**Моделирование ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) перспективным препаратом терапевтического лечения болезни Альцгеймера.**

***Девяткина Е.Д.***

*Студент 5 курса*

*Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: katerina.devyatkina@gmail.com*

Ацетилхолинэстераза – фермент класса сериновых протеаз, расщепляющий сложноэфирную связь нейротрасмиттера ацетилхолина (АХ). По одной из основных гипотез развития болезни Альцгеймера, её причина – недостаток ацетилхолина в клетках мозга. Следовательно, возможным и ныне широко применяющимся лечением болезни Альцгеймера может быть обратимое ингибирование АХЭ и, как следствие, увеличение концентрации АХ в организме человека.

Для решения поставленной задачи был выбран перспективный препарат, ингибирующий АХЭ – С-547 (1,3-бис{5-[этил(2-нитробензил)амино]пентил}-6-метилурацила. С-547 успешно прошел предварительные исследования на мышах, показав такие свойства, как тканеспецифичность (LD50/ED50 = 300) и высокое время вывода лекарства из организма – более 7 дней. Однако по данным электрофореза и гель-фильтрации, разработчиками был сделан вывод о необратимом связывании ингибитора с активным центром АХЭ [1]. Целью настоящего исследования стало выяснение механизма ингибирования и объяснение результатов эксперимента с помощью молекулярного моделирования.

В качестве методов исследования механизма связывания С-547 с активным сайтом АХЭ был выбран метод молекулярной динамики с предварительным прогнозом вида белок-лигандного комплекса в программах молекулярного докинга с привлечением полуэмпирических расчётов для начальных структур.

На первой стадии работы вид нековалентного комплекса АХЭ-С-547 был построен с помощью программы молекулярного докинга. Для получения адекватных структур была предложена методика параметризации генетического алгоритма и локального поиска для докинга лигандов с большим числом торсионных степеней свободы [2].

На втором этапе исследования были проведены молекулярно-динамические симуляции с привлечением теории возмущения для моделирования транспорта ингибитора по каналу АХЭ и получения свободной энергии связывания С-547 с АХЭ [3]. Было выбрано три метода расчёта свободной энергии связывания: PMF (Umbrella sampling, adaptive bias force) и FEP (alchemical route).

**Литература**

1. K.A. Anikienko, E.A. Bychikhin, V.S. Reznik, D. Akamsin, I.V. Galyametdinova. Compounds with the dioxopyrimidine cycle inhibit cholinesterases from different groups of animals// Chemico-Biological Interactions. 2008. V. 175. P. 286-292.
2. Z.Bikadi, E.Hazai. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock.//J. of Cheminformatics.2009. V. 1. P. 1-15.
3. J. C. Gumbart, B.Roux, C.Chipot. Standard Binding Free Energies from Computer Simulations: What Is the Best Strategy?// J. of Chem. Th. And Comp. 2013. V. 9. P. 794-802.