

ИНТЕРНАУКА
internauka.org

СБОРНИК СТАТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ
IX МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



№ 3(8)

ISSN 2541-9854

Москва, 2018

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Сборник статей по материалам IX международной
научно-практической конференции*

№ 3 (8)
Март 2018 г.

Издается с июля 2017 года

Москва
2018

СЕКЦИЯ 7.

НАРКОЛОГИЯ

МЕТАБОЛИЗМ СЕРОТОНИНА В УСЛОВИЯХ ПРИЕМА ЭТАНОЛА

Уселёнок Глеб Олегович

*старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии
УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь, г. Витебск*

Марцинкевич Яна Сергеевна

*студент лечебного факультета
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*

Серотонин выполняет важную функцию в регуляции центральной нервной системы: участвует в формировании настроения, обуславливая эйфорию в высоких концентрациях и вызывая депрессию при малых. Под контролем серотонина находится аппетит, сон и эмоции человека. Известно также, что опьяняющее действие алкоголя связано, в том числе, с воздействием на серотониновые рецепторы [1]. В условиях приема этанола возникает дисбаланс в обмене серотонина и других нейротрансмиттеров, что приводит к развитию изменений в психике и поведенческих реакциях.

Экспериментально показано, что даже однократное употребление этилового спирта способно увеличить активность серотониновых рецепторов в нейронах головного мозга [2]. Вместе с тем, данный факт может быть обусловлен либо увеличением высвобождения серотонина, либо торможением его деградации. Так как этанол не может использоваться в качестве прекурсора для синтеза серотонина, вероятно, его концентрация возрастает за счет снижения распада.

В норме серотонин под воздействием УДФ-глюкуронозилтрансферазы может конъюгироваться с глюкуроновой кислотой, образуя неактивный продукт, выводимый с мочой. Альтернативным способом инактивации (рисунок 1) является окислительное дезаминирование посредством моноаминоксидазы, в результате чего образуется 5-гидроксииндолальдегид (5HIAL), дальнейшее превращение которого опосредуется окислением до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5HIAA). Некоторая фракция 5HIAL, тем не менее, может восстанавливаться до соответствующего спирта, 5-гидрокситриптофола (5HTOL), доля которого, впрочем, незначительна – количество 5HIAA может превышать содержание 5HTOL в 50 и более раз [3].

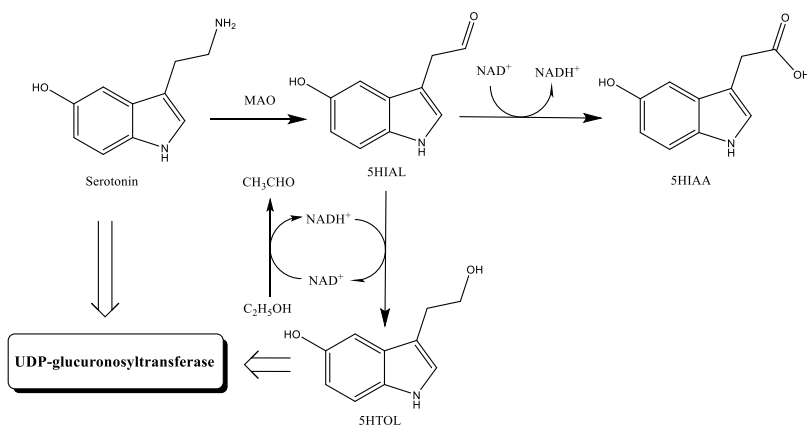


Рисунок 1. Схема ферментативного распада серотонина

Вероятно, вследствие малой представленности в основных метаболических путях биологические свойства 5HTOL в доступных литературных источниках описаны незначительно. Вместе с тем, продукция значительного количества NADH⁺ в результате окисления этилового спирта до ацетальдегида и затем ацетальдегида до уксусной кислоты, способствует сдвигу равновесия [5HTOL]/[5HIAL] в сторону образования 5-гидрокситриптофола. Это послужило основой для разработки тест-систем определения факта недавней алкоголизации [3].

Тем не менее, по мнению авторов, гиперпродукция 5HTOL не может не оказать воздействия на систему нейромедиации, в первую очередь, вследствие структурного подобия серотонина и его метаболита. Таким образом, нами была выдвинута гипотеза, согласно которой 5HTOL может являться субстратом для УДФ-глюкуронозилтрансферазы и вытеснять из активного центра фермента серотонин.

Результатом описанного процесса будет повышение уровня серотонина вследствие торможения его распада.

Вместе с тем, принимая во внимание участие серотонина в формировании аддиктивного поведения [4], можно предположить, что указанные выше гипотетические нарушения в серотонинергической системе способны являться предиктором развития алкогольной зависимости.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы, нами был проведен молекулярный докинг, описывающий взаимодействие серотонина и 5-гидрокситриптофа с УДФ-глюкуронозилтрансферазой, структура которой (2O6L) была получена из Protein Data Bank.

Оценка взаимодействия между субстратом и ферментом проводилась с использованием консольной утилиты Auto Dock Vina [5]. Полученные в результате конформации субстрата в активном центре использовались для построения фармакофора в программном комплексе LigandScout [6].

Так как распределение исследуемых признаков отличалось от нормального, для анализа использовался непараметрический Н-критерий Вилкоксона (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

В результате проведенного моделирования было показано, что энергия фермент-субстратного комплекса для серотонина равна -4.48 ± 0.56 ккал/моль, в то время как для 5-гидрокситриптофа данная величина составила -4.69 ± 0.53 ккал/моль (рисунок 2).

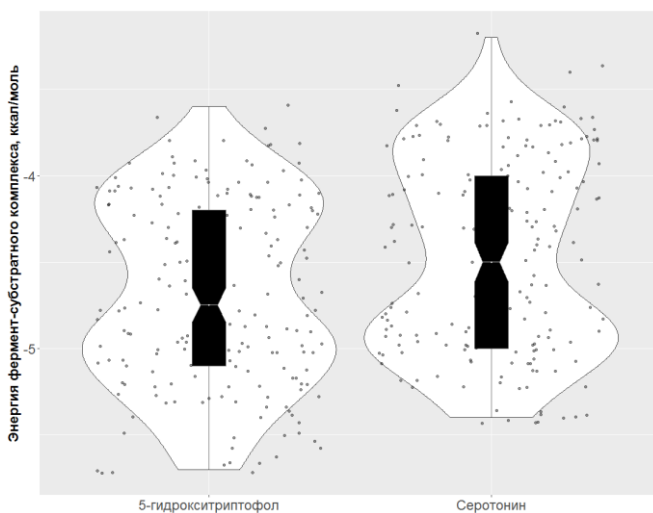


Рисунок 2. Распределение энергии связывания 5-гидрокситриптофа и серотонина с УДФ-глюкуронозилтрансферазой

Вместе с тем, полученные результаты имели статистически значимые отличия ($p = 0,00033$), что указывает на большее сродство 5HTOL к УДФ-глюкуронозилтрансферазе, в сравнении с серотином.

Для подтверждения возможности вытеснения серотонина под действием 5HTOL, было произведено моделирование структуры фармакофора УДФ-глюкуронозилтрансферазы. Полученные результаты согласуются с эмпирическими данными [5] об участии в катализируемой реакции аминокислотных остатков в регионе 373-379, а также показывают схожесть между гидрофобными регионами, определяющими, вероятно, фиксацию субстрата в активном центре (рисунок 3).



Рисунок 3. Фармакофорные группы для серотонина (А) и 5-гидрокситриптофола (В)

Примечательно, что во взаимодействии с обеими субстратами принимают участие одни и те же аминокислотные остатки – триптофан-356, аланин-377 и изолейцин-380. Интересным представляется то, что несмотря на дополнительную связь между ионизированной группой серотонина и остатком аспарагиновой кислоты в положении 401, фермент-субстратный комплекс 5HTOL с УДФ-глюкуронозилтрансферазой, обладает большей стабильностью.

Таким образом можно заключить, что в результате проведенных исследований было приведено теоретическое обоснование возможности влияния употребления этилового спирта на метаболизм серотонина. Полученные результаты, возможно, предоставят дополнительную информацию об особенностях формирования аддиктивного поведения.

Список литературы:

1. Sari Y. Role of the Serotonergic System in Alcohol Dependence: From Animal Models to Clinics / Y. Sari [et al.] // Progress in Molecular Biology. – Elsevier Inc, 2011. – V. 98. – P. 401-443.

2. McBride W.J. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats / W.J. McBride [et al.] // *Alcohol*. – Bethesda, 1990. – V. 7. – P. 199-205.
3. Helander A. 5-Hydroxytryptophol (5HTOL), a New Sensitive Urinary Test of Recent Alcohol Consumption / A. Helander, O. Beck, S. Borg // 14th, International conference on alcohol, drugs and traffic safety. – Annency, 1997. – P. 223-228.
4. Müller C.P. The role of serotonin in drug use and addiction / C.P. Müller, J. Homberg // *Behavioural Brain Research*. – 2015. – №277. – P. 146-192.
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. Wolber G. LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters / G. Wolber, T. Langer // *J. Chem. Inf. Model*. – 2005. – № 45 (1). – P. 160–169.