

**Ю.М. Кускова**

**МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПОИСКЕ  
ВОЗМОЖНОСТЕЙ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ СЕЛЕКТИВНЫХ  
ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА**

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

*Кафедра общей химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Y.M. Kuskova**

**MOLECULAR MODELING METHOD IN SEARCHING FOR POSSIBILITIES  
OF REDUCING THE TOXICITY OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE**

**Tutor: PhD, associate professor O.N. Ryneiskaya**

*Department of General Chemistry*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Терапевтическое действие антидепрессанта Сертралина преимущественно обусловлено способностью ингибировать серотониновый транспортёр SLC6A4. Важную роль в гепатотоксическом действии этого препарата играет ингибирование топоизомеразы II $\alpha$ . В данной работе проведен молекулярный докинг сертралина и его производных с обоими белками. Выявлено несколько высокоаффинных по отношению к SLC6A4 соединений, сравнимых по сродству к топоизомеразе II $\alpha$  с Сертралином.

**Ключевые слова:** сертралин, гепатотоксичность, серотониновый транспортёр, топоизомераза, AutoDock.

**Resume.** The therapeutic effect of the antidepressant Sertraline is primarily due to its ability to inhibit the serotonin transporter SLC6A4. Inhibition of topoisomerase II $\alpha$  plays an important role in the hepatotoxic effect of this drug. In this work, molecular docking of sertraline and its derivatives with both proteins was performed. Several compounds with high affinity to SLC6A4 and similar affinity to topoisomerase II $\alpha$  in comparison with Sertraline, were identified.

**Keywords:** sertraline, hepatotoxicity, serotonin transporter, topoisomerase, AutoDock.

**Актуальность.** Сертралин – один из наиболее эффективных и часто назначаемых антидепрессантов нового поколения. Относится к классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Терапевтическое действие сертралина преимущественно обусловлено способностью ингибировать серотониновый транспортёр SLC6A4, однако он также ингибирует транспорт натрия, обратный захват норэpineфрина и дофамина и глутаматный цикл в нейронах [5].

Сертралин является одним из представителей класса СИОЗС с наиболее выраженным негативным влиянием на печень [4]. Это связано с ингибированием топоизомераз I и II $\alpha$ , из-за чего возникают повреждения ДНК, препятствующие прохождению клеткой контрольной точки G2/M. В большей степени ингибируется топоизомераза II $\alpha$ . Метаболиты сертралина не токсичны [6]. Вклад в гепатотоксичность вносит нарушение работы митохондрий. Сертралин вызывает недостаток АТФ, изменяя проницаемость их внутренней мембранны. Механизм, по-видимому, заключается во взаимодействии с транслокатором адениновых нуклеотидов. Сертралин также ингибирует митохондриальные комплексы I и V цепи переноса электронов [7].

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

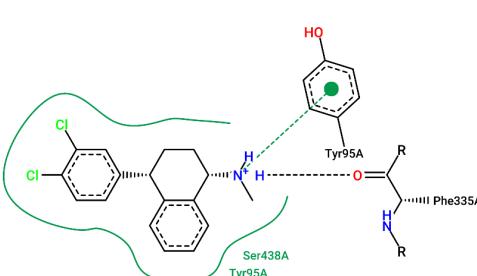
**Задачи:**

1. Описать взаимодействие сертралина с SLC6A4 в установленном при помощи рентгеноструктурного анализа комплексе.
2. Провести молекулярный докинг с топоизомеразой II и описать активный центр этого белка.
3. Сравнить активные центры серотонинового транспортёра SLC6A4 и топоизомеразы II.
4. Провести молекулярный докинг для производных сертралина с целью обнаружения потенциально менее токсичных образцов.

**Материалы и методы.** Информация о трехмерной структуре транспортёра серотонина SLC6A4 и топоизомеразы II получена из свободной базы данных Protein Data Bank [2, 1]. Перед использованием были удалены небелковые молекулы и молекулы воды, цепи белков, не участвующие в связывании лиганда. Дизайн производных сертралина выполнен с помощью программного пакета ChemOffice 16.0 путем замены некоторых групп или добавления к исходной молекуле сертралина различный функциональных групп. С помощью ChemDraw и Chem3D были созданы структурные формулы производных сертралина в 2D и 3D вариантах соответственно. Для молекулярного докинга и визуализации полученных комплексов использовалась программа AutoDockTools 1.5.7 [3], OpenBabelGUI в качестве конвертера форматов файлов. Для анализа использовался генетический алгоритм Ламарка с числом прогонов 50 и размером популяции 300. Для визуализации и более детального анализа полученных белок-лигандных комплексов была использована программа PyMOL 2.5.4, онлайн-сервисы PLIP и Protein-Plus.

Анализировались два основных критерия, характеризующих взаимодействия белка и лиганда:  $E_b$  - величина свободной энергии Гиббса, и  $K_i$  - константа ингибиции.

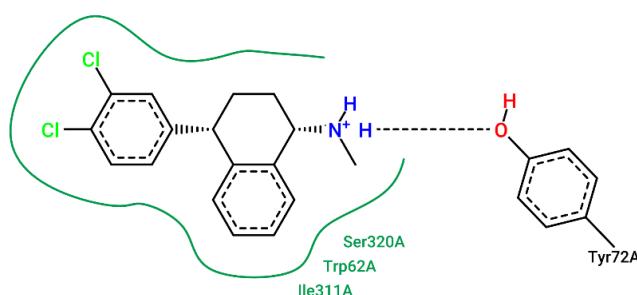
**Результаты и их обсуждение.** Был проведён молекулярный докинг для сертралина и найден наиболее энергетически выгодный комплекс с серотониновым транспортёром SLC6A4. Значение  $E_b$  для данного комплекса составило -9,93 ккал/моль,  $K_i$  - 52,52 нМ.



**Рис. 1 – Взаимодействие Сертралина с активным центром SLC6A4**

Молекула сертралина связывается с серотониновым транспортёром за счёт перпендикулярного  $\pi$ -стэкинга между хлорзамещённым ароматическим кольцом лиганда и фенильным радикалом Тир-176, водородной связи между аминогруппой и Phe-335, взаимодействия протонированной аминогруппы и фенильного заместителя Тир-95 и гидрофобных взаимодействий.

В результате докинга сертралина с топоизомеразой IIa для наиболее стабильного комплекса получено значение  $E_b$  равное -8,82 ккал/моль и  $K_i$  - 341,5 нМ.



**Рис. 2 – Взаимодействие Сертралина с активным центром топоизомеразы IIa**

Связывание с топоизомеразой IIa, по-видимому, обусловлено перпендикулярным  $\pi$ -стэкингом между ароматическим фрагментом тетрагидронфталина лиганда и индольной группой Trp-62, водородной связью между аминогруппой сертралина и гидроксильной группой Тир-72 и гидрофобными взаимодействиями с Ser-320 и Ile-311.

Ингибиование обоих ферментов происходит за счёт взаимодействия одних и тех же фрагментов молекулы Сертралина с аминокислотными остатками центров связывания белков. Основное отличие заключается в том, что в перпендикулярном  $\pi$ -стэкинге принимают участие разные ароматические кольца.

Путём внесения изменений во фрагменты структуры, участвующие во взаимодействии с белками, созданы 12 модификаций Сертралина. Для каждой из них получены значения энергии связывания  $E_b$  и константы ингибиования  $K_i$ .

**Табл. 1.** Показатели сродства производных Сертралина к транспортёру серотонина SLC6A4 и топоизомеразе IIa

|               | $E_b$ комплекса с SLC6A4, ккал/моль | $E_b$ комплекса с топоизомеразой IIa, ккал/моль | $K_i$ комплекса с SLC6A4, нМ | $K_i$ комплекса с топоизомеразой IIa, нМ |
|---------------|-------------------------------------|---|------------------------------|--|
| Сертралин     | -9,93                               | -8,82   | 52,52                        | 341,5                                    |
| Модификация 1 | -10,62                              | -9,67   | 16,41                        | 81,86                                    |
| Модификация 2 | -10,56                              | -9,12   | 18,21                        | 207,67                                   |
| Модификация 3 | -10,59                              | -9,66   | 17,39                        | 83,48                                    |

Продолжение таблицы 1

|                |        |        |        |       |
|----------------|--------|--------|--------|-------|
| Модификация 4  | -10,58 | -9,76  | 17,68  | 70,52 |
| Модификация 5  | -11,42 | -10,37 | 4,29   | 25,24 |
| Модификация 6  | -10,89 | -9,85  | 10,42  | 59,77 |
| Модификация 7  | -10,70 | -9,69  | 14,37  | 79,36 |
| Модификация 8  | -13,21 | -10,76 | 207,38 | 13,03 |
| Модификация 9  | -10,92 | -10,05 | 9,88   | 42,94 |
| Модификация 10 | -10,59 | -9,64  | 17,30  | 86,26 |
| Модификация 11 | -14,36 | -11,89 | 0,03   | 1,93  |
| Модификация 12 | -13,37 | -10,93 | 0,16   | 9,79  |

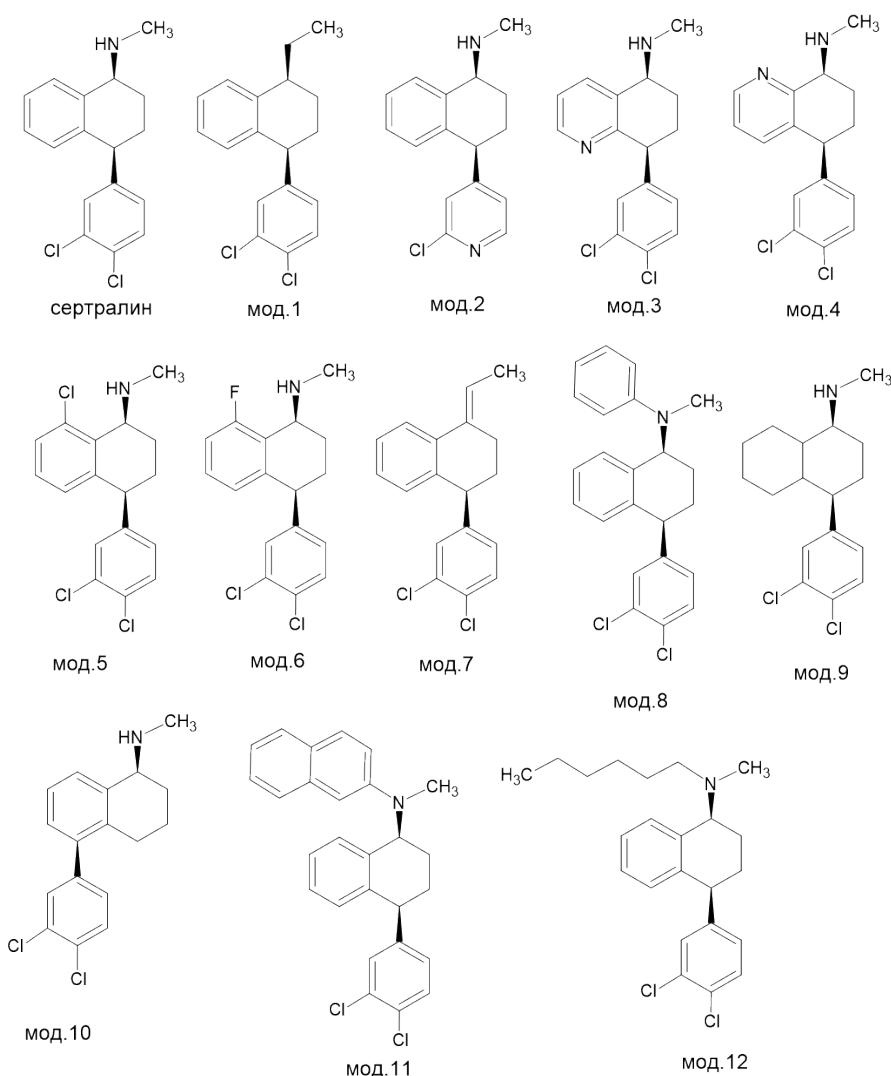


Рис. 3 – Производные Сертралина

Структуры, обладающей большим по сравнению с Сертрапалином сродством к серотониновому транспортёру SLC6A4 и меньшим – к топоизомеразе IIa, не было обнаружено. Четыре из предложенных вариантов обладают сравнимыми с исходной молекулой свойствами: вторая, восьмая, одиннадцатая и двенадцатая.

Следует отметить структуры-лидеры по энергии связывания с серотониновым транспортёром SLC6A4: модификации 8, 11, 12. Особое внимание привлекают соединения №12 ((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-N-гексил-N-метил-1,2,3,4-тетрагидрофеноталин-1-амин) и №11 (N-((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрофеноталин-1-ил)-N-метилнафталин-2-амин), для которых произошло уменьшение энергии связывания с серотониновым транспортером по сравнению с Сертрапалином на 26% и 31% соответственно, а с топоизомеразой IIa – на 26% и 20%.

### Выводы:

- Связывание молекулы сертрапалина SLC6A4 обусловлено перпендикулярным  $\pi$ -стэкингом с участием хлорзамещённого бензольного кольца, гидрофобными взаимодействиями и образованием водородной связи.
- Активный центр топоизомеразы IIa образован аминокислотами Trp-62, Tyr-72, Ser-320 и Ile-311; комплекс образуется за счёт перпендикулярного  $\pi$ -стэкинга, гидрофобных взаимодействий и образования водородной связи.
- Основное различие в механизмах связывания сертрапалина выбранными ферментами – участие разных ароматических фрагментов в  $\pi$ -стэкинге.
- Перспективными для дальнейших исследований являются отличающиеся большей гидрофобностью структуры №8, №11, №12, а также структура №2.

### Литература

1. RCSB PDB: Structure 4R1F [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rcsb.org/structure/4R1F>. – Дата доступа: 07.05.2025.
2. RCSB PDB: Structure 6AWO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rcsb.org/structure/6AWO>. – Дата доступа: 09.05.2025.
3. Morris, G. M. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et al.] // Journal of Computational Chemistry. – 2009. – Vol. 30, No 16. – P. 2785–2791. – DOI: 10.1002/jcc.21256.
4. Todorović Vukotić, N. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity / N. Todorović Vukotić [et al.] // Archives of Toxicology. – 2021. – Vol. 95, No 3. – P. 767–784. – DOI: 10.1007/s00204-020-02963-4.
5. Huddart, R. PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics / R. Huddart [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2020. – Vol. 30, No 2. – P. 26–33. – DOI: 10.1097/FPC.0000000000000392.
6. Chen, S. The role of hepatic cytochrome P450s in the cytotoxicity of sertraline / S. Chen [et al.] // Archives of Toxicology. – 2020. – Vol. 94, No 8. – P. 2739–2751. – DOI: 10.1007/s00204-020-02753-y.
7. Li, Y. Mitochondrial Dysfunction Induced by Sertraline, an Antidepressant Agent / Y. Li [et al.] // Toxicological Sciences. – 2012. – Vol. 127, No 2. – P. 582–591. – DOI: 10.1093/toxsci/kfs100.