

**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 ингибированием серотонинового транспортера SLC6A4. Сертралин является одним из представителей класса СИОЗС с наиболее выраженным негативным влиянием на печень. Это связано с ингибированием топоизомераз I и II $\alpha$ , из-за чего возникают повреждения ДНК, препятствующие прохождению контрольной точки G2/M. В большей степени ингибируется топоизомераза II $\alpha$ . Метаболиты сертралина, вероятно, не токсичны.

**Цель:** моделирование и анализ *in silico* взаимодействия сертралина и его производных с транспортером серотонина SLC6A4 и топоизомеразой II $\alpha$  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  $E_b$  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:  $E_b$  - величина свободной энергии Гиббса, и  $K_i$  - константа ингибирования.

**Результаты и их обсуждение.** Проведён докинг Сертралина с серотониновым транспортером SLC6A4 и топоизомеразой II $\alpha$ . Комплекс с SLC6A4 образуется за счёт перпендикулярного  $\pi$ -стэкинга между фенильным радикалом лиганда и фенильным радикалом Tyr-176, водородной связи между аминогруппой и Phe-335, взаимодействия протонированной аминогруппы и фенильного заместителя Tyr-95 и гидрофобных взаимодействий, с топоизомеразой II $\alpha$  – за счёт перпендикулярного  $\pi$ -стэкинга между ароматическим фрагментом тетрагидронафталина лиганда и индольной группой Trp-62, водородной связи между аминогруппой сертралина и гидроксильной группой Tyr-72 и гидрофобных взаимодействий с Ser-320 и Ile-311. Ингибирование обоих ферментов происходит за счёт их взаимодействия с одними и теми же фрагментами молекулы Сертралина, основное отличие заключается в том, что в перпендикулярном  $\pi$ -стэкинге принимают участие разные ароматические кольца. Созданы 12 модификаций Сертралина, для каждой из них получены значения  $E_b$  и  $K_i$ . Структуры, обладающей большим по сравнению с Сертралином сродством к SLC6A4 и меньшим – к топоизомеразе II $\alpha$ , 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-тетрагидронафталин-1-амин и N-((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-N-метилнафталин-2-амин, для которых произошло уменьшение энергии связывания с SLC6A4 по сравнению с Сертралином на 26% и 31% соответственно, а с топоизомеразой II $\alpha$  – 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  $\pi$ -стэкинге. Перспективными для дальнейших исследований являются структуры, отличающиеся большей гидрофобностью.