

УДК 615.355

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ ІНГІБУВАННЯ
ХОЛІНЕСТЕРАЗ ЛЮДИНИКравчук Я. В., Бессарабов В. І., Шелігацька О. В.,
Баула О. П., Вахітова Л. М., Кузьміна Г. І.

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета. Аналітичний огляд досліджень, пов'язаних з вивченням механізму дії фосфорорганічних інгібіторів на холінестерази.

Методика. Огляд літературних джерел, аналіз виявлених тенденцій та закономірностей.

Результати. На основі аналізу літературних джерел встановлено, що параметри незворотнього інгибування холінестераз фосфорорганічними інгібіторами залежать від хімічної структури інгібітора та швидкості «старіння» фосфорильованого ферменту. Описано структуру активного центру ацетилхолінестерази, механізм «старіння» комплексів з фосфорорганічними інгібіторами та принципи організації активного центру бутирилхолінестерази.

Наукова новизна. Зроблено висновок, що механізм зворотнього інгибування холінестераз органічними інгібіторами, активними фармацевтичними інгредієнтами, вивчено недостатньо.

Практична значимість. Результати дослідження можуть бути використані при плануванні майбутніх розвідок ефективності інгибування холінестераз перспективними біологічно активними сполуками органічної природи.

Ключові слова: холінестераза, ацетилхолінестераза, бутирилхолінестераза, фосфорорганічні сполуки, фосфорорганічні інгібітори

Фосфорорганічні сполуки (ФОС), відомі як токсичні речовини, використовуються в якості пестицидів, інсектицидів, бойових газів [1, 2]. Основним механізмом дії ФОС є пригнічення активності холінестерази. Холінестераза (ХЕ) – фермент, основна фізіологічна роль якого полягає в швидкому розщепленні нейромедіатора ацетилхоліну (АХ), який виділяється з нервових закінчень холінергічних нейронів. ХЕ відноситься до класу гідролаз, тобто є ферментом, який здійснює гідроліз ковалентного зв'язку між холіном і ацетатом молекули нейромедіатора [3]. Розрізняють два типи холінестераз. Перший тип, «справжня» холінестераза – ацетилхолінестераза. Даний фермент міститься в еритроцитах, нервовій тканині, скелетних м'язах, плаценті. У ссавців ген АХЕ контролює синтез білків з одним каталітичним доменом, пов'язаних з різними С-кінцевими пептидами [4].

Інший тип, холінестераза сироватки крові, – ацетилхолін-ацилгідролаза, отримала назву псевдохолінестераза (ПХЕ) тільки в 1943 р, оскільки були сумніви у її здатності відігравати суттєву роль в гідролізі ацетилхоліну *in vivo* [5].

В англomовній літературі даний фермент позначають як бутирилхолінестераза (БХЕ). Її активність виявляють в плазмі крові, тканинах печінки, мозку, нирках, кишечнику і в підшлунковій залозі [5].

Ацетилхолінестераза та холінестераза відрізняються один від одного, по-перше, за значеннями K_m (константи Міхаеліса) для ацетилхоліну і сукцинілдихоліна (табл. 1).

По-друге, субстратною специфічністю. Оптимальним субстратом для АХЕ є ацетилхолін, а для ХЕ – бутирилхолін. АХЕ проявляє максимальну активність при певній концентрації субстрату, надлишок субстрату гальмує її активність [6].

Таблиця 1

Значення константи Міхаеліса для холінестерази та ацетилхолінестерази [7]

Субстрат	Холінестераза	Ацетилхолінестераза
Ацетилхолін	Від 0,2 до $1,8 \times 10^{-3}$ моль/л	$3,7 \times 10^{-4}$ моль/л
Сукцинілдихолін	$1,8 \times 10^{-3}$ моль/л	Не розщеплює

Активність ХЕ зростає в міру збільшення концентрації субстрату. Розрізнити ці ферменти можна за допомогою виборчих субстратів та інгібіторів. Виборчим субстратом для АХЕ служить ацетил- β -метилхолін (мехоліна), який стійкий до дії ХЕ. У той же час специфічні субстрати для ХЕ – бутирилхолін і бензоілхолін – практично не гідролізуються під дією АХЕ [6].

Інтерес до даного класу ферментів пов'язаний з тим, що порушення холінергічних систем проявляються при міастенічному синдромі, нейродегенеративних захворюваннях, включаючи хворобу Альцгеймера [8].

Основними нервовопатологічними ознаками хвороби Альцгеймера є руйнування холінергічної системи регуляції передачі нервового сигналу, зокрема при цьому відбувається зниження концентрації ацетилхоліну в синапсах. Методами світлової та електронної мікроскопії показано, що відбувається накопичення в бляшках і клубках АХЕ і БХЕ, які володіють іншими гістохімічними властивостями, ніж в здорових нервових клітинах (наприклад, вони менш чутливі до інгібіторів). При пригніченні АХЕ відбувається продовження дії ацетилхоліну на рецептор. Клінічні дослідження показали, що у частини пацієнтів застосування інгібіторів АХЕ сприяє стабілізації

когнітивних функцій. Крім зниження концентрації ацетилхоліну, фактором порушення регуляції передачі нервового сигналу на важких стадіях хвороби Альцгеймера є зниження активності АХЕ, в той же час активність БХЕ підвищується, і вона частково бере на себе функції АХЕ по гідролізу ацетилхоліну. Виходячи з цього, крім інгібіторів, селективних для АХЕ, в якості перспективних терапевтичних агентів розглядаються інгібітори, як селективні для БХЕ, так і діючі на обидві холінестерази [9-18].

Постановка завдання

Метою даної статті є аналітичний огляд досліджень, пов'язаних з вивченням механізму дії фосфорорганічних інгібіторів на холінестерази.

Методами досліджень є аналіз літературних джерел з узагальненням виявлених тенденцій.

Результати досліджень

Аналіз вітчизняних та зарубіжних статей за період з 1971 по 2011 роки показав, що в активному центрі ХЕ прийнято виділяти наступні функціонально значимі ділянки:

- «Оксіаніонний центр», який необхідний для зв'язування карбонільного кисню молекули субстрату;
- «Каталітична тріада», яка включає в себе залишки серину, гістидину, глутамінової кислоти;
- «Аніонний центр», яка зв'язує частину АХ, що містить четвертинний атом азоту.

На вході в «щілину» ХЕ розташовується група амінокислотних залишків, що позначається як «периферичний аніонний центр». Периферичний аніонний центр відповідальний за орієнтацію субстрату в напрямку активного центру і, ймовірно, за інгібування ХЕ високими концентраціями субстрату.

Досягнувши дна «щілини», молекула АХ «розтягується» між оксіаніонними і аніонними центрами, в результаті чого ефірний зв'язок виявляється навпроти каталітичної тріади. Відбувається гідроліз складноефірного зв'язку субстрату [19]. Висока швидкість гідролізу АХ визначається нуклеофільністю атома кисню залишку серину каталітичної тріади, яка забезпечується переходом протона гідроксильної групи серину на атом азоту імідазольного кільця гістидину. Одночасно протон у другого атома азоту імідазольного кільця переходить до карбоксильної групи залишку глутамінової кислоти [20].

В основі інгібування холінестераз фосфорорганічними інгібіторами (ФОІ) – ефірами фосфорних кислот – лежить реакція фосфорилування гідроксильної групи

амінокислотного залишку Ser203 каталітичної тріади активного центру ферменту за механізмом нуклеофільного заміщення у атома фосфору [21, 22].

Взаємодія ФОІ з активним центром холінестераз виникає в два етапи. На першому етапі виникає комплекс ХЕ– ФОІ, який на другому етапі перетворюється в незворотній комплекс в результаті розщеплення OAlk-групи. Суттєву роль в незворотньому інгібуванні відіграє «старіння» фосфорильованої АХЕ, яка обумовлена гідролізом ефірного зв'язку Р- OAlk-групи [23].

Досліджено механізм «старіння» комплексів АХЕ з ФОІ на прикладі АХЕ миші *Mus musculus* (АХЕ 5), в якій за допомогою спектрофотометричного методу і рентгеноструктурного аналізу були вивчені структури комплексів АХЕ 5 з ізопропілметилфторфосфонатом (зарином, GB), О-етил-S-[2-(діізопропіламіно)-етил]метилтіофосфонатом (VX), діізопропілфторфосфатом (DFP), амідо-O,S-диметилтіофосфатом (метамідофосом, MeP), етил-N,N-диметиламідоціанофосфатом (табуном, GA), та етил[3-метил-4(метилтіо)феніл](N-ізопропіламідо)фосфатом (фенаміфосом, FeP) до та після «старіння».

Досліджені комплекси можна розділити на чотири групи. До першої відносяться комплекси АХЕ 5 з MeP і зарином, у яких структура каталітичної ділянки до та після старіння близька до структури каталітичної ділянки неінгібованої природної АХЕ 5. Комплекс АХЕ 5 з VH відноситься до другої групи.

Структура каталітичної ділянки в фосфорильованому комплексі до «старіння» відрізнялася від структури цієї ділянки в природній АХЕ 5, тоді як після «старіння» структура каталітичної ділянки комплексу подібна структурі природній АХЕ 5. До третьої групи відноситься комплекс АХЕ 5 з FeP. В ньому структура каталітичної ділянки до «старіння» ідентична структурі цієї ділянки в неінгібованій АХЕ 5, але після «старіння» структура каталітичної ділянки змінюється. І нарешті, комплекс АХЕ 5 з DFP структура каталітичної ділянки до та після «старіння» відрізняється від такої в природній АХЕ 5.

У всіх дослідженнях кристалічної структури комплексів спостерігалась висока електронна щільність в області залишку Ser203, свідчить про наявність ковалентного зв'язку між атомами кисню амінокислотного залишку Ser203 та атомом фосфору ФОІ [21].

Досліджені комплекси відрізняються стійкістю до реактивації. Комплекси АХЕ з табуном, DFP, FeP стійкі до реактивації [24], у той час як комплекс з MeP легко реактивується більшістю оксимів, а комплекси з VX і зарином відносяться до

проміжної групи, вони можуть бути реактивовані деякими оксидами [25]. Відмінність у швидкості «старіння» та стійкості до реактивації залежать від структури комплексу та структури реактиватора [25, 26].

Основною відмінністю комплексів АХЕ 5 з дослідженими ФОІ є утворення трьох водневих зв'язків за участю фосфорильованого атому кисню та функціональної групи амінокислотних залишків, які забезпечують надходження молекул ФОІ в межах каталітичної ділянки ферменту. Ця особливість веде до стереохімічного направлення реакції інгібування та реактивації, як це було сказано для метилфосфонатів [27-32].

Реактивація фосфорильованої АХЕ оксимом спонтанна реактивація також виникають через формування тригонально-біпірамідального перехідного стану [21]. Основною причиною незворотного інгібування АХЕ ФОІ є досить повільне дефосфорильовання, яке обумовлене стеричними факторами [21].

Каталітична ділянка АХЕ оптимізована на дезацильовання ацетильованого залишку серина каталітичної тріади, а не на дефосфорильовання. Перехідний стан реакції дезацетильовання відмінний від тригонально-біпірамідального перехідного стану нуклеофільного заміщення у атома фосфору. Інша причина – швидке «старіння» фосфорильованого ферменту (табл. 2) [21].

Таблиця 2

Константи дисоціації комплексів БХЕ та її мутантів G117H та G117K з ФОІ і константи швидкості інгібування цих ферментів [33]

Інгібітор	Фермент	Концентрація інгібітора, мкмоль/л ⁻¹	K _d , мкмоль/л ⁻¹	k _i , лмоль ⁻¹ /с ⁻¹
Зарин	БХЕ	0,05-0,13	110±10 13±2	22000±400
	G117H	1,25-200		2,7 (2,4-3,4)
	G117K	1,6-50		3400 (800-3500)
VX	БХЕ	0,05-0,13	50±9 300±100	30400±2800
	G117H	40-150		25 (20-35)
	G117K	20-101		50 (30-100)

За допомогою сайт-спрямованого мутагенезу з заміною одного або двох залишків амінокислот в поліпептидному ланцюгу БХЕ були визначені амінокислотні залишки каталітичної ділянки, які відповідальні за незворотне інгібування холінестераз. З цією ціллю були отримані три мутанти: G117H, E197Q та G117H/E197Q [33, 34]. З підтвердженням важливого значення гістидину в зменшенні швидкості інгібування був отриманий мутант G117H. В таблиці приведені значення констант дисоціації

комплексів БХЕ та її мутантів G117H та G117K з зарином та VX, а також значення констант швидкості інгібування цих ферментів (табл. 3) [33].

Таблиця 3

Порівняння констант швидкості інгібування БХЕ та її мутантів [34]

Фермент	Концентрація зоману, мкмоль/л ⁻¹	k_i , л/мкмоль ⁻¹ хв ⁻¹
БХЕ	0,04-0,2	6±2
E197Q	1-10	0,35±0,05
G117H	8-80	0,033±0,004
G117H/E197Q	8-200	0,0021±0,0002

З ціллю виявлення амінокислотного залишку, відповідального за високу швидкість дезалкілювання зоману, було проведено комп'ютерне моделювання активного центру БХЕ, фосфорильованого цим інгібітором [34]. Всі мутанти виявилися стійкими до інгібування зоманом, а фермент G117H/E197Q у відповідності до результатів комп'ютерного моделювання виявив відразу дві функції (синергізм): поєднував дуже низьку швидкість «старіння», яка характерна для фосфорильованого мутанту E197Q, з високою швидкістю дефосфорилування, як і у мутанта G117H [34].

Висновки

Аналіз літературних джерел показав, що параметри незворотнього інгібування холінестераз фосфорорганічними інгібіторами залежать від хімічної структури інгібітора та швидкості «старіння» фосфорильованого ферменту. В той же час, механізм зворотнього інгібування холінестераз органічними інгібіторами, активними фармацевтичними інгредієнтами, вивчено недостатньо.

Список використаних джерел

1. Chapalamadugu S. Microbiological and biotechnological aspects of metabolism of carbamates and organophosphates / Chapalamadugu S., Chaudry G. S. // Crit Rev Biotechnol. – 1992. – V. 12. – P. 357–389.
2. Donarski W. J. Structure-activity relationships in the hydrolysis of substrates by the phosphotriesterase form *Pseudomonas diminuta* / Donarski W. J., Dumas D. P., Heitmeyer D. P., Lewis V. E., Raushel F. M. // Biochemistry. – 1989. – V. 28. – P. 4650–4655.

3. Лущекина С. В. Моделирование механизмов реакции ферментативного катализа в активном сайте холинэстераз комбинированными методами квантовой и молекулярной механики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хим. наук : спец. 02.00.15 Кинетика и катализ / С. В. Лущекина. – Москва, 2011. – 150 с.
4. Massouli J. The origin of the molecular diversity and functional anchoring of cholinesterase / J. Massouli // *Neurosignals*. – 2002. – Vol. 11. – P. 130-143.
5. Moss D. W. Enzymes / D. W. Moss, A. R. Henderson // *Tietz textbook of Clinical Chemistry* / eds. : C. A. Burtis, E. R. Ashwood. — W. B. Saunders Co, 1994. — P. 735–896.
6. Silk E. Assay of cholinesterase in clinical chemistry / E. Silk, J. King, M. Whittaker // *Ann. Clin. Biochem.* – 1979. – Vol. 16. – P. 57-75.
7. Zsigmond E. K. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants/ E. K. Zsigmond, J. R. Downs // *Can. Anaesth. Soc.* – 1971. – Vol.18. – P.278-283.
8. Cummings J. L. Alzheimer’s disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities / J. L. Cummings, H. V. Vinters, G. M. Cole, Z. S. Khachaturian // *Neurology*. – 1998. – V. 51. – Suppl. 1. – P. S2-S17.
9. Giacobini E. Cholinesterases and cholinesterase inhibitors / Giacobini E. – Abingdon, UK: Informa Health Care, 2000. – 270 p.
10. Giacobini E. Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer’s disease / E. Giacobini // *Drugs Aging*. – 2001. – V. 18. – P. 891-898.
11. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer’s disease / E. Giacobini // *Neurochem. Res.* – 2003. – V. 28.– P. 515-522.
12. Giacobini E. Cholinergic function and Alzheimer’s disease / E. Giacobini // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2003. – V. 18. – P. 1–5.
13. Giacobini E. Butyrylcholinesterase, its function and inhibitors / Giacobini E. – London; N. Y.: Martin Dunitz Pub, 2003. – 181 p.
14. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives / E. Giacobini // *Pharmacolog. Res.* – 2004. – V. 50. – №4. – P. 433–440.
15. Giacobini E. Inhibition of acetyl- and butyrylcholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer’s disease by rivastigmine: correlation with cognitive

- benefit / E. Giacobini, R. Spiegel, A. Enz, A. E. Veroff, N. R. Cutler // *J. Neural Transmission*. – 2002. – V. 109. – №7–8. – P. 1053–1065.
16. Михаева Г. Ф. Взаимодействие диалкил (а-карбометокси-b,b,b-трифторэтил) фосфатов с эстеразами млекопитающих / Г. Ф. Михаева, В. И. Фетисов, В. Б. Соколов, В. Л. Янковская, Т. В. Горева, В. В. Малыгин, Б. К. Безноско, Т. Г. Галенко, А. Ф. Коломиец, И. В. Мартынов // *Биоорган. Химия*. – 1987. – Т. 13. – № 1. – С. 33-37.
17. Radchenko E. V. Modeling of the relationships between the structure of O-phosphorylated oximes and their anticholinesterase activity and selectivity using molecular field topology analysis (MFTA) / E. V. Radchenko, G. F. Makhaeva, V. V. Malygin, V. B. Sokolov, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2008. – V. 418. – № 1. – P. 47-51.
18. Makhaeva G. F. Synthesis of organophosphates with fluorine-containing leaving groups as serine esterase inhibitors with potential for Alzheimer disease therapeutics / G. F. Makhaeva, A. Y. Aksinenko, V. B. Sokolov, O. G. Serebryakova, R. J. Richardson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V.19. – № 19. – P. 5528-5530.
19. Моралев С. М. Современные представления о структуре и каталитических свойствах холинэстераз позвоночных и беспозвоночных / С. М. Моралев, Е. В. Розенгарт // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 1999. – Т. 35, № 1. – С. 3-14.
20. Kaplan D. Does "butyrylization" of acetylcholinesterase through substitution of the six divergent aromatic amino acids in the active center gorge generate an enzyme mimic of butyrylcholinesterase? / Kaplan D., Ordentlich A., Barak D. et al. // *Biochemistry*. – 2001. – V. 40. – P. 7433-7445.
21. Hornberg A. Crystal structures of acetylcholinesterase in complex with organophosphorus compounds suggest that the acyl pocket modulates the aging reaction by precluding the formation of the trigonal bipyramidal transition state / A. Hornberg, A.-K.Tunemalm, F.Ekstrom. // *Biochemistry*. – 2007. – V.46. – P. 4815–4825.
22. Koellner G. Active-site gorge and buried water molecules in crystal structures of acetylcholinesterase from *Torpedo californica* / G. Koellner, G. Kryger, C. D. Millard, I. Silman, J. L. Sussman, T. Steiner. // *J.Mol.Biol.* – 2000. – V. 296. – P. 713.

23. Massiah M. A., Short, Strong Hydrogen Bonds at the Active Site of Human Acetylcholinesterase : Proton NMR Studies M. A. Massiah, C. Viragh, P. M. Reddy, I. M. Kovach, J. L. Johnson, T. L. Rosenberry, A. S. Mildvan. // *Biochemistry*. – 2001. – V. 40. – P. 5682-5690.
24. Ekstrom F. Crystal structures of acetylcholinesterase in complex with HI-6, Ortho-7 and obidoxime: structural basis for differences in the ability to reactivate tabun conjugates / F. Ekstrom, Y. Pang, M. Boman, E. Artursson, C. Akfur, S. Borjegen // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – V. 72. – P. 597-607.
25. Worek F. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes / F. Worek, H. Thiermann, L. Szinicz, P. Eyer // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – V. 68. – P. 2237.
26. Braid P. E. Stability of esterases in stored blood fractions / Braid P.E., Nix M. // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* – 1973. – V. 43. – P. 360-366.
27. Kovarik Z. Mutant Cholinesterases Possessing Enhanced Capacity for Reactivation of Their Phosphonylated Conjugates / Z. Kovarik Z. Radic, H. A. Berman, V. Simeon-Rudolf, E. Reiner, P. Taylor. // *Biochemistry*. – 2004. – V. 43. – P. 3222.
28. Taylor P. Reversible inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase by 4,4'-bipyridine and by a coumarin derivative / P. Taylor L. Wong, Z. Radic, I. Tsigenly, R. Bruggemann, N. A. Hosea, H. A. Berman // *Chem.Biol.Interact.* – 1999. – V. 3. – P. 119-120.
29. Kovarik Z. Acetylcholinesterase active centre and gorge conformations analysed by combinatorial mutations and enantiomeric phosphonates / Z. Kovarik, Z. Radic, H. A. Berman, V. Simeon-Rudolf, E. Reiner, P. Taylor. // *Biochemistry. J.* – 2003. – V. 373. – P. 33-40.
30. Ordentlich A. Stereoselectivity toward VX is determined by interactions with residues of the acyl pocket as well as of the peripheral anionic site of AChE / A. Ordentlich, D. Barak, G. Sod-Moriah, D. Kaplan, D. Mizrahi, Y. Segall, C. Kronman, Y. Karton, A. Lazar, D. Marcus, B. Velan, A. Shafferman // *Biochemistry*. – 2004. – V. 43. – P. 112-155.
31. Ordentlich A. Exploring the active centre of human acetylcholinesterase with stereoisomers of an organophosphorus inhibitor with two chiral centres / A. Ordentlich, D. Barak, C. Kronman, H. P. Benschop, L. P. De. Jong, N. Ariel, R. Barak, Y. Segall, B. Velan, A. Shafferman // *Biochemistry*. – 1999. – V. 38. – P. 30-55.

32. Wong L. Mechanism of Oxime Reactivation of Acetylcholinesterase Analyzed by Chirality and Mutagenesis / L. Wong, Z. Radic, R. Bruggemann, N. A. Hosea, H. A. Berman, P. Taylor // Biochemistry. – 2000. – V. 39. – P. 50-57.
33. Millard C. B. Design and expression of organophosphorus acid anhydride hydrolase activity in human butyrylcholinesterase / C. B. Millard, O. Lockridge, C. A. Broomfield // Biochemistry. – 1995. – V. 34. – P. 15925-15933.
34. Millard C. B. Organophosphorus acid anhydrite hydrolase activity in human butyrylcholinesterase / C. B. Millard, O. Lockridge, C. A. Broomfield // Biochemistry. – 1998. – V. 37. – P. 237-247.

Современные представления о механизме ингибирования холинэстераз человека

Кравчук Я. В., Бессарабов В. И., Шелигацкая О. В., Баула О. П., Вахитова Л. Н., Кузьмина Г.И.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Аналитический обзор исследований, связанных с изучением механизма действия фосфорорганических ингибиторов на холинэстеразы.

Методика. Обзор литературных источников, анализ выявленных тенденций и закономерностей.

Результаты. На основе анализа литературных источников установлено, что параметры необратимого ингибирования холинэстераз фосфорорганическими ингибиторами зависят от химической структуры ингибитора и скорости «старения» фосфорилированного фермента. Описана структура активного центра ацетилхолинэстеразы, механизм «старения» комплексов с фосфорорганическими ингибиторами и принципы организации активного центра бутирилхолинэстеразы.

Научная новизна. Сделан вывод, что механизм обратимого ингибирования холинэстераз органическими ингибиторами, активными фармацевтическими ингредиентами, изучен недостаточно.

Практическая значимость. Результаты исследования могут быть использованы при планировании будущих исследований эффективности ингибирования холинэстераз перспективными биологически активными соединениями органической природы.

Ключевые слова: холинэстераза, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, фосфорорганические соединения, фосфорорганические ингибиторы

The modern views on the mechanism of the inhibition of human cholinesterase***Kravchuk Y. V., Bessarabov V. I., Sheligatska O. V., Baula O. P., Vakhitova L. M., Kuzmina G. I.****Kyiv National University of Technologies and Design****Purpose.*** Analytical review of research related to the study of the mechanism of action of organophosphorus cholinesterase inhibitors.***Methodology.*** Review of the literature, analysis of the identified trends and patterns.***Findings.*** The analysis of the literature found that the parameters of the irreversible inhibition of cholinesterase by organophosphorus inhibitors depend on the chemical structure of the inhibitor and the rate of «aging» of phosphorylated enzyme. The structure of the active site of acetylcholinesterase, the mechanism of «aging» complexes with organophosphorus inhibitors and principles of the organization of the active site butyrylcholinesterase described.***Originality.*** It is concluded that the mechanism of reversible inhibition of cholinesterase inhibitors with organic, active pharmaceutical ingredients, has not been studied.***Practical value.*** The study results can be used in planning future studies on the effectiveness of cholinesterase inhibition by biologically active compounds of organic nature.***Keywords:*** cholinesterase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, organophosphorus compounds, organophosphorus inhibitors