

抗肾癌药物吡啶杂环类PI3K抑制剂的三维定量构效关系研究[△]

刘桦^{1*}, 蒲铃铃¹, 宋海星¹, 尹小菲¹, 梁桂兆² (1. 成都医学院生物医学实验教学省重点实验室, 成都 610050; 2. 重庆大学生物工程学院生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

中图分类号 O626;R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1629-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.11

摘要 目的: 研究抗肾癌药物吡啶杂环类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂的三维定量构效关系(3D-QSAR), 为新型抗肾癌药物的设计与研发提供参考。方法: 收集30个吡啶杂环类PI3K抑制剂分子的结构和活性值[即半数抑制浓度的负对数(pIC₅₀)]数据, 使用Sybyl-X 1.1软件进行分子叠合后, 构建比较分子力场分析(CoMFA)和比较分子相似性分析(CoMSIA)模型, 对PI3K抑制剂分子的立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场进行考察; 使用Sybyl-X 1.1软件进行分子对接, 对PI3K抑制剂分子与受体靶标蛋白的作用机制进行分析; 使用PyMOL V1.5软件设计新的PI3K抑制剂分子, 并利用CoMFA和CoMSIA法对其活性进行预测。结果: CoMFA和CoMSIA模型的交叉验证系数分别为0.617、0.601, 拟合验证系数分别为0.969、0.974, 外部验证复相关系数分别为0.656、0.670。在CoMFA模型中, 立体场和静电场的贡献值分别为56.2%、43.8%; 在CoMSIA模型中, 立体场、静电场、疏水场、氢键供体场、氢键受体场的贡献值分别为41.0%、31.3%、21.1%、2.4%、4.2%。分子叠合后, 在公共骨架R₁取代基附近引入空间位阻较小、正电性及亲水性较强的基团均有助于增强分子活性。分子对接结果显示, PI3K抑制剂分子与受体靶标蛋白中的关键氨基酸ALA805、VAL882、THR887共形成了3个氢键, 长度分别为1.84、1.99、1.99 Å。根据上述信息共设计了6个新分子, 其中2个活性较高的分子的预测pIC₅₀分别为3.211、3.247(CoMFA法)和3.238、3.222(CoMSIA法)。结论: 新建CoMFA和CoMSIA模型具有良好的预测能力和统计学稳定性。分子立体场对分子活性的贡献值大于静电场, 同时疏水场对分子活性的影响也不容忽视。吡啶杂环类PI3K抑制剂与受体靶标蛋白具有较强的氢键作用。3D-QSAR可为后续新的PI3K抑制剂分子的设计、改造及药物研发提供参考。

关键词 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂; 三维定量构效关系; 比较分子力场分析; 比较分子相似性分析

3D-QSAR Study for Pyridine Heterocyclic Ring PI3K Inhibitor as Anti-renal Cancer Drug

LIU Hua¹, PU Lingling¹, SONG Haixing¹, YIN Xiaofei¹, LIANG Guizhao² (1. Provincial Key Lab of Biomedical Experimental Teaching, Chengdu Medical College, Chengdu 610050, China; 2. Key Lab of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, School of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study 3D-QSAR of pyridine heterocyclic ring PI3K inhibitor as anti-renal cancer drug, and to provide reference for the design and R&D of new anti-renal cancer inhibitors. METHODS: The data of structure and active value (pIC₅₀) of 30 pyridine heterocyclic ring PI3K inhibitors were collected. After Sybyl-X 1.1 software used for molecular superimposition, CoMFA and CoMSIA model were established to investigate three dimensional field, electrostatic field, hydrophobic field, hydrogen bond donor site and hydrogen bond acceptor field of PI3K inhibitor molecule. Sybyl-X 1.1 software was used for molecular docking, and the mechanism of PI3K inhibitor molecule and receptor target protein were analyzed. PyMOL V1.5 software was used to design new PI3K inhibitor molecules. The activity of inhibitor molecules was predicted with CoMFA and CoMSIA model. RESULTS: The cross validation coefficients of CoMFA and CoMSIA model were 0.617 and 0.601, fitting validation coefficients were 0.969 and 0.974, and external predictive correlation coefficients were 0.656 and 0.670, respectively. In CoMFA model, contributions of three dimensional field and electrostatic field were 56.2% and 43.8% respectively. In CoMSIA model, contributions of three dimensional field, electrostatic field, hydrophobic field, hydrogen bond donor site and hydrogen bond acceptor field were 41.0%, 31.3%, 21.1%, 2.4%, 4.2%. After molecular superimposition, small steric hindrance, strong positive and hydrophilic groups introduced nearby R₁ group of common skeleton could help to enhance the activity of molecules. The results of molecular docking showed that PI3K inhibitor molecule formed three hydrogen bonds with the key amino acids ALA805, VAL882 and THR887 of receptor target protein, with the length of 1.84, 1.99, 1.99 Å. According to above information, 6 new molecules were designed, among which predicted pIC₅₀ of 2 molecules with higher activity were 3.211, 3.247 (CoMFA method) and 3.238, 3.222 (CoMSIA method). CONCLUSIONS: Established new CoMFA

[△] 基金项目: 四川省教育厅科研计划项目(No.川教函[2015]726号-16ZB0277)

* 讲师, 硕士。研究方向: 新药设计与研发。电话: 028-62739137。E-mail: liuhua-henry@163.com

and CoMSIA model have good prediction ability and statistical stability. Contribution of three dimensional field is higher than that of electrostatic field, and the influence of hydrophobic field on molecular activity can not be ignored.

Pyridine heterocyclic ring PI3K inhibitors have strong hydrogen bonding role with receptor target protein. 3D-QSAR can provide reference for the design, reconstruction and drug R&D of new PI3K inhibitor molecule.

KEYWORDS PI3K inhibitor; 3D-QSAR; CoMFA; CoMSIA

磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)是脂质激酶家族成员,可特异性地使磷脂酰肌醇 3 位的羟基发生磷酸化,生成具有细胞信号传导作用的肌醇类激酶^[1-5]。PI3K 能激活下游的作用靶点蛋白激酶 B (Protein kinase B, 又称 Akt)启动一系列信号级联反应,发挥调节细胞生长及能量代谢等多种生物学活性^[6]。PI3K/Akt 信号转导通路调控着细胞的多种生物学功能,若该通路出现表达失调,会使细胞增殖、血管再生和细胞迁移等生物学过程发生异常,最终导致肿瘤细胞的产生^[7-8]。在前期研究中发现,PI3K/Akt 信号转导通路可参与调控肾癌的发生和发展,其功能异常可影响肾癌患者的预后^[9]。因此,抑制 PI3K 的活性及相关 PI3K/Akt 信号转导通路成为了治疗肾癌的新靶点和研究热点^[10-11]。

计算机辅助药物设计中的三维定量构效关系(Three-dimensional quantitative structure-relationship, 3D-QSAR)研究是分析小分子药物结构与活性之间关系的重要方法,是新药设计的重要工具^[12]。本研究以 PI3K 为受体靶标,运用比较分子力场分析法(Comparative molecular field analysis, CoMFA)和比较分子相似性分析法(Comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)这两种经典 3D-QSAR 研究方法^[13],基于吡啶杂环类化合物(对 PI3K 具有较强的抑制活性)相似性的公共骨架^[14],建立 3D-QSAR 模型;以半数抑制浓度(IC₅₀)的负对数(pIC₅₀)为活性值,分析吡啶杂环类 PI3K 抑制剂结构及其活性的相关性;结合分子对接进行抑制剂与受体靶标蛋白(即 PI3K)作用模式的机制分析,并进行新结构分子的设计与活性预测,为传统抗肾癌药物的改造、新型高效抗肾癌药物的设计与研发提供参考。

1 资料

吡啶杂环类 PI3K 抑制剂结构及相关参数来源于文献[15],靶标蛋白 PI3K 的三维晶体结构来源于结构生物信息学研究联合实验室(Research Collaboratory for Structural Bioinformatics, RCSB)PDB(Protein data bank)数据库(网址: <http://www.rcsb.org/structure/3T8M>)。

2 方法

2.1 分子结构构建及优化

本研究共选取吡啶杂环类化合物分子 30 个,其骨架结构见图 1,结构与活性见表 1。使用 ChemDraw Ultra 8.0 软件(美国 Cambridge 公司)构建其二维结构。将分子结构导入 Sybyl-X 1.1 软件(美国 Tripos 公司),构建其分子表单;同时,借助“Compute”模块,利用 Powell 共轭梯度算法,加载“Tripos 力场”和“Gasteiger-Marsili 电荷”,将“最大迭代次数”设为 500 次,“能量收敛能级差”设为 0.005 kcal/mol(1 cal=4.186 8 J)^[16],其余参数均为

默认值,对化合物结构进行最低能量优化,获取最优的分子构象,进行后续的 3D-QSAR 分析。

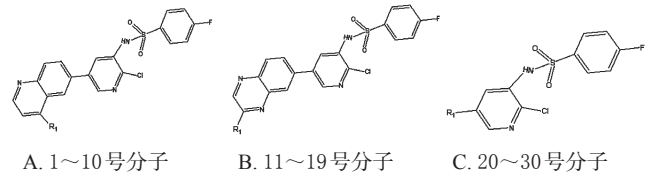


图 1 吡啶杂环类化合物分子骨架结构

Fig 1 Skeleton of pyridine heterocyclic ring compound molecule

表 1 吡啶杂环类化合物分子结构与活性

Tab 1 Structures and activities of pyridine heterocyclic ring compound molecule

序号	R ₁	R ₂	IC ₅₀ , nmol	pIC ₅₀	预测 pIC ₅₀	
					CoMFA 法	CoMSIA 法
1		-NHCOCH ₃	3.3	2.481	2.384	2.301
2		-NH ₂	19	0.924	1.299	1.135
3		-H	68	1.167	1.094	1.079
4 ^a		-NHCOCH ₃	47	1.327	1.431	1.383
5		-NH ₂	7.2	2.142	2.270	2.128
6		-H	26	1.585	1.495	1.649
7		-H	76	1.119	1.174	1.362
8 ^a		-H	69	1.161	1.175	1.183
9 ^a		-H	5.7	2.244	2.252	2.153
10		-H	0.6	3.222	3.175	3.160

续表 1
Continued tab 1

序号	R ₁	R ₂	IC ₅₀ , nmol	pIC ₅₀	预测 pIC ₅₀	
					CoMFA法	CoMSIA法
11		-H	0.9	3.046	3.066	3.148
12		-H	0.9	3.046	3.082	2.965
13		-H	1.0	3	3.045	2.935
14		-H	1.3	2.886	2.974	2.979
15		-H	0.7	3.155	2.891	3.157
16		-H	0.8	3.097	3.111	3.082
17*		-H	1.4	2.854	2.741	2.800
18*		-H	3.3	2.481	2.508	2.800
19		-H	1.2	2.921	2.891	2.787
20*		-H	0.8	3.096	2.908	2.899
21		-H	0.8	3.096	3.101	3.244
22		-NHCOCH ₃	1.2	2.920	3.059	3.077
23		-NH ₂	5.6	2.251	2.282	2.181
24		-H	13	1.886	1.616	1.740
25		-NHCOCH ₃	1.4	2.853	2.843	2.937

续表 1

Continued tab 1

序号	R ₁	R ₂	IC ₅₀ , nmol	pIC ₅₀	预测 pIC ₅₀	
					CoMFA法	CoMSIA法
26		-NH ₂	11	1.958	2.013	1.940
27		-H	6.1	2.214	2.012	2.039
28		-NHCOCH ₃	1.2	2.920	2.925	2.908
29*		-NH ₂	2.8	2.552	2.499	2.199
30		-H	23	1.638	1.649	1.595

注: * 为测试集

Note: * means test set

2.2 分子公共骨架叠合

建立 3D-QSAR 模型的首要步骤是针对数据集选取合理的公共骨架(氢原子除外),分子叠合的一致性确保分子活性的关键所在,对优质模型的建立至关重要,而公共骨架以外的 R₁ 取代基是新药设计和结构改造的重点^[17]。运用 Sybyl-X 1.1 软件中的“Align database”模块,挑选数据集(见表 1)中活性最强的 10 号分子(pIC₅₀=3.222)为模板,截取分子结构相似的公共骨架(见图 2 中粗线标记的结构),进行有效的分子叠合。

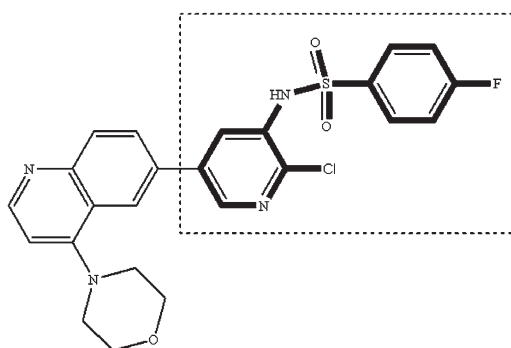


图 2 分子叠合的公共骨架(以 10 号分子为模板)

Fig 2 Common structure of molecular superimposition (using compound 10 as template)

2.3 3D-QSAR 模型构建

运用 Sybyl-X 1.1 软件建立 CoMFA 模型和 CoMSIA 模型。其中,CoMFA 模型以分子的立体场和静电场为自变量,pIC₅₀ 为因变量;CoMSIA 模型以分子的立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场为自变量,pIC₅₀ 为因变量。两种模型均采用偏最小二乘法(Partial least squares, PLS)确定最佳主成分数(*n*),采用留一法

(Leave-one-out, LOO)进行交叉验证,得交叉验证系数(q^2);然后通过非交叉验证(No validation)进行回归分析,得拟合验证系数(r^2),并计算标准偏差(Standard error estimate, SEE)、Fisher检验值(F)及各分子场的贡献值。

2.4 3D-QSAR模型验证

从数据集中(30个分子)随机挑选23个分子作为训练集(Training set,高、中、低活性分子均有选取),其余7个化合物作为测试集(Test set),运用Sybyl-X 1.1软件建立CoMFA模型和CoMSIA模型,对23个训练集分子进行内部预测,计算其 r^2 、 q^2 ;分析所有分子实际 pIC_{50} 与预测 pIC_{50} 的拟合度,以确定新建模型对分子活性的预测能力;对7个测试集分子进行外部预测,计算出模型的外部验证复相关系数(r^2_{pred})。当 $q^2 > 0.5$ 且 $r^2 > 0.6$ 时,提示所建立的模型较为理想,具有较好的拟合和预测能力^[18]。

2.5 3D-QSAR模型三维等势图的绘制

运用Sybyl-X 1.1软件绘制CoMFA模型立体场和静电场的三维等势图以及CoMSIA模型立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场的三维等势图,分析各侧链基团对分子活性的影响,为分子设计及结构改造提供有效的指导信息。

2.6 分子对接

运用Sybyl-X 1.1软件“Surflex-dock”模块对受体靶标蛋白的三维晶体结构进行移除配体、去水分子、加氢等处理^[19],再通过蛋白晶体中原有的配体获取对接口袋,将活性最高的10号分子与受体靶标蛋白进行对接,得到配体与受体的结合构象,并设置生成20个输出对象,根据打分函数(“C-score”和“Total score”)找出活性最高的分子,从理论上分析配体与受体的结合位点及相互作用方式。

2.7 新结构分子设计及活性预测

结合新建的3D-QSAR模型,参考各三维等势图的颜色块和分子对接结果,以活性最高的10号分子为结构模板,利用PyMOL V1.5软件(美国Schrödinger公司)进行分子设计与结构改造,利用Sybyl-X 1.1软件、采用CoMFA法和CoMSIA法进行活性预测。

3 结果

3.1 分子叠合结果

模型分子叠合图见图3。

3.2 3D-QSAR模型的相关数据及预测能力

用CoMFA和CoMSIA模型分别对训练集、测试集分子进行内部和外部预测,结果见表2。由表2可见,CoMFA和CoMSIA模型的 q^2 分别为0.617、0.601, r^2 分别为0.969、0.974,说明模型预测能力较好;SEE值分别为0.148、0.132, F 分别为105.343、165.841,表明模型具有较高的置信度和较强的预测能力^[18]。在CoMFA模型

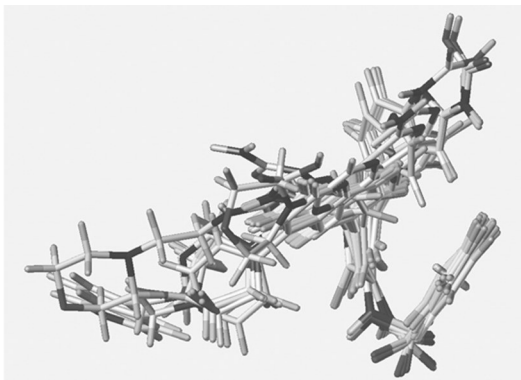


图3 模型分子叠合图(CoMFA法和CoMSIA法)

Fig 3 Superimposition diagram of model molecular (CoMFA and CoMSIA method)

中,立体场和静电场的贡献值分别为56.2%、43.8%,提示立体场作用略大于静电场。在CoMSIA模型中,立体场、静电场、疏水场、氢键供体场、氢键受体场的贡献值分别为41.0%、31.3%、21.1%、2.4%、4.2%,提示立体场和静电场的贡献度与CoMFA模型基本一致,此外疏水场也会对分子活性造成影响。

表2 CoMFA和CoMSIA模型的相关统计学参数

Tab 2 Statistical parameters of CoMFA and CoMSIA model

模型	q^2	n	r^2	r^2_{pred}	SEE	贡献值, %				
						立体场	静电场	疏水场	氢键供体场	氢键受体场
CoMFA法	0.617	5	0.969	0.656	0.148	105.343	56.2	43.8		
CoMSIA法	0.601	7	0.974	0.670	0.132	165.841	41.0	31.3	21.1	2.4

对训练集、测试集分子的实际 pIC_{50} 与预测 pIC_{50} 进行线性回归,结果见图4。由图4可见,CoMFA和CoMSIA模型中各参数值均趋近于线性回归趋势线,表明实际 pIC_{50} 与预测 pIC_{50} 相近、偏差较小,两者具有良好的拟合度与相关度。同时由表2可见,CoMFA和CoMSIA模型的 r^2_{pred} 分别为0.656、0.670,结合PLS各统计学参数,进一步表明新建的3D-QSAR模型有良好的预测能力和统计学稳定性^[18]。

3.3 3D-QSAR模型的三维等势图

以活性最高的10号分子作为模板分子进行三维等势图分析,结果见图5。图5A为CoMFA模型立体场的三维等势图,其中黄色模块越大,立体场越小,越有利于分子活性的增强,提示在 R_1 取代基附近引入空间位阻较小的基团可有助于增强分子活性。图5B为CoMFA模型静电场的三维等势图,其中蓝色模块越大,提示在 R_1 取代基附近引入亚氨基等正电性强的基团可有利于增强分子活性;红色模块越大,提示在 R_2 取代基附近引入氟原子等负电性强的基团可有利于增强分子活性。图5C为CoMSIA模型立体场和静电场的三维等势图,其中黄色模块、红色模块分别代表该模型的立体场和静电

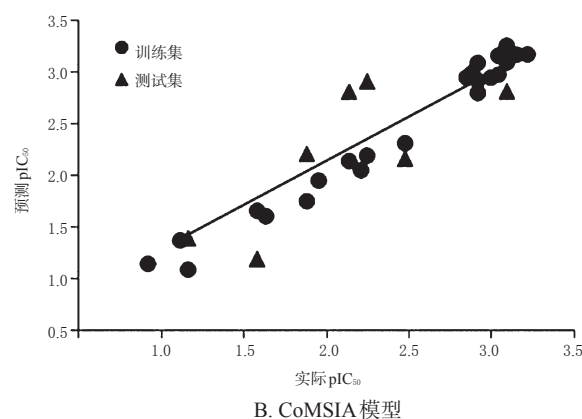
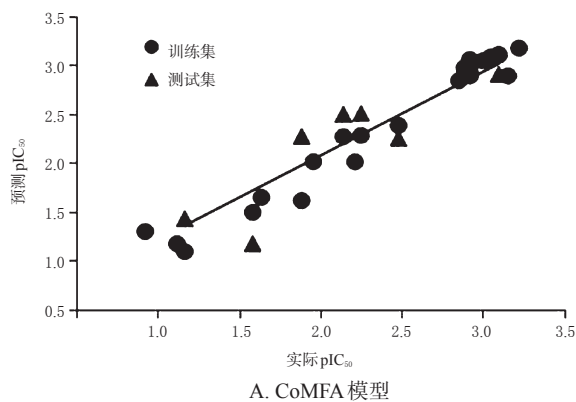


图4 实际 pIC_{50} 与预测 pIC_{50} 的线性回归曲线

Fig 4 Linear regression curve between measured pIC_{50} and predicted pIC_{50}

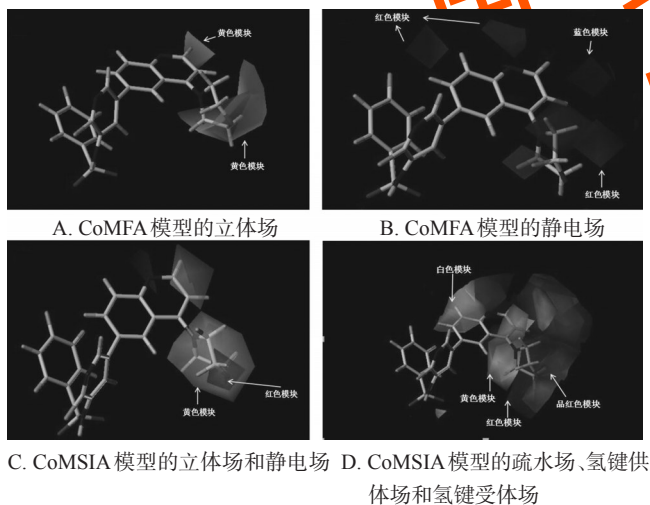


图5 模型分子的三维等势图(CoMFA法和CoMSIA法)
Fig 5 Three dimensional contour maps of model molecular(CoMFA and CoMSIA method)

场,其变化趋势与CoMFA模型基本一致。图5D为CoMSIA模型疏水场、氢键供体场和氢键受体场的三维等势图,其中白色模块和黄色模块代表疏水场:白色模块越大,表明增加疏水场越有利于增强分子活性;黄色模块越大,表明减弱疏水场越有利于增强分子活性,提示在 R_1 取代基附近引入含氮杂环等亲水作用强的基团有助于增强分子活性。红色模块和品红色模块分别代

表氢键供体场和氢键受体场:红色模块越大,表明增加氢键供体场越有利于增强分子活性;品红色模块越大,表明在该模块附近引入氢键受体场作用强的基团越有利于增强分子活性,提示在吡啶环附近引入氢原子等较小位阻的基团有助于增强分子活性。

3.4 分子对接结果

将10号分子对接到受体靶标蛋白上,从20个输出对象中挑选“C-score”和“Total score”最高(分别为5.000和8.813)的结合构象来进行吡啶杂环类抑制剂分子与受体靶标蛋白作用机制的研究,10号分子与PI3K氨基酸残基的分子对接模式见图6、与受体靶标蛋白的氢键作用见图7。由图6、图7可见,10号分子恰好位于PI3K三维晶体结构的对接口袋中,在抑制剂分子与活性中心相互作用的 3 \AA ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$)范围内,10号分子与活性中心的关键氨基酸残基ALA805、VAL882和THR887分别形成了3个氢键,其长度分别为1.84、1.99、1.99 \AA 。

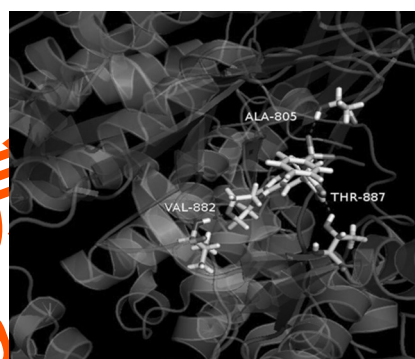


图6 10号分子与PI3K氨基酸残基的分子对接模式
Fig 6 Docking interaction pattern of PI3K amino acid residues with compound 10

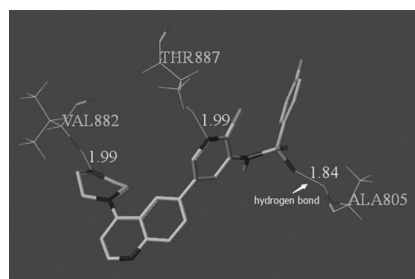


图7 10号分子与受体靶标蛋白的氢键作用

Fig 7 Hydrogen bond interaction between compound 10 and receptor target protein

3.5 新结构分子设计及活性预测结果

根据3D-QSAR模型提供的指导信息,共重新设计出6个新的PI3K抑制剂分子,详见表3。运用CoMFA和CoMSIA模型对新分子进行活性预测,同时进行分子对接分析。其中, n_1 、 n_2 号分子的预测活性较高,其预测 pIC_{50} 分别为3.211、3.247(CoMFA法)和3.238、3.222(CoMSIA法),Total score分别为8.997、8.861。

表3 新PI3K抑制剂分子的结构及预测pIC₅₀

Tab 3 Structures and predicted pIC₅₀ of new PI3K inhibitor molecules

序号	支链结构		预测pIC ₅₀		Total score
	R ₁	R ₂	CoMFA法	CoMSIA法	
n1		-NHCOCH ₃	3.211	3.238	8.997
n2		-CF ₃	3.247	3.222	8.861
n3		-Cl	3.015	2.995	8.367
n4		-CF ₃	3.127	3.102	8.692
n5		-NHCOCH ₃	3.179	3.216	8.712
n6		-CCl ₃	3.062	3.123	8.687

4 讨论

4.1 3D-QSAR模型分析

根据统计学分析,当 $q^2 > 0.5$ 且 $r^2 > 0.6$ 时,所建立的模型比较理想,拥有良好的拟合能力^[16]。本研究结果提示,新建的CoMFA模型($q^2 = 0.617$, $r^2 = 0.969$)和CoMSIA模型($q^2 = 0.601$, $r^2 = 0.974$)具有很好的稳定性和可信度,可以用于后续PI3K抑制剂的分子设计与活性预测。

CoMFA模型立体场的贡献值为56.2%,静电场的贡献值为43.8%,模型的立体场贡献值大于静电场,说明化合物的空间结构和电荷分布对活性均有影响,立体场的作用对分子活性的贡献更加明显。CoMSIA模型立体场和静电场的贡献度与CoMFA模型结果基本一致,同时疏水场的贡献值为21.1%,说明疏水场对分子活性也具有一定影响。

4.2 3D-QSAR模型的三维等势图分析

结合表1和图5A分析可知,R₁取代基附近有一个大的黄色模块,提示在其附近引入基团的空间位阻越小,分子活性越强。如:10、11号分子的活性(pIC₅₀分别为3.222、3.046)优于2、3、6、7号分子(pIC₅₀为0.924~1.585)。其原因可能是10、11号分子的R₁取代基处分别为吗啉环、哌啶环,其空间构象明显小于2、3、6、7号分子。

结合表1和图5B分析可知,R₁取代基附近有一个大

的蓝色模块,提示在其附近引入正电性强的基团将有利于增强分子活性。如:27号分子的活性(pIC₅₀为2.214)强于与之结构相似的30号分子(pIC₅₀为1.638),其原因为前者在R₁取代基处引入了更多的正电性更强的氮原子。R₂取代基附近有一个大的红色模块,提示在其附近引入负电性强的基团将有利于增强分子活性。如:与3、7、27、30号分子(pIC₅₀为1.119~2.214)比较,与之结构相似的1、22、25、28号分子的活性(pIC₅₀为2.481~2.920)有所增强,其原因为后者在R₂取代基处引入了负电性更强的乙酰氨基(-NHCOCH₃)取代了氢原子。

由图5C可知,CoMSIA模型立体场、静电场的作用和贡献与CoMFA模型大致一致,相互印证了分子立体场和静电场对活性的影响。

结合表2和图5D分析可知,CoMSIA模型疏水场的贡献值为21.1%,说明除了立体场和静电场以外,还应考虑疏水场对分子活性的影响。此外,R₁取代基附近有一个大的黄色模块,表明在其附近引入亲水基团有利于分子活性的增加。如:10、11、12号分子活性(pIC₅₀为3.046~3.222)强于24、26号分子(pIC₅₀分别为1.886、1.958),其原因为前者R₁取代基中含氮杂环的亲水性强于后者的芳香环。

4.3 分子对接结果分析

本研究结果显示,10号分子恰好位于PI3K三维晶体结构的活性对接口袋中,且分别与氨基酸残基ALA805、VAL882、THR887形成氢键,提示配体与受体间具有较强的氢键作用。其中,分子骨架结构中磺酰基的O原子与氨基酸ALA805形成一个较短的氢键,长度为1.84 Å,结合图5B中的红色模块分析可知,此处形成短氢键将有利于增加小分子配体与受体靶标蛋白酶结合的稳定性,有助于增强PI3K抑制剂分子的生物学活性;此外,10号分子与VAL882、THR887形成的氢键长度均为1.99 Å,较长的氢键增加了分子的柔性,将更有利于PI3K抑制剂分子与蛋白配体的半柔性对接^[20]。

4.4 新PI3K抑制剂分子的结构与活性分析

由表3的分子结构可知,n1号分子的R₁取代基处引入了亲水性更强的磺酸基,在未增加立体场的基础上,减弱了疏水场,从而增加了分子活性;n2号分子的R₁取代基处引入了羟基,R₂取代基处引入了负电性更强的三氟甲基,不但减弱了疏水场,还增强了静电场。结合其分子活性预测pIC₅₀进一步说明,新设计的PI3K抑制剂分子具有较强的分子活性,与靶标蛋白相互作用显示出良好的对接构象(“Total score”较高),能够为新PI3K抑制剂的分子设计、结构改造及候选化合物的合成提供参考。

5 结语

为寻求新型、高效的抗肾癌吡啶杂环类PI3K抑制

剂,本研究运用经典的 CoMFA 和 CoMSIA 法构建了 3D-QSAR 模型,并通过内部、外部预测及模型拟合,计算各统计学参数,确定模型具有较好的拟合和预测能力。从模型的三维等势图分析可知,分子立体场的贡献值大于静电场,同时疏水场对分子活性的影响也不容忽视,在 R₁ 取代基附近引入空间位阻较小、正电性及亲水性较强的基团均可有助于增强 PI3K 抑制剂分子活性。此外,本研究还提示吡啶杂环类 PI3K 抑制剂与受体靶标蛋白的作用模式主要是氢键作用。综上,通过 3D-QSAR 模型的构建、验证与分析,结合分子对接的作用机制解析,可为后续新的抗肾癌药物的研发提供新思路与新方向。

参考文献

- [1] 牛国梁,张树友. PI3K/Akt 信号传导通路与肿瘤[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(20):3994-3996.
- [2] KUWANO M, SONODA K, MURAKAMI Y, et al. Overcoming drug resistance to receptor tyrosine kinase inhibitors: learning from lung cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.002.
- [3] RAN T, LU T, YUAN H, et al. A selectivity study on mTOR/PI3K α inhibitors by homology modeling and 3D-QSAR[J]. *J Mol Model*, 2012, 18(1): 171-186.
- [4] KALANNY NY, SABATINI DM. Tumors with PI3K activation are resistant to dietary restriction[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 725-731.
- [5] FRUMAN DA, CHIU H, HOPKINS BD, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [6] ALBEROBELLO AT, WANG Y, BEERKENS FJ, et al. PI3K as a potential therapeutic target in thymic epithelial tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(8): 1345-1356.
- [7] 张丹丹,李庆林. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与肿瘤[J]. 安徽医药, 2012, 16(3):281-282.
- [8] GUO H, GERMAN P, BAI S, et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343-353.
- [9] LIU X, COHEN JI. The role of PI3K/AKT in human herpesvirus infection: from the bench to the bedside[J]. *Virol-ogy*, 2015. DOI: 10.1016/j.virvol.2015.02.040.
- [10] WEN JY, MAO S, YUAN QW, et al. 3D-QSAR and docking studies of 3-pyridine heterocyclic deviatives as potent PI3K/mTOR inhibitors[J]. *J Mol Struct*, 2013. DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.09.049.
- [11] LUO X, SHU M, WANG Y, et al. 3D-QSAR studies of dihydropyrazole and dihydropyrrole derivatives as inhibitors of human mitotic kinesin Eg5 based on molecular docking[J]. *Molecules*, 2012, 17(2): 2015-2029.
- [12] 王君瑜,刘雪丽,王海桃,等. 抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 生长的查尔酮类化合物的三维定量构效关系研究[J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4787-4790.
- [13] AKAMATSU M. Current state and perspectives of 3D-QSAR[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(12):1381-1394.
- [14] TAKAKEUCHI CS, KIM BG, BLAZEY CM, et al. Discovery of a novel class of highly potent, selective, ATP-competitive and orally bioavailable inhibitors of the mammalian target of rapamycin[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2218-2234.
- [15] NISHIMURA N, SIEGMUND A, LIU LB, et al. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Mammalian target of rapamycin (mTOR) dual inhibitors: discovery and structure-activity relationships of a series of quinoline and quinoxaline derivatives[J]. *J Med Chem*, 2011, 54 (14) : 4735-4751.
- [16] PRATIM RP, PAUL S, MITRA I, et al. On two novel parameters for validation of predictive QSAR models[J]. *Molecules*, 2009, 14(5): 1660-1701.
- [17] ALMERICO AM, TETONE M, LAURIA A. Receptor-guided 3D-QSAR approach for the discovery of C-kit tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Mol Model*, 2012, 18 (7) : 2885-2895.
- [18] CAO SD. QSAR, molecular docking studies of thiophene and imidazopyridine derivatives as polo-like kinase 1 inhibitors[J]. *J Mol Struct*, 2012. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.03.033.
- [19] 邸珂,喻欢欢,邹远军,等. 木脂素类化合物中组蛋白去乙酰化酶抑制剂的虚拟筛选[J]. 中国药房, 2016, 27 (4): 494-497.
- [20] CHAUBE U, CHHATBAR D, BHATT H. 3D-QSAR, molecular dynamics simulations and molecular docking studies of benzoxazepine moiety as mTOR inhibitor for the treatment of lung cancer[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3):864-874.

(收稿日期:2017-11-26 修回日期:2018-04-12)

(编辑:张元媛)