# **ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ АЦЕТИЛХОЛИН- И БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ С ПОМОЩЬЮ ФРАГМЕНТНОГО БАЗИСА С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАРМАКОФОРНЫХ ПРИЗНАКОВ КАЖДОЙ ИЗ МИШЕНЕЙ**

**Моргунов И.А., Шульга Д.А., Палюлин В.А.**

Аспирант, 2 год обучения

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,

химический факультет, Москва, Россия

E–mail: [igor.morgunov@qsar.chem.msu.ru](mailto:igor.morgunov@qsar.chem.msu.ru)

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) и бутирилхолинэстераза (БХЭ) играют ключевую роль в регуляции уровня нейромедиатора ацетилхолина, что важно для поддержания когнитивных функций и нейромышечной передачи. [1] Нарушения в работе этих ферментов связаны с рядом заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и миастения. Разработка селективных лигандов, способных избирательно ингибировать АХЭ или БХЭ, является важным направлением в создании более безопасных и эффективных лекарственных средств. [2] В нашей работе предлагается подход к получению фармакофорных моделей на основе структуры сайта связывания, способствующий возможному выделению селективных признаков в каждой из этих биологических мишеней для достижения максимальной эффективности при связывании лигандов. Тестирование фармакофорных моделей проводилось при помощи сопоставления с результатами докинга структур известных активных лигандов в сайты связывания АХЭ и БХЭ. (рис. 1)

| (а) | (б) |
| --- | --- |

**Рисунок 1.** Результаты докинга структуры донепезила в сайты связывания обеих мишеней. а) сайт АХЭ, б) сайт БХЭ.

Для получения позиций характеристик взаимодействия в исследуемом сайте связывания проводится докинг малых молекул, отражающих основные типы межмолекулярных взаимодействий в медицинской химии, называемый нами “фрагментным базисом”. Последующая группировка найденных взаимодействий по энергии и лигандной эффективности (ligand efficiency, LE) позволят выделить ключевые для селективности взаимодействия в каждой мишени.

**Литература**

1. Makhaeva, G. F., et al. "Cholinesterase and carboxylesterase inhibitors as pharmacological agents." *Russian Chemical Bulletin*68 (2019): 967-984.
2. Makhaeva, Galina F., et al. "Bis-amiridines as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: N-Functionalization determines the multitarget anti-Alzheimer’s activity profile." *Molecules* 27.3 (2022): 1060.