**Ансамблевый докинг как инструмент поиска селективных ингибиторов, направленных на лечения нейродегенеративных заболеваний**

***Шикина Е.В., Шульга Д.А., Палюлин В.А.***

*Аспирант, 1 г/о*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
 химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: shikina00@gmail.com*

Отмечается, что по мере прогрессирования таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, увеличивается активность бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и уменьшается активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [1]. Это позволяет предположить, что селективное ингибирование БХЭ является более предпочтительным терапевтическим подходом лечения БА по сравнению с ингибированием АХЭ.

Несмотря на изученность мишеней, разработка селективных ингибиторов к БХЭ остается актуальной задачей. Как известно, любая достижимая при физиологической температуре конформация активного сайта может представлять интерес при проектировании селективного к этой мишени лиганда. Предполагается, что учет гибкости для АХЭ и БХЭ позволит ускорить поиск селективных ингибиторов.

Ансамблевый докинг зарекомендовал свою эффективность при поиске селективных лигандов к мишеням с гибким сайтом связывания. Данный подход является альтернативой более требовательной к ресурсам длительной молекулярной динамики. На примере использования ансамблевого для поиска активных лигандов к Sortase A Staphylococcus aureus [2] было показано, что ни одна из фармакофорных моделей, получаемых для конкретной конформации, не позволяет исключить ложноотрицательные результаты. Это позволяет предположить, что для разных конформаций будут характерны свои фармакофорные модели.

Целью работы является построение представительных ансамблей конформаций БХЭ и АХЭ для последующего проведения ансамблевого докинга. В работе при помощи пакета программ GROMACS проведены расчеты молекулярной динамики апо-комплексов АХЭ и БХЭ, стартующих из различных конформаций белков. В качестве апо-комплексов использовались также белок-лигандные комплексы, из которых был убран лиганд. Это было сделано с целью расширения информационного пространства, с которого началась моделирование. Полученные ансамбли будут использоваться для оценки естественной подвижности элементов сайтов связывания.

**Литература**

1.Arendt, T., Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development--a study of molecular forms // Neurochemistry International, – 1992, Vol. 3, –21, – P. 381-96.

2. Gao, C., Exploration of multiple Sortase A protein conformations in virtual screening // Sci Rep, – 2016, Vol. 6, –20413.