

基于作用机制的氨基恶唑啉咕吨类 BACE1 抑制剂的分子设计

吴倩^{1)*}, 高庆平²⁾, 李丹¹⁾, 刘莉¹⁾, 李燕³⁾, 杨凌⁴⁾

¹⁾ 潍坊学院化学化工与环境工程学院化工教研室, 山东 潍坊 261061;

²⁾ 潍坊职业学院化学工程学院化工教研室, 山东 潍坊 262737;

³⁾ 大连理工大学化工与环境生命学部材料科学与化工系, 辽宁 大连 116024;

⁴⁾ 中国科学院大连化学物理研究所药物资源开发研究组, 辽宁 大连 116023)

摘要 天冬氨酸蛋白酶(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) 作为治疗阿尔兹海默症的潜在靶点, 其抑制剂的开发已成为医学领域的重要研究方向。本文以 59 个氨基恶唑啉咕吨类 BACE1 抑制剂为研究对象, 运用比较分子相似性指数 (comparative molecular similarity index, CoMSIA) 和分子对接方法, 深入挖掘影响抑制剂活性的特征结构, 以及抑制剂与 BACE1 间的结合模式和作用力类型, 并以此为基础设计新型抑制剂并预测其活性。CoMSIA 模拟结果表明, 由立体场、静电场、疏水场和氢键供体场 4 个场组合建立的构效关系模型具有较强的预测能力, 交叉验证相关系数 $Q^2 = 0.48$, 非交叉验证相关系数 $R_{ncv}^2 = 0.94$, 外部预测相关系数 $R_{pre}^2 = 0.85$; 通过分子对接, 发现抑制剂占据了靶标的 S3、S1 和 S2' 位点, 与 BACE1 之间的结合主要是通过氢键作用力和 π - π 堆积作用实现的; 占据 S2' 位点的 R 取代基是立体场、静电场和疏水场影响的敏感区域, 氨基恶唑啉核心官能团是氢键供体场的敏感区域。基于以上分析获得的抑制剂特征结构信息及其与蛋白质受体的作用机制, 成功设计出了新的分子并预测了抑制活性。实验所得模型和信息, 为后续新型 BACE1 抑制剂的结构优化和改造提供了重要理论依据。

关键词 氨基恶唑啉咕吨类衍生物; BACE1 抑制剂; 特征结构; 相互作用机制; 分子设计
中图分类号 Q67

Molecular Design of Aminooxazoline Xanthene Inhibitors of BACE1 Based on Interaction Mechanism

WU Qian^{1)*}, GAO Qing-Ping²⁾, LI Dan¹⁾, LIU Li¹⁾, LI Yan³⁾, YANG Ling⁴⁾

¹⁾ Department of Chemical Engineering, School of Chemical and Environmental Engineering, Weifang University,

Weifang 261061, Shandong, China; ²⁾ Department of Chemical Engineering, School of Chemical Engineering,

Weifang Vocational College, Weifang 262737, Shandong, China; ³⁾ Department of Materials Science and Chemical

Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China; ⁴⁾ Lab of Pharmaceutical Resource

Discovery, Dalian Institute of Chemical Physics, Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China)

Abstract β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) is a potent target for Alzheimer's disease (AD), the development of its inhibitors has gained considerable attention in the pharmaceutical industry. In this study, 59 aminooxazoline xanthene inhibitors of BACE1 were applied to analyze their structural features affecting the inhibitory potency and the binding mode with receptors by using comparative molecular similarity index (CoMSIA) and molecular docking methods. Based on this,

收稿日期: 2018-02-11; 修回日期: 2018-04-02; 接受日期: 2018-05-04

国家自然科学基金 (No. 11201049); 山东省自然科学基金 (No. ZR2016BQ40) 和潍坊学院博士科研基金 (No. 2018BS07) 资助

* 通讯作者 Tel: 0536-8785283; E-mail: wuqianwq2006@163.com

Received: February 11, 2018; Revised: April 2, 2018; Accepted: May 4, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 11201049); Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2016BQ40) and Doctoral Research Foundation of Weifang University (No. 2018BS07)

* Corresponding author Tel: 0536-8785283; E-mail: wuqianwq2006@163.com

new inhibitors were designed and their activity was predicted. CoMSIA results showed that a structure-activity relationship model constructed by combining four fields of steric, electrostatic, hydrophobic and hydrogen-bond donor exhibited a strong predictive ability with the cross-validation correlation coefficient Q^2 of 0.48, non-cross validation correlation coefficient R_{ncv}^2 of 0.94, and external prediction correlation coefficient R_{pre}^2 of 0.85. Combined with molecular docking method, the interaction mechanism of the inhibitor and the receptor is deeply explored. It was found that the inhibitor occupies S3, S1 and S2' active sites of target through hydrogen bonding and π - π stacking interactions formed with BACE1. Furthermore, the R substituent occupying the S2' site was the sensitive region influenced by steric, electrostatic and hydrophobic fields, the aminooxazoline moiety as the core functional group was the sensitive region of hydrogen-bond donor field. Based on the resultant structural features and interaction mechanism of inhibitors, three new compounds were successfully designed and showed higher predictive inhibitory activity. The model and information deduced from this *in silico* analysis provide important theoretical guidance for the structural optimization and modification of new BACE1 inhibitors.

Key words aminooxazoline xanthene derivatives; BACE1 inhibitors; structural features; interaction mechanism; molecular design

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 作为一种慢性神经系统退行性疾病^[1,2], 已经影响了全球近 4 000 万人^[3], 目前仍然缺乏有效治疗方法。大量研究表明, 患者脑中 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid peptides, A β) 斑的形成和沉积是阿尔兹海默症发病的关键因素^[4-7]。 β -淀粉样蛋白通过天冬氨酰蛋白酶 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) 和 γ -分泌酶依次切割淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 而得到^[8,9], 因此, 抑制大脑中 β -淀粉样蛋白的形成和沉积是缓解和治疗阿尔兹海默症的有效途径^[11]。近年来, BACE1 抑制剂已成为修复治疗该疾病的潜在手段, 引起了学术界和医学界的广泛关注。为了能够有效地与 BACE1 产生相互作用, 早期的抑制剂多为包含酰胺键的大体积过渡态类化合物, 它们的药代动力学特征和中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的渗透性普遍较差^[11,12]。因此, 后期开发的抑制剂多以小分子非肽类化合物为主, 其核心官能团与 BACE1 催化活性中心产生氢键结合, 目前发现的核心官能团主要有酰基胍、氨基恶唑啉、氨基吡啶、氨基嘧啶、亚氨基乙内酰脲、氨基哌嗪酮等^[13], 结构非常多样。经过十几年的发展, BACE1 抑制剂取得了突飞猛进的进展, 涌现了数以万计的抑制剂。虽然已有几种药代动力学特征较好的抑制剂进入了临床试验阶段, 但大多数仍处在早期临床阶段, 截止到目前, 仍未见一个 BACE1 抑制剂能够成功通过 II/III 期临床试验^[13]。

最近, 由多个小组研究发现的氨基杂环类化合物显示出了较强的 BACE1 抑制活性, 药代动力学特征和 CNS 渗透显著改善^[14-16]。本文采用计算机模

拟手段, 建立实用性较强的构效关系预测模型, 从抑制剂结构上深度挖掘影响分子生物活性的关键因素, 揭示其与 BACE1 的作用特征, 为新型高效抑制剂的设计和结构改造提供重要依据^[7,17,18]。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本文 59 个氨基恶唑啉咕吨 BACE1 抑制剂由 Dineen^[14], Cheng^[15] 和 Chen^[16] 小组合成, 其骨架结构如图 1 中的最大活性分子 30 所示。在结构上, 该类抑制剂的一个重要特点是 R 取代基的不同, 另外类咕吨骨架上的 X、Y、Z 三个原子也不尽相同。该系列抑制剂的生物活性均采用荧光共振能量转移酶切割底物的荧光吸收强度测定。模拟过程中, 分子的生物活性用 pIC_{50} 表示, 即实验活性值 IC_{50} (nmol/L) 的 $-\log IC_{50}$ 。59 个化合物的 pIC_{50} 值分布在 6.61 ~ 9.70 范围内。

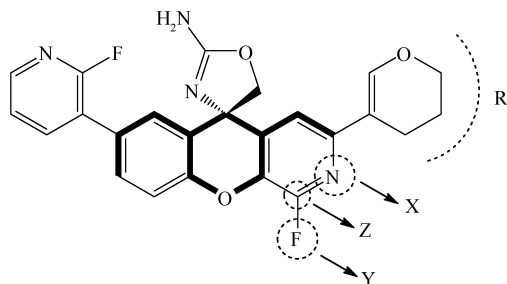


Fig. 1 Substructure of aminooxazoline xanthenes based on compound 30 X, Y, Z and R represent four substituents of molecules

1.2 模型构建及检验

本文构效关系预测模型的建立采用比较分子相

似性指数 (CoMSIA) 法, 借助 Tripos 公司 Sybyl 6.9 程序包中的 CoMSIA 模块完成, 软件中的各项参数除特别说明外均采用缺省值^[7,17,19]。建模过程中, 随机选取其中 45 个分子作为训练集用于模型构建, 其余分子作为样本外验证集对模型进行检验^[7,17]。分子活性构象的选择是模型构建的关键因素, 主要运用软件中的分子修改 (sketch molecule) 和能量最小化 (minimize) 模块来完成, 本实验最终以最低能量对应的构象为最佳活性构象。模拟过程中, 选取 Tripos 力场, 加 Gasteiger-Huckel 电荷, 以能量收敛梯度为 $0.05 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ 的 Powell 共轭能量梯度法进行能量最小化运算^[7]。模型构建的另一重要环节是分子的叠合, 基于以上确定的最佳活性构象, 以最强抑制剂 30 为模板分子, 选取所有分子共有的结构作为共同骨架 (Fig. 1 中咕吨环的加粗部分) 进行叠合。

CoMSIA 法认为, 每个化合物周围分子场能量势函数的分布, 可以反映化合物的结构及活性信息, 通过获取这些分子场信息, 可以对分子活性进行回归分析, 并建立预测分子生物活性的模型。CoMSIA 法包括立体场 (steric, S)、静电场 (electrostatic, E)、疏水场 (hydrophobic, H)、氢键受体场 (hydrogen-bond acceptor, A) 以及氢键供体场 (hydrogen-bond donor, D) 5 种分子场^[7,17,20,21]。选择与距离相关的高斯函数作为分子场的能量函数, 以 sp^3 杂化的 C^+ 探针离子来计算各分子场的相似性指数^[19]。分子场信息收集完成后, 采用偏最小二乘回归法 (partial least square, PLS) 和留一

Table 1 PLS statistics of CoMSIA model

Index	Q^2	R_{ncv}^2	OPN	R_{pre}^2	SEE	F	Contribution			
							S	E	H	D
PLS	0.48	0.94	7	0.85	0.17	76.85	0.08	0.46	0.37	0.09

Q^2 is the cross-validated correlation coefficient; R_{ncv}^2 is the non-cross-validated correlation coefficient; OPN is the optimal number of components; R_{pre}^2 is the predicted correlation coefficient for the test set of compounds; SEE is the standard error of estimate; F is the ratio of R_{ncv}^2 explained to unexplained, $F = R_{\text{ncv}}^2 / (1 - R_{\text{ncv}}^2)$

所建模型的交叉验证相关系数 Q^2 为 0.48, 最佳主成分数 OPN 为 7。其中, 静电场对模型的贡献率最大 (46%), 疏水场次之 (37%), 立体场和氢键供体场的贡献率最小, 分别为 8% 和 9%。该模型以训练集分子回归得到的非交叉验证相关系数 R_{ncv}^2 为 0.94, 表明模型的内部预测能力较强。

运用样本外验证集分子对模型进行外部检验的结果显示, 相关系数 R_{pre}^2 达到了 0.85, 说明模型相关性较好, 具有较强的稳定性和外部预测能力^[19]。数据集分子实验值与预测值的线性相关回归曲线

法 (leave-one-out, LOO) 对其进行降维处理及交叉验证, 并进一步统计分析得到预测模型。最后, 以样本外验证集分子通过非交叉验证方法对模型进行检验, 运用软件的 Stdev * Coeff 模块得到各分子场的三维等势面图, 直观反映各分子场对化合物活性的影响^[7]。

1.3 分子对接

分子对接认为, 药物分子配体与蛋白质受体之间的结合是能量释放的过程, 结合能越低越稳定。同时, 分子对接还能预测配体与受体复合物的结构, 进而发现它们之间的结合模式, 为后续分子设计和结构改造提供依据。分子对接的两个关键环节是构象搜索和打分函数, 本文采用的 GOLD 5.1 程序包以遗传算法进行构象搜索, 配体与受体间的结合能达到最低时对应的构象即为最佳构象。该软件基于自由能和分子力场的打分函数, 用于预测配体-受体的结合模式和亲和力类型。实验中的 BACE1 晶体结构 (PDB 代码: 4RCD) 来源于蛋白质数据库 Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb), 分辨率为 1.90 \AA 。

2 结果

2.1 CoMSIA 模型构建及检验

运用留一法对 59 个氨基恶唑啉咕吨类 BACE1 抑制剂的 5 种分子场的 31 种组合形式进行回归分析, 发现 S、E、H 和 D 场组合的交叉验证结果最优 (Table 1), 并在此基础上对训练集分子反复训练建立模型。

(Fig. 2) 也验证了该结论的可靠性, 数据点均匀分布在回归线的两侧, 显示出了较理想的相关性。因此, 基于训练集分子建立的 CoMSIA 模型完全可以用于类似结构 BACE1 抑制剂的生物活性预测。

2.2 CoMSIA 等势面图

由 Stdev * Coeff 法得到的 CoMSIA 模型三维等势面图, 能够直观形象地反映各分子场对抑制剂活性的影响 (Fig. 3)。深浅两种颜色的等势面云团分别表示相应分子场对化合物抑制活性的有利影响

(深)和不利影响(浅),由此可进一步挖掘影响分子抑制能力的特征结构信息,进而指导化合物的结构改造。R 取代基以及咕吨上的原子 X、Y、Z 的不同,是本实验 59 个 BACE1 抑制剂的主要结构差异,因此,这些区域也是各分子场等势面云团的主要显示区。

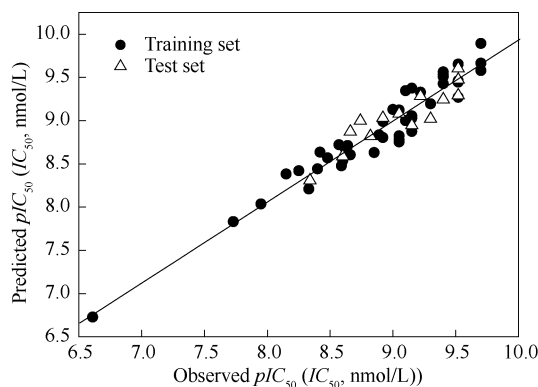


Fig. 2 Plots of the actual versus the predicted pIC_{50} values for the CoMSIA model The oblique line is the regression line for the observed and predicted bioactivities of training and test set compounds

立体场 S 的深浅两种等势面云团均出现在 R 取代基附近,说明该区域是立体场影响的敏感区域。结合了较小体积基团的抑制剂 30 ($pIC_{50} = 9.70$) 和 36 ($pIC_{50} = 9.52$),以及结合了较大体积基团的抑制剂 19 ($pIC_{50} = 9.15$) 均表现出了较强的生物活性,与该等势面结论是一致的。静电场 E 的等势面云团主要出现在 R 取代基以及咕吨环的 Y、Z 原子附近,而且是深浅两种等势面云团成对出现,意味着 R 取代基和 Y、Z 原子所在的咕吨环区域均为静电场的敏感区域,正电基团或负电基团都有可能增加抑制剂的生物活性。例如,强活性分子 28 ($pIC_{50} = 9.52$) 和 29 ($pIC_{50} = 9.40$) 的 R 取代基均为氟代吡

啉基团,吡啉基显示正电性,而氟具有缺电子特性,这两个静电性质完全相反的基团是分子 28 和 29 显示强抑制活性的关键因素。另外,这两个分子 Y、Z 原子所在的咕吨环也是氟代吡啉基团,与 R 取代基的静电性质相同。实际上,本文的大多数高活性分子的咕吨环位置均结合了氟代吡啉基团,也就是说,正电或负电基团对分子的抑制活性都具有积极的影响,因此该区域为静电场敏感区域,与等势面结论一致。疏水场 H 的有利和不利云团同时出现在了 R 取代基上,表明该位置为疏水场的敏感区域。例如,在 R 取代基处结合了疏水性苯环基团的分子 22 和结合了亲水性氟代哌啉基团的分子 50,显示出了相同的抑制活性 $pIC_{50} = 9.15$,验证了 R 取代基区域为疏水场敏感区域的合理性。与其他 3 个分子场不同,氢键供体场的等势面云团出现在了氨基恶唑啉基团附近。与大多数 BACE1 抑制剂类似,氨基恶唑啉结构作为抑制剂的功能基团会与蛋白质受体的催化活性中心产生多个氢键作用力,这里的氨基为氢键供体基团,氮原子和氧原子为氢键受体基团,因此深浅两种颜色的等势面云团都会出现在该区域,这也是本实验所有分子的共同特性。

2.3 分子对接

分子对接基于遗传算法得到的配体-受体的最佳结合构象,可以直观反映抑制剂与蛋白质受体间的结合模式和作用力类型,指导后续抑制剂的结构优化。本文的分子对接结果如图 4 所示(抑制剂 30 为模板分子)。对接空腔中显示的关键氨基酸主要有 Gly13、Asp32、Ser36、Ile126、Asp228、Tyr71、Trp76 和 Ser229 等,与原文献晶体复合物中的对应信息完全一致^[14],表明本实验准确定位了配体的作用位置。

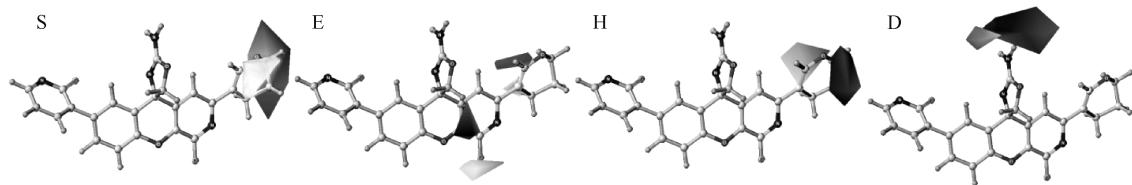
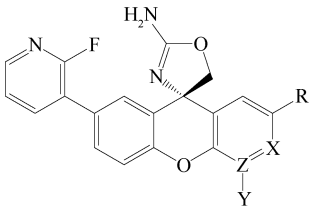


Fig. 3 CoMSIA contour maps superimposed on BACE1 inhibitor 30 Steric (S) contour, dark and light-coloured isopleths illustrate regions where steric bulk has favorable and unfavorable effects on activity, respectively; Electrostatic (E) contour, dark and light-coloured isopleths indicate regions where an increase in positive and negative charge is required for activity; Hydrophobic (H) contour, dark and light-coloured isopleths enclose areas favorable for hydrophobic and hydrophilic groups, respectively; H-bond donor (D) contour, dark-coloured isopleth indicates regions where the H-bond donor increases activity, whereas light-coloured isopleth illustrates regions where the H-bond donor decreases activity

Table 2 Structure-activity relationship related to aminooxazoline xanthenes

	Compd	X	Y	Z	R	pIC ₅₀
	19	CH	—	N	(3-methyloxetan-3-yl) ethynyl	9.15
	22	N	F	C	phenyl	9.15
	28	N	F	C	2-F-pyridin-5-yl	9.52
	29	N	F	C	2-F-pyridin-4-yl	9.40
	30	N	F	C	3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl	9.70
	32	N	F	C	5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl	9.52
	36	N	F	C	morpholinyl	9.52
	50	N	H	C	4,4-F,F-piperidinyl	9.15

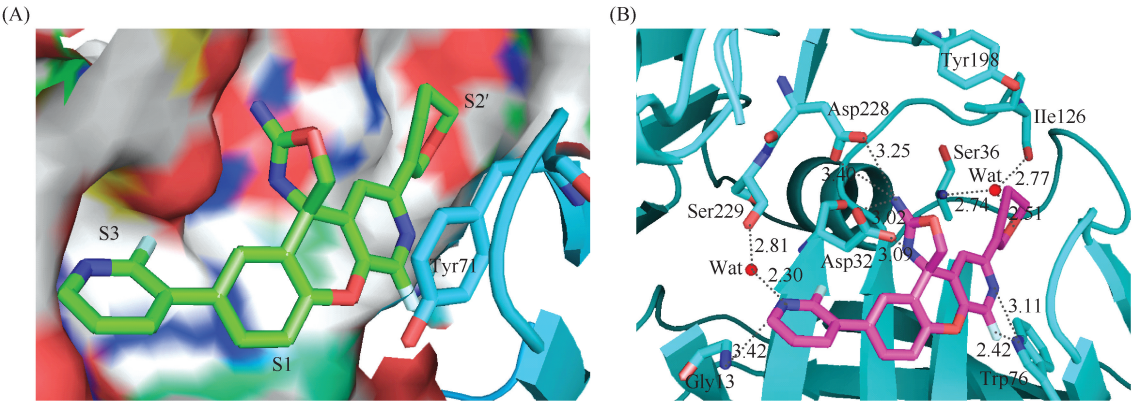


Fig. 4 The docking results (A) The binding mode of 30 within the active site of BACE1 (PDB: 4RCB) ; (B) The binding interactions between 30 and amino acids of BACE1. Compound 30 is shown as green (A) and magenta (B) sticks, respectively. Key amino acids are represented in cyan sticks. Hydrogen bond is shown as black dashed line with distance unit in Å

通常,小分子配体占据蛋白质受体的活性位点越多,与氨基酸形成作用力的几率越大,抑制剂的活性越高。由 Fig. 4A 可见,抑制剂 30 占据了 BACE1 作用空腔的 3 个活性位点(S3, S1, S2'),其氟代吡啶基占据了结合空腔的 S3 作用位点,吡啶氮作为氢键受体与氨基酸 Gly13 形成氢键作用力(—N…HN—, 3.42 Å)的同时,通过水分子与 Ser229 也产生了较强的氢键结合(—N…HO—, 2.30 Å;—OH…O—, 2.81 Å),如图 Fig. 4B 所示。或许是小分子配体与 Gly13 形成的作用力较弱,与 Ser229 形成的氢键作用力是通过水分子桥连结,因此该区域并未出现氢键供体场的等势面云团。分子 30 的吡喃基团(R 取代基)占据了蛋白质受体的 S2'位点(Fig. 4 A),由图可以看出,S2'位点空间较宽阔,R 取代基区域可以结合大体积基团。吡喃氧作为氢键受体通过水分子与 Ser36 和 Ile126 形成了较强的氢键作用力网,分别是配体与水分子形成的—O…HO—, 2.51 Å;水分子与 Ser36 形成的—O…HN—, 2.74 Å;水分子与 Ile126 形成的—OH…O—, 2.77 Å。由此可见,小体积的吡喃基团也能够与受体产生较强的氢键结合力,对分子生物活性的影响较大,因此,

R 取代基区域是立体场的敏感区域。产生的氢键结合合力非直接与受体形成,故氢键供体场的等势面云团未出现在该区域。氨基恶唑啉结构作为本实验 BACE1 抑制剂的功能基团,与受体天冬氨酸催化活性中心的氨基酸 Asp228 和 Asp32 形成了 4 个较强的氢键作用力,其中氢键供体氨基与 Asp228 产生了 2 个作用力(—NH…O—, 3.40 Å; —NH…O—, 3.25 Å),与 Asp32 形成了 1 个氢键力(—NH…O—, 3.02 Å);氢键受体基团恶唑啉氮与 Asp32 形成了 1 个氢键力(—N…HO—, 3.09 Å)。因此,该功能基团所在位置是氢键供体场的敏感区域。

另外,氨基酸 Tyr71 与 Y、Z 原子所在的氟代吡啶环产生的 π - π 堆积作用也是本文配体-受体的共性结合模式,对抑制剂生物活性的提高具有积极作用。而且含孤对电子的氟取代基和吡啶氮分别与氨基酸 Trp76 形成了氢键作用力(—F…HN—, 2.42 Å;—N…HN—, 3.11 Å),有利于化合物抑制活性的增强。

通过对比分析,对接空腔中的氨基酸 Asp32、Asp228、Tyr71、Trp76 和 Ser229 与配体形成的氢键结合作用力类型与原文献(配体为抑制剂 32)完全

一致^[14]。在原文献配体 32 与 BACE1 形成的结晶复合物中,吡喃氧(R 取代基)与氨基酸残基 Tyr198 产生了氢键结合,而本文中,配体 30 的吡喃氧通过水分子与 Ser36 和 Ile126 形成了较强的氢键作用力网络。造成吡喃基团与受体结合模式产生差异的原因,与配体 32 与 30 具有不同的 R 取代基结构(Table 2)有关。另外,本文的分子对接结果还显示,配体 30 的氟代吡啶基与氨基酸 Gly13 也存在氢键结合。

综上所述,本模拟实验准确定位了配体的作用位置,重现了原文献晶体复合物中的作用力,并且发现,配体结构的不同会造成其与受体间结合模式的差异。分子对接能够方便快捷的直观反映所有抑制剂与受体间的结合模式及作用力类型,不仅是实验研究的有效补充,还能够为后续抑制剂的结构优化提供有力指导。




2.4 分子设计

根据以上 CoMSIA 模型的等势面结论,以及分子对接得到的作用力特征,进一步分析获得了影响该类氨基恶唑啉 BACE1 抑制剂的特征结构,如 Fig. 5 所示。由构效关系模型所得到的特征结构信息主要来源于 R 取代基和咕吨环 X、Y、Z 原子所在的氟代吡啶基;而分子对接形象的说明了配体与蛋白质受体的结合模式以及作用机制,由此可见,分子结构对化合物抑制能力的影响不只体现在 R 取代基和咕吨环的氟代吡啶基上。综合考虑模型优化和分子对接结果,本文设计出了具有较强抑制活性的 BACE1 抑制剂,如 Table 3 所示。

在新分子的设计过程中,保留了 X、Y、Z 原子所在的氟代吡啶基团,该结构与受体产生氢键结合的几率较大,对分子抑制活性的提高具有积极的影响。包含氢键受体基团的 R 取代基能够与受体产生间接氢键作用力,对分子抑制能力的增强具有较

大贡献,因此,新分子 A、B 和 C 的 R 取代基均包含了氢键受体基团(Table 3)。最后,运用以上所建 CoMSIA 模型对新化合物的 BACE1 抑制活性进行了成功预测,结果较理想。

Table 3 Structures and predicted activity of BACE1 inhibitors derived from the models

compd	X	Y	Z	R	pIC ₅₀
A	N	F	C		9.56
B	N	F	C		9.22
C	N	F	C		9.42

3 讨论

氨基恶唑啉咕吨类化合物作为较具发展潜力的小分子 BACE1 抑制剂,占据着靶标活性空腔的 S3、S1 和 S2'位点,与受体之间的结合方式主要是氢键和 π - π 堆积作用力,表现出了较强的 BACE1 抑制能力。本文通过对该类抑制剂进行 CoMSIA 模型构建,揭示了影响分子活性的特征结构,主要表现为:(1)占据 S2'位点的 R 取代基是立体场、静电场和疏水场影响的敏感区域;(2)氨基恶唑啉核心官能团是氢键供体场的敏感区域,适宜结合包含氢键供体和受体的基团。

基于以上得到的特征结构,本文结合分子对接,挖掘了该类抑制剂与受体的作用机制,并在此基础上设计出了新的分子,成功预测了其抑制活性,不仅验证了所建模型的可靠性和合理性,同时实验所得信息为后续新型 BACE1 抑制剂的结构改造和优化提供了重要参考。

参考文献(References)

[1] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease [J]. BMJ, 2009, **338**: b158

[2] Berchtold N C, Cotman C W. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s[J]. Neurobiol Aging, 1998, **19**(3) : 173-189

[3] Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015; The Global Impact of Dementia[R]. AD Int, 2015

[4] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease [J]. Trends Pharmacol Sci, 1991, **12**(10) : 383-388

[5] Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? [J]. Trends Neurosci, 2002, **25** (1) : 22-26

[6] Pimprikar S W. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, **41**

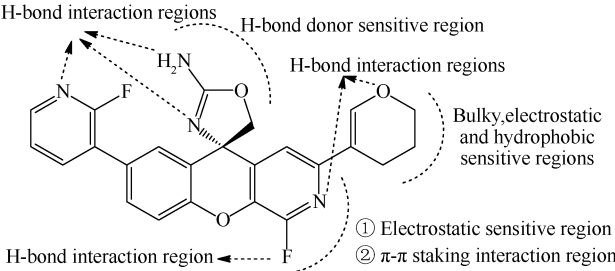


Fig.5 Key structural and interaction features obtained from the present work by using template compound 30
H-bond interaction regions are indicated by black dashed arrows

- (6): 1261-1268
- [7] 吴倩, 李先国, 李燕, 等. 二氢异喹啉类 BACE1 抑制剂的特征结构及结合模式研究[J]. 化学通报 (Wu Q, Li XG, Li Y, *et al.* Study on the Structural Features and Binding Mode of Dihydroisoquinolines as BACE1 Inhibitors [J]. Chemistry), 2016, **79** (6): 509-515
- [8] Vassar R, Bennett B D, Babu-Khan S, *et al.* Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE1 [J]. Science, 1999, **286**(5440): 735-741
- [9] Yan R, Bienkowski M J, Shuck M E, *et al.* Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease beta-secretase activity[J]. Nature, 1999, **402**(6761): 533-537
- [10] Ghosh A K, Brindisi M, Tang J. Developing β -secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease [J]. J Neurochem, 2012, **120**(Suppl 1): 71-83
- [11] Iserloh U, Pan J, Stamford A W, *et al.* Discovery of an orally efficacious 4-phenoxypyrrolidine-based BACE-1 inhibitor [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, **18**(1): 418-422
- [12] Dineen T A, Weiss M M, Williamson T, *et al.* Design and synthesis of potent, orally efficacious hydroxyethylamine derived β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1) inhibitors[J]. J Med Chem, 2012, **55**(21): 9025-9044
- [13] Ghosh A K, Osswald H L. BACE1 (β -secretase) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Chem Soc Rev, 2014, **43**(19): 6765-6813
- [14] Dineen T A, Chen K, Cheng A C, *et al.* Inhibitors of β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1): identification of (S)-7-(2-fluoropyridin-3-yl)-3-((3-methyloxetan-3-yl) ethynyl)-5'-H-spiro [chromeno [2, 3-b] pyridine-5, 4'-oxazol]-2'-amine (AMG-8718) [J]. J Med Chem, 2014, **57** (23): 9811-9831
- [15] Cheng Y, Brown J, Judd T C, *et al.* An orally available BACE1 inhibitor that affords Robust CNS A β reduction without cardiovascular liabilities [J]. ACS Med Chem Lett, 2014, **6** (2): 210-215
- [16] Chen J J, Liu Q, Yuan C, *et al.* Development of 2-aminooxazoline 3-azaxanthenes as orally efficacious β -secretase inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, **25**(4): 767-774
- [17] 吴倩, 高庆平, 王素青, 等. 噻吩并嘧啶酮类 PDE7/PDE4 双重抑制剂的特征结构[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Wu Q, Gao QP, Wang SQ, *et al.* Structural features of thienopyrimidones as dual PDE7/PDE4 inhibitors [J]. Chin J Biochem Mol Biol), 2017, **33**(11): 1175-1181
- [18] 吴可柱, 李爱秀, 缪有盼, 等. HIV-1 整合酶四聚体结构模拟及其活性位点分析[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Wu KZ, Li AX, Miao YP, *et al.* Modeling the tetrameric structure and its active sites of HIV-1 integrase [J]. Chin J Biochem Mol Biol), 2009, **25**(6): 549-555
- [19] 高庆平, 吴倩, 孟丹丹, 等. 噻吩并嘧啶酮类 PDE7 抑制剂的特征结构及作用机制研究[J]. 化学试剂 (Gao QP, Wu Q, Meng DD, *et al.* Structural features and interaction mechanism of thienopyrimidones as PDE7 inhibitors [J]. Chem Reagents), 2017, **39**(10): 1054-1058
- [20] 鲍红娟, 张燕玲, 乔延江. HMG-CoA 还原酶抑制剂三维药效团的构建[J]. 物理化学学报 (Bao H J, Zhang Y L, Qiao Y J. Pharmacophore model generation of HMG-CoA reductase inhibitors [J]. Acta Phys-Chem Sin), 2008, **24**(2): 301-306
- [21] 雒刚刚, 路芳, 乔连生, 等. 基于分子模拟技术筛选 LXR β 中药激动剂[J]. 中国中药杂志 (Luo GG, Lu F, Qiao LS, *et al.* Discovery of potential LXR β agonists from Chinese herbs using molecular simulation methods [J]. China J Chin Mater Med), 2016, **41**(16): 3065-3071