

Information about the authors

S.S. Grebelnik* - student of the Faculty of Treatment and Prevention

K.A. Zakirova - student of the Faculty of Treatment and Prevention

O.B. Gileva – Doctor of Sciences (Biology), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

stas.grebelnik@yandex.ru

УДК 615.015.6

ИССЛЕДОВАНИЕ РАБОТЫ μ -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА НА ПРИМЕРЕ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МОЛЕКУЛОЙ МИТРАГИНИНА

Гусельников Олег Дмитриевич, Вилкова Ирина Валерьевна

Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Зависимость от наркотиков – одна из самых распространенных проблем в мире. По данным проекта «Трезвая Россия» в 2023 году количество зависимых от наркотических веществ приближается к 6 млн, что является 3,5% от численности населения страны. **Цель исследования** – показать механизм работы μ -опиоидного рецептора на примере его взаимодействия с молекулой митрагинина в качестве ознакомления с действием наркотических веществ. **Материал и методы.** Был проведен литературный обзор статей о μ -опиоидных рецепторах и механизмах их взаимодействия с молекулами наркотических веществ. **Результаты.** μ -опиоидный рецептор взаимодействует с молекулами наркотических веществ на основе аполярных взаимодействий. **Выводы.** Необходимо популяризовать знания о работе μ -опиоидных рецепторов и механизме выработки наркотической зависимости

Ключевые слова: μ -опиоидный рецептор, митрагинин, белок

STUDY OF THE OPERATION OF THE μ -OPIOID RECEPTOR BY THE EXAMPLE OF ITS INTERACTION WITH THE MITRAGYNINE MOLECULE

Gusel'nikov Oleg Dmitrievich, Vil'kova Irina Valerievna

Department of Biochemistry

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Drug addiction is one of the most common issues in the world. According to the «Sober Russia» project, in 2023 the number of drug addicts is approaching 6 million, which is 3.5% of the country's population. The aim of the study is to show the action mechanism of the μ -opioid receptor using the example of its interaction with the mitragynine molecule as a representation of the effect of narcotic substances. **Material and methods.** Conduction of the literature review of articles on μ -opioid receptors and the mechanisms of their interaction with drug molecules. **Results.** The μ -opioid receptor interacts with drug molecules based on apolar interactions. **Conclusion.** It is necessary to popularize knowledge about the work of μ -opioid receptors and the mechanism of drug addiction development

Keywords: μ -opioid receptor, mitragynine, protein

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от наркотиков – одна из самых распространенных проблем в мире. По данным проекта «Трезвая Россия» в 2023 году количество зависимых от наркотических веществ приближается к 6 млн, что является 3,5% от численности населения страны [1]. Последствиями употребления наркотиков являются: поражение клеток печени и почек, нарушение работы сердечно-сосудистой системы, снижение интеллекта, глухота, снижение остроты зрения и слуха, проблемы с координацией, бесплодие, а также онкологические заболевания. Одним из видов общественной профилактики и защиты населения от употребления наркотиков является санитарно-просветительская работа, в которую входит распространение информации о вреде употребления наркотических веществ, механизме их действия на организм, создание горячих линий поддержки и помощи.

Цель данного исследования заключается в осведомлении читателей о механизме работы μ -опиоидного рецептора на примере его взаимодействия с молекулой митрагинина в качестве ознакомления с действием наркотических веществ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках работы проведен анализ литературы, касающейся работы μ -опиоидного рецептора, а также механизма его работы при взаимодействии с различными химическими веществами. Для анализа использовалась информация о μ -опиоидных рецепторах человека, качественном составе некоторых наркотических веществ, а также механизма взаимодействия отдельных молекул с рецепторными белками. После чего был проведен теоретический анализ взаимодействия конкретной молекулы (митрагинин) с μ -опиоидным рецептором человека

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным действующим веществом экстракта из *Mitragyna speciosa* (растение, растущее в Малайзии) является высоко концентрированный в листьях и плодовых телах данного растения митрагинин [2]. Данная молекула является агонистом μ -опиоидного рецептора. Исторически агонисты μ -опиоидных рецепторов также применялись для лечения расстройств настроения, в частности, большого депрессивного расстройства (БДР) [3]. Действительно, до середины 20-го века для лечения депрессии использовались низкие дозы самого опиума, и так называемое «опиумное лечение» якобы было весьма эффективным [4]. Помимо вещества, которое было взято в качестве примера действия наркотических веществ на организм человека, изучена литература, характеризующая опиоидные рецепторы человека, а также отдельные труды, описывающие их взаимодействие с молекулами веществ, имеющих наркотические свойства, в частности – с молекулой митрагинина. Данная молекула при реакции с μ -опиоидным рецептором закрепляется в нем при помощи аполярных и электростатических взаимодействий, а также при помощи образования водородных связей с сайтами связывания рецепторного белка. Является сложностью представление механизма выхода молекулы из рецептора, однако посредством детального изучения механизма работы и постановки эксперимента данная проблема может быть решена.

ОБСУЖДЕНИЕ

При экстрагировании алкалоидов из растения *Mitragyna speciosa* в получаемом растворе содержится несколько видов алкалоидов, одним из которых является выбранное нами для примера вещество – митрагинин. Экстракт из растения *Mitragyna speciosa* готовится из листьев и плодовых тел [5]. Их внешний вид, а также структурные формулы алкалоидов, содержащихся в них, представлены на Рис. 1.

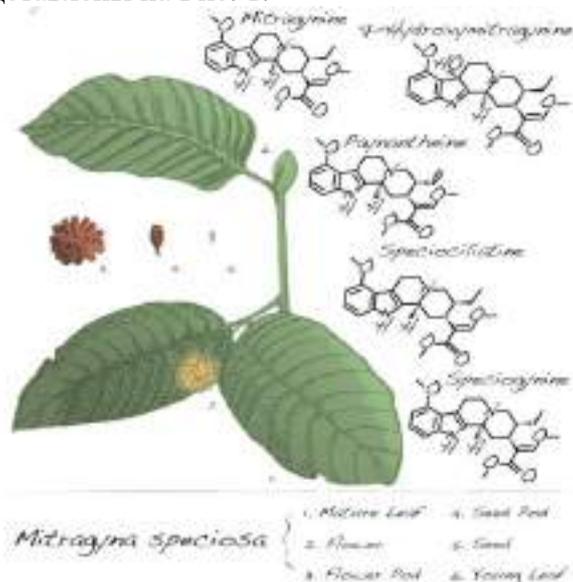


Рис. 1 Внешний вид листьев и плодовых тел *Mitragyna speciosa* и структурные формулы содержащихся в них алкалоидов

Внутриклеточная поверхность μ -опиоидного рецептора очень напоминает родопсин [6] касаясь относительного положения сайтов TM3, TM5 и TM6. Тем не менее, как и в случае с β_2 -адренергическим рецептором [7], между последовательностью DRY в TM3 и цитоплазматическим концом TM6 нет ионного моста. На Рис. 2 представлена олигомерная структура μ -опиоидного рецептора [8,9].

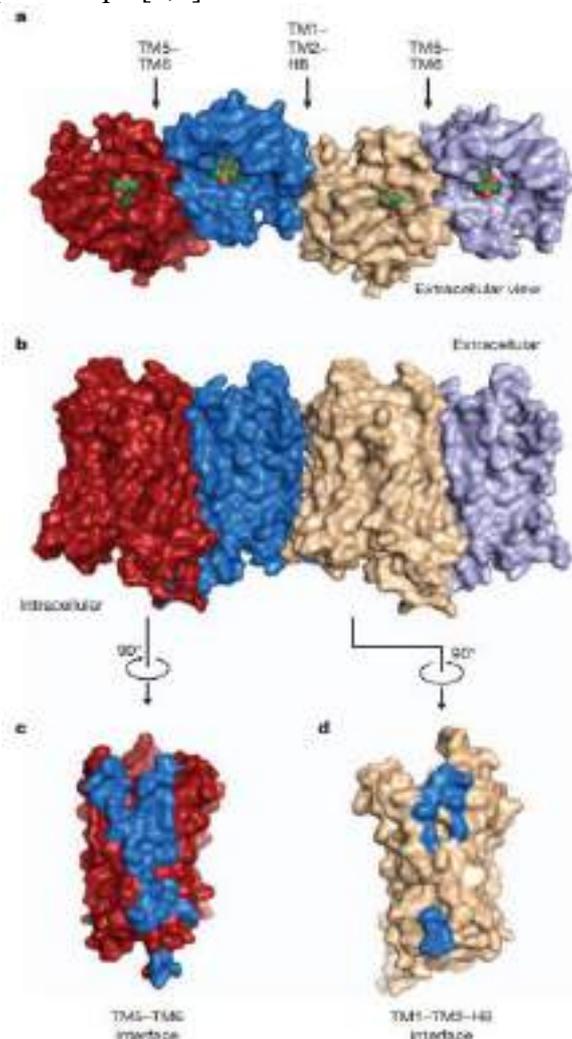


Рис. 2 Олигомерная структура m-OR. (a, b) m-OR кристаллизовались в виде тесно связанных пар с двумя разными интерфейсами (c, d) Интерфейс, определяемый TM5 и TM6 (c), гораздо более обширен, чем интерфейс, определенный TM1–TM2–H8 (d).

Рецепторные белки взаимодействуют с молекулами определенными частями их составных цепей, которые называются сайтами связывания. В зависимости от характера связи, размеров молекулы, ее оптического строения и прочих факторов рецептор выдает разную ответную реакцию [10]. М-опиоидный рецептор, взаимодействуя с некоторым лигандом, активирует аденилатциклазную систему, так как в мембране он связан с G-белком [11]. Вследствие активации данной системы увеличивается количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ряду изменений в клетке:

- Закрытие кальциевых каналов на пресинаптической мембране нейронов, снижение выброса возбуждающих нейромедиаторов, таких, как глутамат. Это явление вызывает ослабление болевой импульсации.

- Гиперполяризация постсинаптической мембраны посредством выброса ионов калия в синаптическую щель, снижение чувствительности к возбуждающим нейромедиаторам.

- Резкое уменьшение нейронной возбудимости, торможение передачи сигналов, что ведет, в совокупности, к снижению болевой чувствительности.

В исследовании, описывающем взаимодействие митрагинина и μ -опиоидного рецептора, представлены данные, определяющие характер связи между молекулой митрагинина, ее производными и белком, представлены на Рис. 3 [12, 13]. В левом столбце указаны сайты связывания μ -опиоидного рецептора, в шапке таблицы – вещества, взаимодействующие с μ -опиоидным рецептором. Во всех остальных ячейках таблицы указан тип взаимодействия молекулы с определенным сайтом связывания, либо его отсутствие (значок «--»).

Residues	(-)-mitragynine	(+)-mitragynine	(Z)-mitragynine	7-OH	paynantheine	speciogynine	speciociliatine
Y75 ^{L39}	--	--	--	--	apolar	apolar	--
T120 ^{L56}	--	apolar	--	--	--	--	--
Q124 ^{L60}	apolar						
N127 ^{L63}	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	--
W133 ^{ECL1}	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	--
V143 ^{L28}	apolar	apolar	apolar	--	--	--	--
I144 ^{L26}	apolar	apolar	apolar	apolar	--	--	apolar
D147 ^{L31}	apolar, hbond, electrostatic						
Y148 ^{L33}	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar, hbond
M151 ^{L36}	apolar						
C217 ^{ECL2}	--	apolar	--	apolar	--	--	apolar
T218 ^{ECL2}	--	--	--	--	--	--	apolar
L219 ^{ECL2}	--	--	--	--	--	--	apolar
V236 ^{L43}	--	--	--	--	apolar	--	apolar
W293 ^{L48}	apolar						
I296 ^{L51}	apolar						
H297 ^{L52}	apolar	--	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar
Y300 ^{L55}	apolar	--	apolar	apolar	--	--	--
H319 ^{L46}	--	--	--	--	apolar	apolar	--
I322 ^{L29}	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	apolar	--
Y326 ^{L42}	apolar						

Рис. 3 Характеристика взаимодействий природного митрагинина, синтетического митрагинина, Z-митрагинина, а также четырех других алкалоидов растения *Mitragyna speciosa* с μ -опиоидным рецептором

По анализу литературных данных становится понятно, что, что алкалоиды митрагининового ряда, в основном, связываются с μ -опиоидным рецептором при помощи аполярных взаимодействий, однако в некоторых сайтах связывания возникает электростатическое взаимодействие и взаимодействие при помощи образования водородной связи [14, 15, 16].

Помимо вышеописанного основного эффекта от взаимодействия μ -опиоидного рецептора с его агонистом, в организме μ -опиоидные рецепторы влияют на пролиферацию клеток. Малендович и другие [17] доказали, что активация μ -опиоидных рецепторов тормозит рост незрелых надпочечников, стимулирует регенерацию надпочечников и не влияет на пролиферацию культивируемых клеток надпочечников. Кроме того, при введении опиоидных пептидов, уровни опиоидных рецепторов, в том числе и μ -опиоидный, в мозге спящих животных снижались, что могло быть адаптацией к выживанию в условиях термического

стресса. Введение опиоидных антагонистов эффективно обращало спячку и выводило животных из ступора [18, 19, 20], что доказывает стимулирующее действие агонистов опиоидных рецепторов.

ВЫВОДЫ

1. Молекулы митрагининового ряда обладают наркотическими свойствами
2. Молекулы митрагининового ряда являются агонистами μ -опиоидного рецептора
3. Данные молекулы взаимодействуют с сайтами связывания μ -опиоидного рецептора, в основном, при помощи аполярных взаимодействий
4. M -опиоидный рецептор при активации его агонистом запускает ряд изменений в клетке, приводящих к снижению болевой чувствительности и общему стимулирующему воздействию на организм.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. ТРЕЗВАЯ РОССИЯ // ФБУЗ "Центр гигиенического образования населения Роспотребнадзора" URL: <https://cgon.rospotrebnadzor.ru/naseleniyu/zdorovyyu-obraz-zhizni/trezvaya-rossiya/> (дата обращения: 10.03.2024).
2. Ramanathan, S. Kratom (*Mitragyna speciosa*): worldwide issues / S. Ramanathan, C. R. McCurdy // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 312-318.
3. Antidepressant-like effect of sodium orthovanadate in a mouse model of chronic unpredictable mild stress / A. Joshi, A. Akhtar, P. Saroj [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2022. – Vol. 919. – P. 25-30.
4. Sullivan, M. D. Depression Effects on Long-term Prescription Opioid Use, Abuse, and Addiction / M. D. Sullivan // *The Clinical Journal of Pain*. – 2018. – Vol. 34, № 9. – P. 878-884.
5. RP-HPLC-DAD Analysis of mitragynine content in mitragyna speciosa korth. (ketum) leaf extracts prepared using ultrasound assisted extraction technique and their cytotoxicity / T. Karunakaran, Y. S. Goh, R. Santhanam [et al.] // *Separations*. – 2022. – Vol. 9, № 11. – P. 345.
6. Nathans, J. Rhodopsin: structure, function, and genetics / J. Nathans // *Biochemistry*. – 1992. – Vol. 31. – P. 4923-4931.
7. Bang, I. Structural Features of β_2 Adrenergic Receptor: Crystal Structures and Beyond / I. Bang, H. J. Choi // *Molecules and Cells*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 105-111.
8. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist / A. Manglik, A. C. Kruse, T. S. Kobilka [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 485, № 7398. – C. 321–326.
9. Bhattacharjee, S. Apolar, Polar, and Electrostatic Interactions of Spherical Particles in Cylindrical Pores / S. Bhattacharjee, A. Sharma // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1997. – Vol. 187, № 1. – P. 83-95.
10. Recent Structural Advances of β_1 and β_2 Adrenoceptors Yield Keys for Ligand Recognition and Drug Design / M. A. Soriano-Ursua, J. G. Trujillo-Ferrara, J. Correa-Basurto [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 56, № 21. – P. 8207-8223.
11. Pasternak, G. Mu opioid receptors in pain management / G. Pasternak, Y. X. Pan // *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 21-25.
12. Synthetic and Receptor Signaling Explorations of the Mitragyna Alkaloids: Mitragynine as an Atypical Molecular Framework for Opioid Receptor Modulators / A. C. Kruegel, M. M. Gassaway, A. Kapoor [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – Vol. 138, № 21. – P. 6754–6764.
13. Farkas, Daniel Kratom Alkaloid Mitragynine: Therapeutic Role and Potential Utility Against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: дис. канд. Биомедицинских наук: Memphis, 2023. – 170 с.
14. A Novel Mitragynine Analog with Low-Efficacy Mu Opioid Receptor Agonism Displays Antinociception with Attenuated Adverse Effects / S. Chakraborty, J. F. DiBerto, A. Faouzi [et al.] // *Med. Chem*. – 2021. – Vol. 64, № 18. – P. 13873-13892.
15. Effects of Mitragynine on cAMP Formation Mediated by δ -Opiate Receptors in NG108-15 Cells / M. Tohda, S. Thongpraditchote, K. Matsumoto [et al.] // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 1997. – Vol. 20, № 4. – P. 338-340.
16. The Trouble With Kratom: Analytical and Interpretative Issues Involving Mitragynine / D. M Papsun, A. Chan-Hosokawa, L. Friederich [et al.] // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2019. – Vol. 43, № 8. – P. 615–629.
17. Effects of met-enkephalin on cell proliferation in different models of adrenocortical-cell growth / L. K. Malendowicz, P. Rebuffat, C. Tortorella [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2005. – Vol. 15, № 5. – P. 841-845.
18. Peart, J. N. Opioid-induced preconditioning: recent advances and future perspectives / J. N. Peart, E. R. Gross, G. J. Gross // *Vascular Pharmacology*. – 2005. – Vol. 42, № 5-6. – P. 211-218.
19. Warner, M. L. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse / M. L. Warner, N. C. Kaufman, O. Grundmann // *International Journal of Legal Medicine*. – 2015. – Vol. 130, № 1. – P. 127-138.
20. Anand, A. The Addictive Potential and Challenges with Use of the "Herbal Supplement" Kratom: A Case Report and Literature Review / A. Anand, A. Hosanagar // *Pain Medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 4-9.

Сведения об авторах

О.Д. Гусельников* – студент лечебно-профилактического факультета

И.В. Вилкова – кандидат медицинских наук, старший преподаватель

Information about the authors

O.D. Gusel'nikov* – student of the Faculty of Treatment and Prevention

I.V. Vil'kova - Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

oleg.gusel'nikov2004@gmail.com