

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗ И КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Махаева Г.Ф.,^а Болтнева Н.П.,^а Ковалева Н.В.,^а Рудакова Е.В.,^а Луцкекина С.В.,^а Бачурин С.О.,^а
Richardson R.J.,^б Щегольков Е.В.,^в Бургарт Я.В.,^в Салоутин В.И.,^в Чупахин О.Н.^в

*^аИнститут физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432 Московской обл., Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail: gmakh@ipac.ac.ru*

^бDepartments of Environmental Health Sciences and Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109 USA

*^вИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20*

Холинэстеразы — ацетилхолинэстераза (АХЭ, КФ 3.1.1.7), бутирилхолинэстераза (БХЭ, КФ 3.1.1.8), и структурно близкий фермент карбоксилэстераза (КЭ, КФ 3.1.1.1) относятся к классу сериновых гидролаз. Ингибирование АХЭ и БХЭ, гидролизующих нейротрансмиттер ацетилхолин, используется для компенсации когнитивного дефицита, при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Ингибиторы КЭ регулируют скорость гидролиза лекарств со сложноэфирными группами, определяя их биодоступность, эффективность и безопасность. Использование разработанной нами концепции эстеразного профиля – сравнительной оценки ингибиторной активности соединений в отношении АХЭ, БХЭ и КЭ, позволяет оценить как основной потенциальный фармакологический эффект нового соединения, так и его возможные побочные эффекты. Анализ эстеразного профиля новых гибридных соединений на основе такрина, γ -карболина, карбазола, аминокрамантанов, и фенотиазина с применением методов компьютерного моделирования, в совокупности с оценкой их радикал-связывающей активности и способности блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию γ -амилоида, позволили найти активные мультифункциональные соединения для терапии БА – селективные ингибиторы БХЭ и ингибиторы обеих холинэстераз без потенциальных побочных эффектов, связанных с ингибированием КЭ. На основе полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда был найден ряд эффективных и селективных ингибиторов КЭ, свободных от холинергических побочных эффектов, для модуляции скорости гидролитического метаболизма и рационального применения лекарств со сложноэфирными группами.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИФАВ РАН №0090-2017-0019; частично поддержана грантами РФФИ №17-03-00984 и РНФ №14-23-00160Р