

**In silico отбор и верификация ингибиторов холинэстераз на основе фармакофора хромофора зеленого флуоресцентного белка****Научный руководитель – Топузьян Виген Оникович***Макичян А.Т.<sup>1</sup>, Унанян Л.С.<sup>2</sup>*

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра общей и фармацевтической химии, Ереван, Армения, *E-mail: ani.makichyan@rau.am*; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: lernik.hunanyan@rau.am*

Все больше данных свидетельствуют о том, что болезнь Альцгеймера (БА) является в первую очередь болезнью синаптической дисфункции [5]. Одним из причин служит изменения каталитической функции ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ). Хромофор зеленого флуоресцентного белка (GFP)[1] идентичен со структурой 5-имидазолон, установлено, что 5-имидазолон проявляют антихолинэстеразные свойства [2] и могут использоваться для борьбы с такими заболеваниями как БА и Паркинсона [4]. В данной работе представлены результаты виртуального скрининга и молекулярного докинга соединений полученные на основе GFP. Виртуальный скрининг проводился на основе фармакофора GFP с использованием дескрипторов структурного сходства FP2 fingerprint. Первоначальное химическое пространство для поиска насчитывало 285 млн. На первом этапе виртуального скрининга были выбраны 1773 соединений, входящие в базы данных Zinc, ChEMBL, Sigma-Aldrich и PDB. На основе параметров ADME-Tox второй этап отбора прошли 105 соединений. После проведения процедуры молекулярного докинга и компьютерного анализа были отобраны топовые соединения, имеющие высокие значения констант связывания с идентификационными номерами ZINC: 01440975 (1); 03152509 (2); 06005516 (3); 00129594 (4). Полученные результаты свидетельствуют, что соединения **1.** и **2.** проявляют сродства с АХЭ в активном центре в то время, как у соединений **3.** и **4.** взаимодействия не наблюдаются. С БуХЭ, взаимодействие наблюдается у всех четырех соединений в активном центре. Гидрофобный тип связывания наблюдается с Trp82 входящий в «холин связывающей частью» каталитического центра сайта связывания БуХЭ. Взаимодействие наблюдается также с Trp332, который находится в периферийной зоне активного центра и образует с другими аминокислотными остатками “периферийную анионовою часть” активного центра белка [5]. Все соединения кроме **4.** проявляют сродства с данным остатком, при этом у соединения **1.** наблюдается водородная связь. Известно, что Leu 286 входит в состав “ацил связывающей части” каталитического центра БуХЭ [3]. С этим остатком водородная связь образует соединение **4.** На основе полученных нами результатов можно констатировать, что соединения **3.** и **4.** вероятно имеют БуХЭ специфичность, что является хорошим результатом в плане поиска путем виртуального скрининга. Таким образом в работе используется комплексный подход поиска, идентификации и верификации новых биоактивных соединений сходных с фармакофором GFP с использованием методов молекулярного моделирования и компьютерного анализа.

**Источники и литература**

- 1) Зубова Н.Н., Булавина А.Ю., Савицкий А.П. / Спектральные и физико-химические свойства зеленого (GFP) и красного (DRFP583) флуоресцирующих белков/ ж. Успехи биологической химии, т. 43, 2003, с. 163–224
- 2) Топузьян В.О., Казоян В.М., Доклад НАН РА, 2018, т.118, N3, с.268-272

- 3) Bernardi, A., Kirschner, K., & Faller, R. // Biophysical Journal, 2018, v. 114, p.47.
- 4) Selkoe D.J. /Alzheimer's disease is a synaptic failure./ Science, 2002, 298(5594), 789–791.
- 5) Lockridge, O. // Pharmacology & Therapeutics, 2015, v. 148, p.34.