

## Сравнительный анализ потенциала соединений, ингибирующих активность BACE-1

Научный руководитель – Тирацуйян Сусанна Гургеновна

Амбарцумян Е.Р.<sup>1</sup>, Гиносян С.В.<sup>2</sup>

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения, *E-mail: hyelena1996@gmail.com*; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра медицинской биохимии и биотехнологии, Ереван, Армения, *E-mail: siranush.ginosian.93@mail.ru*

Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется накоплением амилоида  $\beta$  ( $A\beta$ ) в мозге.  $A\beta$  образуются путем последовательного расщепления белка-предшественника амилоида (APP)  $\beta$ - (BACE-1) и  $\gamma$ -секретазами. Протеолитическое расщепление APP с помощью BACE-1 является ключевым событием, инициирующим амилоидогенный путь. Это привело к разработке ингибиторов BACE-1 в качестве терапевтических агентов [1].

Некоторые природные и полусинтетические соединения, в том числе артемизинины (ART), обладают нейропротекторными, когнитивно-стимулирующими, антиамилоидогенными, противовоспалительными свойствами, что делает возможным их применение при лечении БА [2].

Цель работы - исследование взаимодействия ART, дигидроартемизинина (ДНА) и димера дигидроартемизинина (DDНА) с BACE-1 (PDB ID: 4B70) и сравнение с таковым куркумина (CUR), который находится на втором этапе клинических испытаний, нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофена (IBU) и ингибитора  $\beta$ -секретазы -(2S) -2- [3- (3-хлорфенил) фенил] -2-метил-5,6-дигидро-1,3-оксазин-4-амин (WM9) с помощью докинга программой Autodock Vina.

Нами показано, что ART, ДНА, DDНА, CUR, IBU, WM9 взаимодействуют с BACE-1 с энергиями связывания: -7,4 ккал/моль, -7,2 ккал/моль, -10,6 ккал/моль, -7,1 ккал/моль, -6,2 ккал/моль, -7,2 ккал/моль, соответственно. ART, ДНА, WM9 взаимодействуют с Asp32, в то время как IBU и DDНА - также и с Asp228. Активный сайт BACE-1 включает Asp32 и Asp228, которые консервативны в эукариотических аспарагиновых протеиназах. Также DDНА взаимодействует с Arg235, что характерно для пептидных ингибиторов BACE-1. Все лиганды взаимодействуют с Tyr71, а IBU, DDНА и WM9 также и с Thr231. CUR аналогично WM9 взаимодействует с Ser35, а также и с Asn37.

Гидроксильная группа Thr231 защищает карбоксильную группу Asp228 от протонирования. Консервативная молекула воды образует водородные связи с Tyr71, Asn37 и Ser35, что приводит к образованию цепи Trp76-Tyr71-W2-Ser35-Asp32, соединяющей "flap" с каталитическим центром [1].

Димер дигидроартемизинина, в отличие от других лигандов, взаимодействующих с критическими аминокислотами каталитического центра BACE-1, связывается с двумя консервативными аминокислотными остатками из активного сайта BACE-1 и с Arg235 и обладает большей аффинностью по сравнению с другими лигандами.

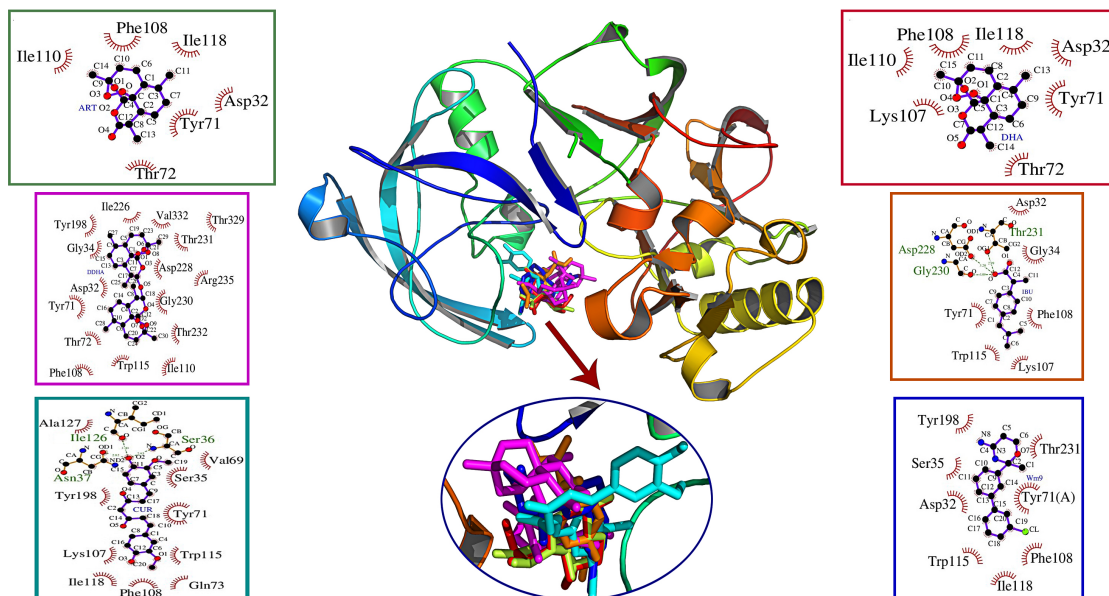
Таким образом, DDНА может рассматриваться в качестве ингибитора BACE-1 и возможного лидирующего соединения в лечении БА.

### Источники и литература

- 1) Liu S. et al. Exploring the binding of BACE-1 inhibitors using comparative binding energy analysis (COMBINE) // BMC structural biology. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 21.

- 2) Shi J. Q. et al. Antimalarial Drug Artemisinin Extenuates Amyloidogenesis and Neuroinflammation in APP swe /PS 1dE9 Transgenic Mice via Inhibition of Nuclear Factor- $\kappa$  B and NLRP 3 Inflammasome Activation //CNS neuroscience & therapeutics. – 2013. – Т. 19. – №. 4. – С. 262-268.

### Иллюстрации



**Рис. 1.** Докинг артемизинина (лимонный), дигидроартемизинина (красный), димера дигидроартемизинина (сиреневый), куркумина (бирюзовый), ибупрофена (оранжевый), WM9 (синий) с VАСЕ-1 (в центре), анализ водородных связей и гидрофобных взаимодействий (по бокам).