

Андрейчук А.А

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

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Краецкая О. Ф.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Спиринолактон - широко используемый препарат по ряду показаний, в основном связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гемодинамическими нарушениями у пациентов, является калийсберегающим диуретиком, действие которого обусловлено антагонизмом альдостерона. Конкурируя за места связывания на минералокортикостероидных рецепторах (MR), спинолактон снижает синтез пермеаз 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 литературе в последнее время всё чаще появляется информация об исследованиях, в ходе которых был зафиксирован эффект снижения употребления алкоголя у людей с генетической алкогольной предрасположенностью (AUD), проявляющейся на фоне приёма спинолактона. Дело в том, что в модуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя, значительную роль в организме человека играет нейроэндокринная система, представленная осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) и, соответственно, кортизолом (гормоном стресса). Регулярное употребление алкоголя влияет на его усиленную секрецию. Из литературных данных известно, что кортизол проявляет более высокую аффинность именно к минералокортикостероидным рецепторам (MR). Однако если концентрация кортизола завышена, то происходит его связывание с глюкокортикостероидными рецепторами, а это активирует механизм обратной связи, прекращая реакцию на стресс. Так развивается алкогольная зависимость. Можно предположить, что ингибирование спинолактоном MR рецепторов увеличивает связывание кортизола с GR рецепторами. В то же время, учитывая то, что спинолактон имеет структуру химически подобную альдостерону, который в свою очередь является предшественником кортизола, есть вероятность того, что спинолактон проявляет также аффинность и к GR-рецепторам и их активации и может представлять собой новую фармакотерапию расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD).

Цель: 1. Изучить с помощью программы молекулярного докинга возможность связывания спинолактона глюкокортикостероидными рецепторами (GR), аналогично кортизолу. 2. Выявить функционализированное производное спинолактона с большей аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам.

Материалы и методы. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). 3D-модели спинолактона и его производных созданы с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлён с помощью сайта <https://www.dockingserver.com/web>.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения молекулярного докинга установлена возможность связывания спинолактона и его производных с глюкокортикостероидными рецепторами ($G_i = -7.3 \dots -10.95$ ккал/моль). Также установлено, что большую аффинность к GR проявляет производное спинолактона, содержащее атомы фтора ($G_i = -10.95$ ккал/моль), энергия связывания которого соизмерима с аналогичными значениями для кортизола ($G_i = -11.1$ ккал/моль).

Выводы. Из полученных данных можно сделать вывод, что спинолактон и новое смоделированное на его основе производное могут рассматриваться как возможные препараты для лечения расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD). Однако этот тезис требует дополнительного подтверждения в рандомизированных исследованиях.