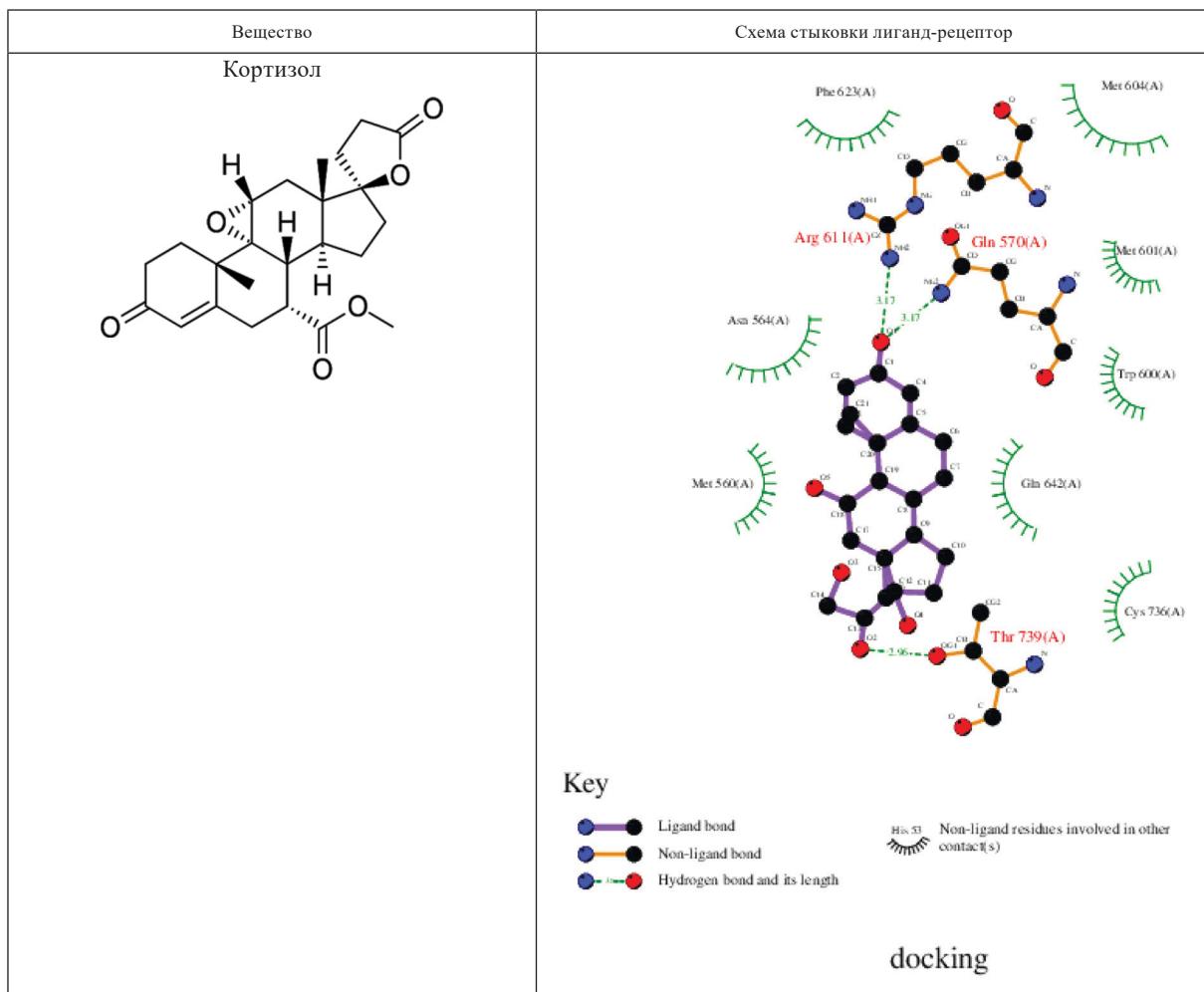
Спиронолактон и большинство его производных имели значения G_i в пределах $-6,30\ldots-8,08$ ккал/моль, что тоже свидетельствует о неплохом проявлении аффинности к ГМ-рецептору: свободная энергия связывания самого спиронолактона по результатам докинга занимает 4-ю позицию в ряду убывания G_i после трех его производных (табл. 2).

В сравнении с кортизолом для производного 2 был проведен анализ особенностей его взаимодействия с аминокислотными остатками ГР-рецептора (табл. 3). Отмечено, что и у кортизола, и у производного 2 основной вклад в энергию связывания «лиганд-белок» вносят только гидрофильные взаимодействия.

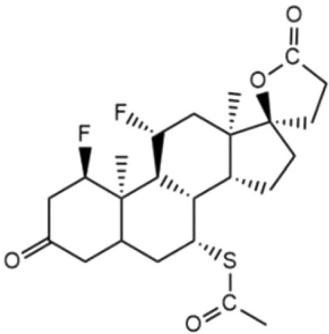
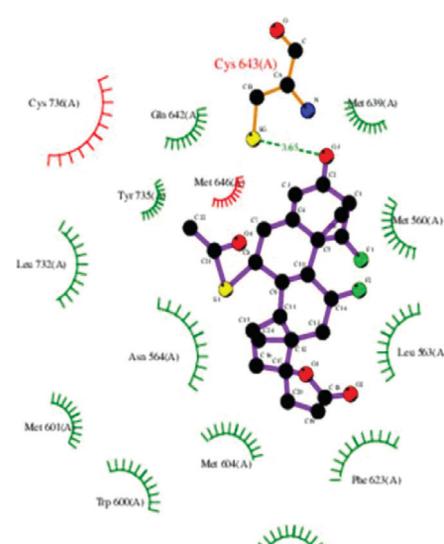
Таблица 2 – Ряд убывания свободной энергии связывания спиронолактона и его производных с ГМ-рецепторами

Молекула	Энергия связывания с ГР-рецептором (NR3C1), G_i , ккал/моль
Кортизол	-11,10
Производное 2	-10,95
Производное 4	-8,08
Производное 3	-7,71
Спиронолактон	-7,30
Производное 1	-7,02
Производное 6	-6,45
Производное 5	-6,30

Таблица 3 – Схемы стыковок кортизола и производного 2 с ГР-рецептором



Окончание табл. 3

Вещество	Схема стыковки лиганд-рецептор
Производное 2 	

Заключение. С помощью молекулярного докинга спрогнозировано средство спиронолактона и шести его производных к ГМ-рецептору, аналогично кортизолу. Также выявлено функционализированное производное – спиронолактона (производное 2) с наименьшим значением свободной энергии связывания с ГМ-рецептором, соизмеримым с аналогич-

ным для кортизола. Из полученных данных можно сделать вывод: спиронолактон и новое, смоделированное на его основе производное, могут рассматриваться как возможные препараты для лечения расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Однако этот тезис требует дополнительного подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Список цитированных источников

1. Makhijani, V H. The mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone reduces alcohol self-administration in female and male rats / V.H. Makhijani, K.Van Voorhies, J. Besheer // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2018. – Vol. 175. – P. 10–18.
2. Spironolactone as a potential new pharmacotherapy for alcohol use disorder: convergent evidence from rodent and human studies / M. Farokhnia [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2022. – Vol. 27, No. 11. – P. 4642–4652.
3. Effectiveness of spironolactone dispensation in reducing weekly alcohol use: a retrospective high-dimensional propensity score-matched cohort study / V. A. Palzes [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46. – No. 12. – P. 2140–2147.
4. Stephens, M.A. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence / M.A. Stephens, G. Wand // Alcohol Research. – 2012. – Vol. 34. – No. 4. – P. 468–483.
5. Ахмадеев, А.В., Нейроэндокринные аспекты патогенетических механизмов алкоголизма / А.В. Ахмадеев, Н.Ф. Леушкина // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. С. 37–43.
6. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

IN SILICO STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SPIRONOLACTONE AND ITS DERIVATIVES AGAINST GLUCOCORTICOID RECEPTORS IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE

Kraetskaya O.F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract: Abstract: Spironolactone and its derivatives were studied in silico as agonists of the glucocorticoid receptor (GR). Molecular docking data confirm the possibility of binding of spironolactone and its derivatives to the glucocorticosteroid receptor (G_i of spironolactone = -7.29 kcal/mol). It was also determined that the lowest value of the free binding energy to the GR receptor, similar to cortisol, is possessed by a derivative of spironolactone containing fluorine atoms, the binding energy of which ($G_i = -10.95$ kcal/mol) is commensurate with the values characteristic of cortisol ($G_i = -11.10$ kcal/mol). From the data obtained, it can be concluded that spironolactone and a new derivative modeled on it can be considered as possible drugs for the treatment of alcohol use disorders (AUD).

Keywords: spironolactone; cortisol; glucocorticosteroid receptor; genetic alcohol predisposition (AUD); molecular docking.