

Кускова Ю.М.

**ПОИСК ПУТЕЙ ПРЕОДОЛЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ
ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. Ринейская О.Н.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Сертралин – один из самых эффективных антидепрессантов нового поколения класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Терапевтическое действие Сертралина преимущественно обусловлено ингибирированием серотонинового транспортера SLC6A4. Сертралин является одним из представителей класса СИОЗС с наиболее выраженным негативным влиянием на печень. Это связано с ингибирированием топоизомераз I и IIa, из-за чего возникают повреждения ДНК, препятствующие прохождению контрольной точки G2/M. В большей степени ингибируется топоизомераза IIa. Метаболиты сертралина, вероятно, не токсичны.

Цель: моделирование и анализ *in silico* взаимодействия сертралина и его производных с транспортером серотонина SLC6A4 и топоизомеразой IIa для поиска менее токсичных, но терапевтически эффективных лигандов.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре белков получена из базы данных Protein Data Bank. Перед использованием были удалены небелковые молекулы и молекулы воды, цепи белков, не участвующие в связывании лиганда. Дизайн производных сертралина выполнен с помощью ChemOffice 16.0. Для молекулярного докинга использовалась программа AutoDockTools 1.5.7, OpenBabelGUI как конвертер форматов файлов. Для анализа полученных комплексов использовалась программа PyMOL 2.5.4, онлайн-сервисы PLIP и Protein-Plus. Расчет Е_ь производился с помощью AutoDockTools. Для анализа использовался генетический алгоритм Ламарка с числом прогонов 50 и размером популяции 300. Анализировались два основных критерия, характеризующих взаимодействия белка и лиганда: Е_ь – величина свободной энергии Гиббса, и K_i – константа ингибирирования.

Результаты и их обсуждение. Проведён докинг Сертралина с серотониновым транспортером SLC6A4 и топоизомеразой IIa. Комплекс с SLC6A4 образуется за счёт перпендикулярного π-стэкинга между фенильным радикалом лиганда и фенильным радикалом Тир-176, водородной связи между аминогруппой и Phe-335, взаимодействия протонированной аминогруппы и фенильного заместителя Тир-95 и гидрофобных взаимодействий, с топоизомеразой IIa – за счёт перпендикулярного π-стэкинга между ароматическим фрагментом тетрагидрофталина лиганда и индольной группой Тир-62, водородной связи между аминогруппой сертралина и гидроксильной группой Тир-72 и гидрофобных взаимодействий с Ser-320 и Ile-311. Ингибирирование обоих ферментов происходит за счёт их взаимодействия с одними и теми же фрагментами молекулы Сертралина, основное отличие заключается в том, что в перпендикулярном π-стэкинге принимают участие разные ароматические кольца. Созданы 12 модификаций Сертралина, для каждой из них получены значения Е_ь и K_i. Структуры, обладающей большим по сравнению с Сертралином сродством к SLC6A4 и меньшим – к топоизомеразе IIa, не найдено. Четыре из предложенных вариантов обладают сравнимыми с исходной молекулой свойствами. Особое внимание привлекают структуры-лидеры по энергии связывания с SLC6A4: (1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-N-гексил-N-метил-1,2,3,4-тетрагидрофталинил-1-амин и N-((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрофталинил-1-ил)-N-метилнафталинил-2-амин, для которых произошло уменьшение энергии связывания с SLC6A4 по сравнению с Сертралином на 26% и 31% соответственно, а с топоизомеразой IIa – на 26% и 20%.

Выводы. Образование комплексов рассмотренных белков с молекулой Сертралина происходит сходным образом, основное различие в механизмах связывания – участие разных ароматических фрагментов в π-стэкинге. Перспективными для дальнейших исследований являются структуры, отличающиеся большей гидрофобностью.