

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01032

# 茛苳并异喹啉酮类化合物对前列腺癌细胞 DU-145 增殖抑制活性的三维定量构效关系

## Antiproliferative effect of indenoisoquinolines against prostate carcinoma cell DU-145: a 3D-QSAR study

付小旦<sup>1,2</sup>, 章玲<sup>2</sup>, 亓云鹏<sup>2</sup>, 张力学<sup>1\*</sup>, 宋云龙<sup>2\*</sup>

1. 温州大学化学与材料工程学院有机化学教研室, 温州 325000
2. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 建立比较分子力场分析法(CoMFA)和比较分子相似性指数分析法(CoMSIA)模型,研究茛苳并异喹啉酮类化合物对前列腺癌细胞 DU-145 增殖抑制活性的三维定量构效关系。**方法** 选取 63 个文献报道的茛苳并异喹啉酮类化合物,采用 CoMFA 和 CoMSIA 方法进行研究。在 CoMFA 研究中,系统考察了分子取向与网格平移对  $q^2$  值的影响,并基于得到的最优  $q^2$  值结果,考察了网格点步长对统计结果的影响;在 CoMSIA 研究中,系统考察了各种分子场组合、网格点步长和衰减因子对模型统计结果的影响。**结果** 衰减因子为 0.35,网格点步长为 0.15 nm 时,仅用疏水场就可以得到最佳模型,所建立 CoMFA 和 CoMSIA 模型的交叉验证系数  $q^2$  值分别为 0.630 和 0.635,都具有较强的预测能力。**结论** CoMFA 和 CoMSIA 模型的三维等值线图直观地解释了该类化合物的构效关系,阐明了化合物结构中各位置取代基对前列腺癌细胞 DU-145 增殖抑制活性的影响,为进一步结构优化以提高抗前列腺癌活性提供了重要的理论依据。

**[关键词]** 茛苳并异喹啉酮类;前列腺肿瘤;定量构效关系

**[中图分类号]** R 979.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2010)09-1032-06

前列腺癌是西方国家男性最常见的恶性肿瘤之一。在我国,随着男性人群平均寿命的延长、动物类食品消耗量增加和生活水平的提高,前列腺癌发病率明显上升<sup>[1-2]</sup>。近年,人们发现以 DNA 拓扑异构酶 I (Topo I) 为靶点设计的酶抑制剂对前列腺癌细胞增殖有较强的抑制作用,Topo I 抑制剂类药物 9-硝基喜树碱(9-nitro-camptothecin)即鲁比替康(rubitecan)可以诱导前列腺癌细胞 DU-145 程序性死亡<sup>[3]</sup>。然而,目前临床使用的喜树碱类 Topo I 抑制剂存在体内代谢不稳定、易耐药及毒副作用大等缺陷<sup>[4-5]</sup>,因此,开发新型非喜树碱类 Topo I 抑制剂成为该领域的研究热点。

在已报道的非喜树碱类 Topo I 抑制剂(图 1)中,茛苳并异喹啉酮类化合物与喜树碱类化合物相比,具有以下独特的优点:(1) 该类结构化学上非常稳定;(2) 先导物 NSC 314622 能引起 Topo I 介导的 DNA 断裂,但是断裂位点不同于喜树碱;(3) 该类化合物与 Topo I-DNA 复合物形成的三元复合物更稳定;(4) 该类化合物有助于克服喜树碱类药物的易耐药、水溶性差等缺点。目前,NSC 725776 和 NSC 724998 显示了突出的体外、体内抗肿瘤活性和 Topo I 抑制活性,已进入美国国家癌症研究所的临床试验研究,有望开发成为新一代抗癌药物。

为深入阐明茛苳并异喹啉酮类化合物与 Topo I 的作用机

制,指导进一步的结构优化以提高其抗前列腺癌活性,本研究基于已报道的茛苳并异喹啉酮类化合物 MJ- II-38 与 Topo I-DNA 共价复合物形成的三元复合物的晶体结构(PDB ID: 1SC7)<sup>[6]</sup>中的构象,构建 63 个该类化合物分子的三维结构,采用比较分子力场分析法(CoMFA)<sup>[7]</sup>和比较分子相似性指数分析法(CoMSIA)<sup>[8]</sup>系统研究这 63 个茛苳并异喹啉酮类 Topo I 抑制剂对前列腺癌细胞 DU-145 增殖抑制活性的三维定量构效关系(3D-QSAR),为该类化合物的进一步优化设计提供重要信息。

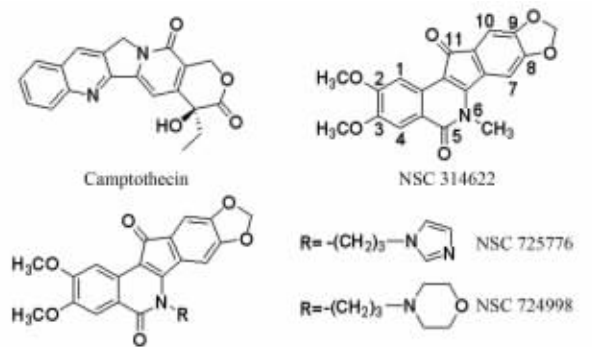


图 1 Topo I 抑制剂的结构

**[收稿日期]** 2010-03-24 **[接受日期]** 2010-05-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30500635),上海市浦江人才计划(09PJ1400200). Supported by the National Natural Science Foundation of China (30500635) and Shanghai Pujiang Talent Program (09PJ1400200).

**[作者简介]** 付小旦,硕士生. E-mail: fuxiaodan101@163.com

\* 通讯作者(Corresponding authors). Tel:0577-88368629, E-mail: zhanglixuelz@yahoo.com.cn; Tel: 021-81871232, E-mail: ylsong@smmu.edu.cn

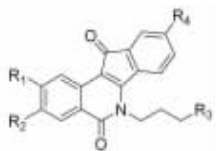
## 1 材料和方法

用于 3D-QSAR 研究的结构和生物数据取自文献[9]。将 63 个化合物随机分成训练组(55 个化合物)和检验组(8 个化合物), 见表 1。活性数据采用化合物对前列腺癌细胞 DU-145 的体外 50% 生长抑制所需的药物浓度(GI<sub>50</sub>, 单位为 μmol/L) 的负对数。所有化合物的活性数据测定方法和条件相同, 对照品一致。值得指出的是, 原始文献中具有抑制 DU-145 增殖

活性数据的 64 个化合物中, 化合物 95 的 R<sub>4</sub> 基团为氨基, 在本研究的所有 QSAR 建模过程中预测活性值与实验值均相差较大, 推测该化合物的活性很可能与芳胺在体内代谢活化有关, 因此本文提到的所有 QSAR 研究中不包含该化合物。本研究中所有化合物代号与原始文献一致。所有分子构建、构象分析、CoMFA 和 CoMSIA 计算均在 Origin 300 服务器上, 采用 Tripos 公司的 SYBYL8.0 软件包(Tripos Associates Inc.) 完成。计算中所选的各项参数除非特别指明均采用缺省值。

表 1 训练组和检验组化合物抗肿瘤活性的实验值和计算值

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	实验值	CoMFA		CoMSIA	
						预测值	误差	预测值	误差
3 <sup>a</sup>	H	NO <sub>2</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	1.444	0.763	0.681	0.361	1.083
4	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3.000	0.555	2.445	-0.089	3.089
35	H	NO <sub>2</sub>	Br	OE <sub>t</sub>	-0.630	-0.116	-0.514	0.194	-0.824
36	H	NO <sub>2</sub>	Br	Et	-1.700	-1.409	-0.291	-1.719	0.019
37	H	NO <sub>2</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	-1.700	-1.197	-0.503	-1.236	-0.464
38	H	NO <sub>2</sub>	Br	SCH <sub>3</sub>	-0.590	0.357	-0.947	0.123	-0.713
39	H	NO <sub>2</sub>	Br	Ph	-1.700	-1.913	0.213	-1.696	-0.004
40	H	NO <sub>2</sub>	Cl	H	-1.610	-0.655	-0.955	-0.728	-0.882
41 <sup>a</sup>	H	NO <sub>2</sub>	Br	F	-0.530	-0.350	-0.180	-0.750	0.220
42	H	NO <sub>2</sub>	Br	Cl	-0.600	-0.396	-0.204	-0.593	-0.007
43	H	NO <sub>2</sub>	Cl	Br	-0.700	-0.380	-0.320	-0.162	-0.538
45	H	NO <sub>2</sub>	Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.571	-1.391	-0.180	-1.242	-0.329
46	H	NO <sub>2</sub>	Cl	CN	-0.439	-0.154	-0.285	-0.758	0.319
47	H	NO <sub>2</sub>	Br	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-2.000	-2.202	0.202	-1.910	-0.090
48	H	NO <sub>2</sub>	Br	OToS	1.770	-1.406	3.176	-1.780	3.550
49	H	NO <sub>2</sub>	Br	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.800	-0.869	0.069	-1.029	0.229
50	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	OE <sub>t</sub>	-0.590	-0.466	-0.124	-0.327	-0.263
51	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Et	1.700	-1.764	3.464	-1.975	3.675
52	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.000	-1.485	3.485	-1.533	3.533
53	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	-0.061	0.157	-0.218	0.041	-0.102
54	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Ph	-2.000	-2.303	0.303	-1.948	-0.052
55	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	H	-2.000	-0.823	-1.177	-1.105	-0.895
56	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	F	0.360	-0.390	0.750	-0.285	0.645
58	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Br	-1.170	-0.488	-0.682	-0.123	-1.047
59	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	I	-0.250	-0.984	0.734	-0.634	0.384
60	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.850	-1.586	-0.264	-1.027	-0.823
61 <sup>a</sup>	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	CN	-0.850	-0.443	-0.407	-1.236	0.386
62	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	OE <sub>t</sub>	1.959	1.960	-0.001	2.249	-0.290
63	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Et	0.110	0.616	-0.506	0.494	-0.384
64	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	0.939	0.853	0.086	0.982	-0.043
65	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>	2.000	2.371	-0.371	2.295	-0.295
66 <sup>a</sup>	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Ph	0.699	0.075	0.624	0.563	0.136
67	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	1.854	1.390	0.464	1.423	0.431
68	H	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	F	2.000	1.654	0.346	1.677	0.323
69	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Cl	2.000	1.635	0.365	1.727	0.273
70 <sup>a</sup>	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	Br	2.000	1.668	0.332	1.943	0.057
71	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	I	2.000	1.381	0.619	2.038	-0.038



(续表)

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	实验值	CoMFA		CoMSIA	
						预测值	误差	预测值	误差
72	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2.000	0.864	1.136	0.768	1.232
73	H	NO <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	CN	1.237	1.954	-0.717	1.303	-0.066
86	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	NHAc	-0.670	-1.281	0.611	-1.424	0.754
87	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	-0.610	-0.191	-0.419	-0.711	0.101
89	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	-2.000	-1.543	-0.457	-1.696	-0.304
90	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	F	-0.640	-1.264	0.624	-1.586	0.946
91	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	COCH <sub>3</sub>	-2.000	-2.379	0.379	-2.308	0.308
92 <sup>a</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	CN	-1.029	-1.272	0.243	-1.690	0.661
94	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	NHAc	-1.700	-1.709	0.009	-1.063	-0.637
96	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-2.000	-2.083	0.083	-1.687	-0.313
97	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-1.420	-0.368	-1.052	-0.661	-0.759
98	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	Et	-2.000	-2.412	0.412	-2.416	0.416
99	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	H	-1.450	-1.742	0.292	-1.684	0.234
100	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	F	-0.620	-1.311	0.691	-1.269	0.649
101 <sup>a</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-2.000	-2.365	0.365	-2.169	0.169
102	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	CN	-1.530	-1.363	-0.167	-1.699	0.169
103	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	-1.540	-1.908	0.368	-1.796	0.256
104	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	-0.380	-0.141	-0.239	0.226	-0.606
105 <sup>a</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.380	-0.406	0.026	-0.004	-0.376
106	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	2.000	1.237	0.763	1.033	0.967
107	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Et	-0.210	-0.864	0.654	-0.708	0.498
108	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	-0.420	-0.113	-0.307	0.110	-0.530
109	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	F	0.240	0.166	0.074	0.355	-0.115
110	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1.250	-0.625	-0.625	-0.593	-0.657
111	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	CN	-1.090	0.405	-1.495	0.067	-1.157
112	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	-0.320	-0.094	-0.226	-0.116	-0.204

<sup>a</sup>: 检验组化合物。CoMFA: 比较分子力场分析法; CoMSIA: 比较分子相似性指数分析法; pGI<sub>50</sub>: 体外 50% 生长抑制所需药物浓度 (GI<sub>50</sub>) 的负对数

1.1 分子三维结构构建 药效构象的确定是 3D-QSAR 研究中至关重要的一个环节。本文中研究的化合物母体为刚性骨架,但侧链取代基特别是 R<sub>3</sub> 存在较大的柔性。因此,以已报道的茚并异喹啉酮类化合物 MJ-II-38 与 Topo I-DNA 共价复合物的三元复合物的晶体结构 (PDB ID:1SC7)<sup>[6]</sup> 中的构象为模板,构建所有分子的三维结构。采用分子力学方法进行分子优化: SYBYL/MINIMIZE, MMFF94s 力场, MMFF94 电荷, Powell 能量最小化方法, 能量收敛标准为 0.004 2 kJ/(mol · nm)。随后将所得构象采用 MOPAC 程序里的半经验量化方法 AM1 进行结构全优化,最终优化所得的分子荷载 MOPAC 电荷。当取代基存在多个空间取向时,参考最高活性化合物的取代基取向,尽量选取半经验量化方法所得分子能量最小的构象。基于最高活性化合物 69 的刚性茚并异喹啉酮骨架的重原子为叠合点进行分子叠合,叠合后的效果图见图 2。

1.2 CoMFA 模型的建立 所有化合物中各原子的静电荷类型为半经验量化方法 AM1 计算得到的 MOPAC 电荷。采用 sp<sup>3</sup> 杂化的正碳离子对叠合分子外周网格点上的静电场能和立体场能的大小及分布进行探测,静电场能和立体场能的阈值均设为 125.604 kJ/mol。最小偏二乘法 (PLS) 分析时首先采用 Leave-one-out (LOO) 方法进行交叉验证,最小过滤值设为 8.374 kJ/mol。接着采用已获得的最佳组分数 (ONC)

通过非交叉验证进行回归计算,建立相应的 CoMFA 模型。在 CoMFA 模型建立过程中,采用来鲁华等开发的 AOS-APS 程序<sup>[10-11]</sup> 系统考察了分子取向与网格平移对 q<sup>2</sup> 值的影响。基于得到的最优 q<sup>2</sup> 值结果,考察了网格点步长 (0.10、0.15、0.20、0.25、0.30 nm) 对统计结果的影响。最后用所建的 CoMFA 模型对检验组的 8 个化合物进行活性预测,以评价模型的实际预测能力。



图 2 化合物药效构象叠合图

1.3 CoMSIA 模型的建立 选取静电场、立体场、疏水场、氢键受体场和氢键供体场考察化合物与受体的相互作用,通过考察不同场的所有 31 种组合,来寻找具有最好交叉验证系

数的分子场组合。基于所得的最佳组合场计算的 CoMSIA 结果,进一步研究了网格步长(0.10、0.15、0.20、0.25、0.30 nm)和衰减因子(0.20、0.25、0.30、0.35、0.40)对 CoMSIA 结果的影响。采用 LOO 方法进行交叉验证,得到最佳组分数和交叉验证系数,然后进行非交叉验证,得到 CoMSIA 模型。

## 2 结果和讨论

2.1 CoMFA 模型 结果发现,基于网格平移的 APS 方法得到的最优结果( $q^2 = 0.630$ )略好于基于分子取向旋转的 AOS 方法结果。一般认为  $q^2 > 0.5$ ,则表明由其相应变量建立的模型具有较好的预测能力,所以最终选取 APS 方法得到

的最优结果。由最佳组分数建立的 CoMFA 模型的传统相关系数  $r^2 = 0.779$ ,  $F = 34.502$ , 标准偏差(SD) = 0.693, 立体场和静电场的贡献分别为 0.644 和 0.356。

在 CoMFA 研究中,网格点步长的变化会对模型的建立产生影响。基于 APS 得到的最优结果,选取了 5 个步长进行 CoMFA 计算,PLS 分析结果见表 2。从计算结果看,不同网格步长对 CoMFA 模型的影响较大,其中网格步长为 0.20 nm 时得到的结果最为理想,这恰与前面 APS 方法所采用的默认步长一致。这很可能是因为,当网格步长较小时(如 0.10 nm)给 PLS 计算带来噪音;而当网格步长过大时(0.25 nm)有可能会造成某些区域重要分子场信息的丢失。

表 2 网格步长变化对 CoMFA 模型结果的影响

网格步长 $l/\text{nm}$	交叉验证系数 ( $q^2$ )	传统相关系数 ( $r^2$ )	标准偏差	$F$	最佳组分数 ( $n$ )	立体场贡献	静电场贡献
0.10	0.555	0.687	0.816	27.433	4	0.423	0.577
0.15	0.603	0.729	0.751	45.738	3	0.600	0.400
0.20	0.630	0.779	0.693	34.502	5	0.644	0.356
0.25	0.537	0.671	0.828	34.619	3	0.591	0.409
0.30	0.526	0.635	0.872	29.573	3	0.544	0.446

2.2 CoMSIA 模型 与 CoMFA 相比,CoMSIA 方法在传统的立体场(s)和静电场(e)的基础上,还增加了疏水场(h)、氢键给体场(d)和氢键受体场(a)。通过这些场的有效组合,所得结果能更加直观地解释化合物的构效关系<sup>[12]</sup>。对不同类型的数据集而言,分子场的组合也不同。本研究对 5 种分子场的共计 31 种组合方式均进行了 CoMSIA 模型的构建。

首先采用的网格点步长和衰减因子分别为默认的 0.20 nm 和 0.30 nm,结果发现单用疏水场(h)效果最好,其次是立体场和疏水场的组合(sh),随后是单用立体场(s)。因此,在随后的 CoMSIA 计算中,采用单一的疏水场进行。

表 3 显示了不同网格步长所得 CoMSIA 模型的统计结果。当步长为 0.15 nm 时所得的结果最为理想,而不像 CoMFA 计算结果是在默认值 0.20 nm 时最为理想。对于

CoMSIA 模型,网格点步长的变化对模型的影响不如 CoMFA 模型显著。因为 CoMFA 的立体场计算采用的 Lennard-Jones 势能函数对网格点比较敏感,处于网格点附近的原子会引起较大的能量跳跃,而 CoMSIA 中分子场的计算采用了与距离相关的高斯函数形式,避免了分子表面附近网格点上能量的显著变化,并且无需定义阈值。

在 CoMSIA 计算中,采用高斯函数计算分子的相似性指数,变量  $\alpha$  称为衰减因子,其取值对计算结果有一定的影响,最佳值一般在 0.20~0.40 之间<sup>[13]</sup>。表 4 显示了不同衰减因子所得的 CoMSIA 模型的统计结果(网格点步长为 0.15 nm)。衰减因子  $\alpha$  在 0.20~0.40 间均得到了理想的计算结果, $q^2$  值均在 0.5 以上,当衰减因子  $\alpha$  为 0.35 时,其  $q^2$  值为 0.635,选取此时得到的 CoMSIA 模型为最终结果。

表 3 网格步长变化对 CoMSIA 模型结果的影响

网格步长 $l/\text{nm}$	交叉验证系数 ( $q^2$ )	传统相关系数 ( $r^2$ )	标准偏差	$F$	最佳组分数 ( $n$ )
0.10	-0.057	0.019	1.403	1.020	1
0.15	0.632	0.752	0.741	24.247	6
0.20	0.620	0.749	0.745	23.923	6
0.25	0.497	0.672	0.853	16.374	6
0.30	0.472	0.601	0.930	14.758	5

采用以上得到的最优网格步长(0.15 nm)和最优衰减因子(0.35)是否会对 31 种不同的分子场组合导致的最终结果排序有影响,对这一问题,基于以上最优步长和衰减因子又重新进行了 31 种不同场组合的 CoMSIA 计算(图 3),结果与采用默认步长和默认衰减因子得到的结论一致,也是单一疏水场的效果最好。

2.3 CoMFA 和 CoMSIA 模型的比较 与 CoMFA 相比,

CoMSIA 作为一种相对较新的 3D-QSAR 方法,它采用距离相关的高斯函数计算分子相似性指数。此外,CoMSIA 的结果受化合物匹配规则影响相对较小,能更加直观地解释化合物的构效关系。结合 CoMFA 和 CoMSIA 进行 3D-QSAR 研究有助于得到更为可靠的预测模型,以便从多个场的角度来综合分析化合物的构效关系。图 4 为训练组和检验组化合物对前列腺癌细胞 DU-145 的体外增殖抑制活性的实验值和

预测值相关图,CoMFA 预测模型中,所得的训练组实验值和预测值的相关系数分别为 0.731 0,  $P=0.000$  0, 检验组实验值和预测值的相关系数为 0.961 7,  $P=0.000$  1; 而 CoMSIA 预测模型中,所得的训练组实验值和预测值的相关系数分别为 0.692 5,  $P=0.000$  0, 检验组实验值和预测值的相关系数为 0.948 3,  $P=0.000$  3。本研究中,CoMFA 模型和 CoMSIA 模型的最佳  $q^2$  值分别为 0.630、0.635, 后者单用疏水场的结果稍优于前者采用静电场和立体场的组合的结果,也显示 CoMSIA 方法较 CoMFA 有一定的优越性。总体而言,所建立的 CoMFA 模型和 CoMSIA 模型均具有较强的预测能力,所有的预测相关均显著( $P<0.01$ ), 检验组中高活性和低

活性的化合物都得到了较好的预测。

表 4 衰减因子变化对 CoMSIA 模型结果的影响

衰减因子	交叉验证系数 ( $q^2$ )	传统相关系数 ( $r^2$ )	标准偏差	F	最佳组分数 (n)
0.20	0.572	0.714	0.795	20.014	6
0.25	0.613	0.737	0.764	22.377	6
0.30	0.632	0.752	0.741	24.247	6
0.35	0.635	0.760	0.730	25.283	6
0.40	0.633	0.763	0.724	25.823	6

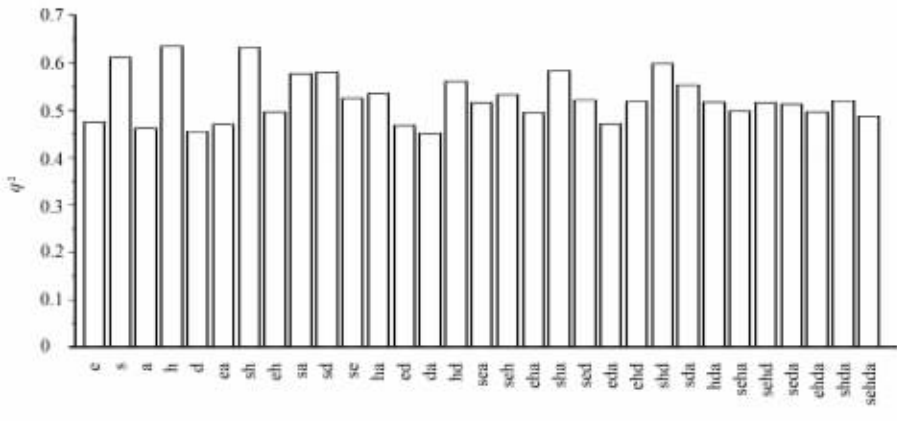


图 3 31 种 CoMSIA 分子场组合所得的  $q^2$  值分布图

s: 立体场; e: 静电场; h: 疏水场; d: 氢键给体场; a: 氢键受体场

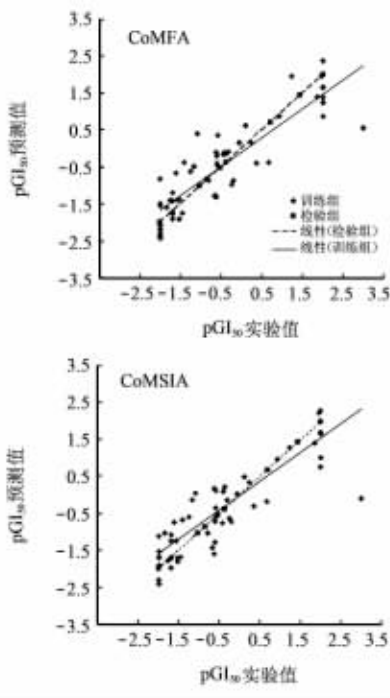


图 4 训练组和检验组化合物抗肿瘤活性 ( $pGI_{50}$ ) 实验值和计算值相关图

$pGI_{50}$ : 体外 50% 生长抑制所需药物浓度 ( $GI_{50}$ ) 的负对数

CoMFA 模型的立体场(以活性较优的化合物 69 为参考分子)和静电场(化合物 69 为参考分子)的三维等值线图。立体场图中绿色区表示该区域宜引入立体性大基团以提高化合物的生物活性,黄色区域表示该区域不宜引入立体基团,否则将降低化合物的生物活性;静电场图中蓝色区域表示增加正电荷有利于提高化合物的生物活性,红色区域表示增加负电荷有利于提高化合物的生物活性。从图 5A 可以看出,茚并异喹啉酮类化合物的分子平面的 9 位原子的上方和下方存在一个大的立体取代有利区域,但同时也有一个小的黄色区域,因此,从立体上讲,该位置的取代基团允许有一定的体积,但是不能深入到黄色区域。从化合物 62、65 都具有很好的前列腺癌细胞 DU-145 增殖抑制活性可以看出,当 9 位为苯环取代时,苯环一部分插入到黄色区域,因此总体上苯环取代导致活性显著下降。从图 5B 可以看出,茚并异喹啉酮类化合物的 9 位附近存在一个大的负电性区域,在此区引入负电子基团有利于提高化合物的生物活性。如高活性化合物 106 的 9 位为甲氧基取代,同时由于该位置又有一定的立体许可空间,这都导致该化合物的抗前列腺癌活性较好。而当该位置为吸电性基团取代时,活性显著下降,这从茚并异喹啉酮类化合物 MJ- II -38 与 Topo I -DNA 共价复合物的三元复合物的晶体结构可以看出,茚并异喹啉酮骨架插入到 DNA 碱基对中间,供电性基团有利于增加芳香体系的电子云密度,进而增加与 DNA 的相互作用,本文的 CoMFA 研究结果与晶体结构考察结论一致。Morrell 等<sup>[9]</sup>指出,在 3-硝基取代和 2,3-二甲氧基

取代的茛苄异喹啉酮类化合物系列里,6位为氨基侧链取代时均显著提高化合物活性,CoMFA研究发现在该位置存在一个强的正电性取代有利区域,这也与构效关系结论很好地吻合。构效关系还表明,茛苄异喹啉酮骨架上的3位硝基取代较2,3-二甲氨基取代更有利于提高化合物的活性,CoMFA研究发现在化合物3位存在一个特征性的蓝色区域,因此引入吸电性基团有利于增加化合物的活性。

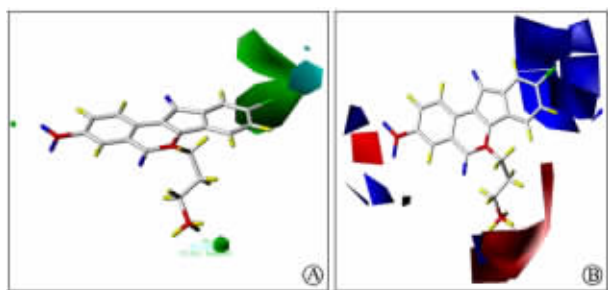


图5 CoMFA立体场等值线图(A)和静电场等值线图(B)

图中绿色为大体积基团有利区;黄色为大体积基团不利区;红色为负电荷有利区;蓝色为正电荷有利区

在CoMSIA研究中,只采用立体场和静电场时得到的 $q^2$ 值为0.525,立体场和静电场的三维等值线图与CoMFA最佳模型基本一致。研究发现仅用疏水场建立的模型的统计结果最好。这很可能是因为疏水场与静电和立体效应都有关系,因此在本研究中,单用疏水场也可以较好地反映该类化合物与靶点的分子相互作用。图6仅显示了疏水场(化合物69为参考分子)的三维等值线图,疏水场图中黄色区域表明疏水性增加不利于提高化合物的活性;而灰色区域则说明在相应位置增加疏水性有利于提高化合物的活性。显然,在茛苄异喹啉酮骨架的9位上方存在一个大的疏水性区域,因此在该位置引入甲氧基、卤素等基团都有利于提高化合物的活性,这可以从62、65、68、69、70、106等化合物活性较好看出。但是值得注意的是,在9位下方的疏水性区域旁,存在一个较大的疏水性取代不利区域。我们检验集中的化合物105的活性较差,考察发现其中9位的二甲氨基的一个甲基伸入到下方的黄色不利区域。而CoMSIA模型可以很好地预测该化合物的活性,也从侧面表明本研究建立的QSAR模型具有较强的预测能力。

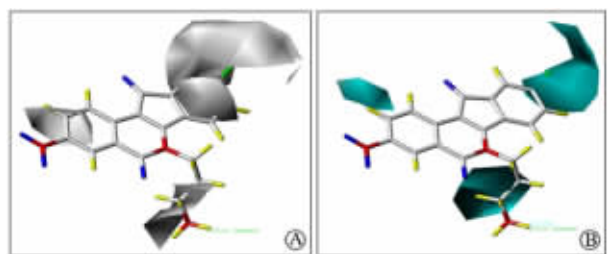


图6 CoMSIA疏水场等值线图

A: 有利区(灰色区); B: 不利区(黄色区)

们总结茛苄异喹啉酮类化合物的抗前列腺癌活性的构效关系如下:(1)在茛苄异喹啉酮骨架的3位存在一个强的正电性区域,硝基等吸电性基团取代有利于提高活性;(2)在6位,氨基侧链可以显著增加活性,这与其在生物体内环境中会发生质子化,该侧链很可能插入到DNA的大沟中并形成较强的氢键作用有关;(3)在化合物的9位适合具有一定体积但不能太大的疏水性供电基团取代。

本研究采用CoMFA和CoMSIA两种3D-QSAR方法,对文献<sup>[9]</sup>合成的63个茛苄异喹啉酮类化合物进行了系统的构效关系研究。在CoMFA研究中,考察了化合物不同网格点步长对结果的影响;在CoMSIA研究中,系统考察了不同分子场组合、网格点步长和衰减因子对结果的影响。最后,分别得到了具有较强预测能力的CoMFA和CoMSIA模型,通过三维等值线图解释了该类化合物的构效关系,并为进一步结构优化提供了具有重要指导价值的信息。

#### [参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58: 71-96.
- [2] 李安乐, 尚汉冀, 李荣敏, 韩雪, 黄惠敏. 上海市杨浦区1980~2005年癌症死亡趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2009, 18: 818-822.
- [3] Chatterjee D, Wyche J H, Pantazis P. Induction of apoptosis in malignant and camptothecin-resistant human cells[C]. Ann NY Acad Sci, 1996, 803: 143-156.
- [4] Thoms C J, Rahier N J, Hecht S M. Camptothecin: current perspectives[J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12: 1585-1604.
- [5] Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6: 789-802.
- [6] Staker B L, Feese M D, Cushman M, Pommier Y, Zembower D, Stewart L, et al. Structures of three classes of anticancer agents bound to the human topoisomerase I-DNA covalent complex[J]. J Med Chem, 2005, 48: 2336-2345.
- [7] Cramer R D, Patterson D E, Bunce J D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110: 5959-5967.
- [8] Klebe G, Abraham U, Mietzner T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity[J]. J Med Chem, 1994, 37: 4130-4146.
- [9] Morrell A, Placzek M, Parmley S, Grella B, Antony S, Pommier Y, et al. Optimization of the indenone ring of indenoisoquinoline topoisomerase I inhibitors[J]. J Med Chem, 2007, 50: 4388-4404.
- [10] 王任小, 高滢, 刘亮, 来鲁华. 化合物的空间取向对CoMFA结果的影响[J]. 物理化学学报, 1998, 14: 1-4.
- [11] 聂晶, 董喜成, 潘家祜. 几种改进的CoMFA方法比较研究血小板活化因子拮抗剂[J]. 化学学报, 2003, 61: 1129-1135.
- [12] 朱杰, 盛春泉, 张珉, 宋云龙, 陈军, 余建鑫. 苯并咪唑类N-肉豆蔻酰基转移酶抑制剂的三维定量构效关系研究[J]. 高等学校化学学报, 2006, 2: 287-291.
- [13] Bohm M, Sturzebecher J, Klebe G. 3D-QSAR analyses using CoMFA and CoMSIA to elucidate selectivity differences of inhibitors binding to trypsin, thrombin and factor Xa[J]. J Med Chem, 1999, 42: 458-477.

结合CoMFA和CoMSIA模型三维等值线图的结果,我

[本文编辑] 尹茶