

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2018.05.023

6-氮杂甾醇类 II 型 5- α 还原酶抑制剂的 三维定量构效关系研究和虚拟筛选

刘 桦¹, 蒲铃铃¹, 杨 菁¹, 宋海星¹, 梁桂兆²

(1. 成都医学院四川养老与老年健康协同创新中心, 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)

摘要: 采用 Topomer CoMFA 对 37 个 6-氮杂甾醇类抑制剂进行三维定量构效关系分析, 新建模型的交互验证和拟合相关系数为 $q^2=0.774$, $r^2=0.965$, 结果表明模型具有良好的可信度和预测能力. 将基于配体的 Topomer search 虚拟筛选、基于受体的分子对接虚拟筛选和基于 3D-QSAR 模型的分子活性预测等方法运用到新抑制剂的分级筛选, 最终获得 4 个高活性的新抑制剂分子. 新抑制剂的 Surflex-dock 结果显示 6-氮杂甾醇类抑制剂与 5AR-II 靶点的作用模式主要是氢键作用. MTT 法生物学活性测试结果显示新抑制剂能显著抑制 BPH-1 细胞增殖, 且抑制程度呈浓度依赖性. 通过分子对接机理解释和细胞学实验的抑制前列腺增生活性测试, 这两种研究方式相互验证, 证明此虚拟筛选方法能够为治疗良性前列腺增生的新药设计提供有效候选化合物.

关键词: 三维定量构效关系; 虚拟筛选; 分子对接; 6-氮杂甾醇类抑制剂

中图分类号: O626 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2018)05-1049-08

3D-QSAR and virtual screening of 5 α -reductase II inhibitors of 6-azasteroids

LIU Hua¹, PU Ling-Ling¹, YANG Jing¹, SONG Hai-Xing¹, LIANG Gui-Zhao²

(1. Collaborative Innovation Center of Sichuan for Elderly Care and Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610050, China;

2. School of Bioengineering, Chongqing University, Key Laboratory of

Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, Chongqing 400044, China)

Abstract: Three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis of 37 6-azasteroids inhibitors was carried out by Topomer CoMFA. The new model's cross validation and correlation coefficient were $q^2=0.774$ and $r^2=0.965$, respectively. The results show that the model has good prediction ability and reliability. Virtual screening based on Topomer search of ligand, virtual screening based on molecular docking of receptor and molecular activity prediction of 3D-QSAR model were applied to the new inhibitor grading screening. Finally, four new inhibitor compounds with high activity were obtained. The Surflex-dock results of new inhibitors showed that the interaction pattern between 6-azosterol inhibitors and 5 α -reductase II target is mainly hydrogen bonding. The results of MTT assay show that the new inhibitor could significantly inhibit the proliferation of BPH-1 cells and the degree of inhibition is concentration dependent. Molecular docking mechanism interpretation and prostatic growth inhibition assay in cytological experiments are mutually validated. It is proved that this virtual screening method can provide effective candidate compounds for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

收稿日期: 2018-02-05

基金项目: 四川养老与老年健康协同创新中心招标项目(YLZBZ1819); 四川省教育厅项目(16ZB0277)

作者简介: 刘桦(1981-), 男, 硕士, 主要从事新药的设计与研究. E-mail: liuhua-henry@163.com

Keywords: 3D-QSAR; Virtual screening; Molecular docking; 6-azasteroids inhibitors

1 引言

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是常见的男性老年病^[1],主要症状表现为尿频、尿急、尿失禁和尿潴留等,严重影响老年人的生活质量^[2-4].据相关研究报道,前列腺是雄激素依赖性器官,雄激素与良性前列腺增生的发生密切相关^[5-7].体内最丰富的雄激素是睾酮,睾酮在 5 α -还原酶(5 α -reductase, 5AR)的作用下可以转变为生物学活性更强的二氢睾酮^[8-10].二氢睾酮能使前列腺增生与肥大,导致良性前列腺增生症^[11].

目前良性前列腺增生的临床治疗除了传统的手术治疗外,药物治疗也不断被人们所重视^[12]. II 型 5 α -还原酶(5AR-II)受体主要存在与前列腺、精囊等部位^[13],所以针对 5AR-II 抑制剂的研制和临床应用是老年性良性前列腺增生预防及治疗的一种合理的方法^[14].然而现在可供临床使用的 5AR-II 抑制剂依然很少,结构新颖、高活性而副作用小的新药研发尤为必要^[15].三维定量构效关系(Three-dimensional quantitative structure-relationship, 3D-QSAR)是利用药物分子结构和生物学活性以及其生物大分子的靶标的信息,通过分子模拟和预测,来指导新型药物的设计和改造,相比传统药物的研制更有针对性、系统性和高效性^[16-17],为 5AR-II 抑制剂的研发及抗前列腺增生

的治疗提供了一条很好的思路.迄今为止,国内外还没有关于 6-氮杂甾醇类 5AR-II 抑制剂的 3D-QSAR 相关研究的报道.为寻求新的 5AR-II 抑制剂分子、探寻抑制剂分子与 5AR-II 靶点蛋白的作用方式,本项目首次将第二代 3D-QSAR-Topomer CoMFA 运用到构建新的 3D-QSAR 模型,依据分子骨架的 R 基团将 Topomer search 技术运用到新 5AR-II 抑制剂的虚拟筛选,将筛选出高活性的新抑制剂分子,运用计算机模拟的分子对接和细胞学水平的抑制前列腺增生活性测试,通过两种方法相互验证新抑制剂的抑制前列腺增生活性,以证明此方法能够为新药设计提供有效的候选化合物.

2 研究方法

2.1 数据来源

本文选取的 37 个 6-氮杂甾醇类 5AR-II 抑制剂的分子结构与活性均来自文献^[18](见表 1),使用 Chemdraw Ultra8.0 进行分子二维结构的构建,将分子结构导入 Sybyl X1.1,采用 Powell 共轭梯度法,借助 Tripos force 力场,加载 Gasteiger-Marsili 电荷,最大优化次数为 1000 次,能量收敛能级差设为 0.005 kcal/mol Å,其余参数默认^[19],Minimize 后以获得最低能量级的化合物结构.

表 1 6-氮杂甾醇类 5AR-II 抑制剂的结构与活性

Tab. 1 Structures and 5 α -reductase-II activities of 6-azasteroids

No.	QSAR set	R1	R2	R3	IC ₅₀ (nm)	pIC ₅₀	
						Actual	Pred
1	test	H	H	OCH ₃	3.2	8.49	9.32
2	training	H	H	O-2-adamantyl	0.04	10.40	9.66
3	training	H	H	NEt ₂	1.5	8.82	9.21
4	training	H	H	NH-1-adamantyl	0.07	10.15	9.55
5	training	H	H	NH-t-Bu	0.88	9.06	9.37
6	training	H	H	N-i-Pr ₂	0.36	9.44	9.28
7	training	H	H	NMeET	2.8	8.55	9.23
8	test	H	H	NHCH ₂ Ph	0.58	9.24	9.58
9	training	H	H	N(CH ₂ Ph) ₂	0.13	9.89	9.55
10	training	H	H	NHCHPh ₂	0.09	10.05	9.83
11	test	H	H	NHCPh ₃	0.09	10.05	9.77
12	training	H	H	NHCH(4-fluorophenyl) ₂	0.16	9.80	9.88
13	training	H	H	NHCH(4-chlorophenyl) ₂	0.12	9.92	9.88
14	training	H	H	NHCH(cyclohexyl) ₂	0.4	9.40	9.75
15	training	H	H	NHNPh ₂	0.23	9.64	9.71

(续表1)

No.	QSAR set	R1	R2	R3	IC ₅₀ (nm)	pIC ₅₀	
						Actual	Pred
16	test	H	H	Thiomorpholine	1.3	8.89	9.17
17	training	H	H	<i>i</i> -Bu	0.08	10.10	9.41
18	training	H	CH ₃	NEt ₂	2.3	8.64	8.88
19	training	Cl	H	NEt ₂	1.9	8.72	8.55
20	training	Br	H	NEt ₂	2.1	8.68	9.26
21	test	I	H	NEt ₂	6.0	8.22	8.46
22	training	CH ₃	H	NEt ₂	3.9	8.41	8.26
23	test	CH ₃	CH ₃	NEt ₂	4.5	8.35	8.48
24	training	H	H	NHPh	1.4	8.85	9.44
25	training	H	H	NH-2- <i>tert</i> -butyl phenyl	0.2	9.70	9.59
26	training	H	H	NH-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl	0.2	9.70	9.62
27	training	H	H	NH- <i>t</i> -Bu	0.88	9.06	9.37
28	test	H	CH ₃	NH- <i>t</i> -Bu	1.7	8.80	8.12
29	training	CH ₃	H	NH- <i>t</i> -Bu	1.4	8.85	8.41
30	training	CH ₃	CH ₃	NH- <i>t</i> -Bu	8.6	8.07	8.27
31	training	H	CH ₃	<i>i</i> -Bu	0.10	10	9.08
32	test	Br	H	<i>i</i> -Bu	0.40	9.40	9.03
33	training	H	CH ₃	NHCHPh ₂	0.20	9.70	9.50
34	training	H	H	Piperidine	0.50	9.30	9.23
35	test	H	H	NOH- <i>t</i> -Bu	0.60	9.22	8.67
36	training	H	H	<i>n</i> -Pr	0.30	9.52	9.35
37	test	H	H	2,4,6-triisopropylphenyl	0.50	9.30	9.38

2.2 Topomer CoMFA 建模与模型验证

从数据集中随机挑选 29 个抑制剂作为模型建立的训练集 (training set), 用偏最小二乘法 (partial least squares, PLS) 进行交叉验证系数 q^2 值的计算, 留一法 (leave-one-out, LOO) 进行拟合验证系数 r^2 值的计算^[20]. 余下的 8 个抑制剂作为测试集 (test set), 以验证新建模型的外部预测能力. 抑制剂的活性值 IC₅₀ (单位为 nmol/L) 全部转化为 pIC₅₀ (-logIC₅₀)^[21], 37 个化合物 pIC₅₀ 值的范围是 8.07~10.4, 该 pIC₅₀ 值的范围分布均匀, 有助于 Topomer CoMFA 模型建立和分子设计改造, 具体的结构与活性值见表 1.

2.3 Topomer search

Topomer search 是基于易位体技术, 用化合物切割后的 Topomer 构象对侧链、骨架以及完整的化合物进行相似性搜索, 是基于配体的虚拟筛选工具^[21]. 本研究所选取的数据库是 ZINC 分子数据库中的 lead-like 类 (1303868 个分子), 以活性最高的 4 号分子为研究对象, 根据 Topomer distance 的值来判断筛选结果, 选取贡献度明显高于样本的 R 片段, 取代模版分子相应的 R 片段, 构建新的 5AR-II 抑制剂分子.

2.4 分子对接分析

用于分子对接研究的靶标蛋白三维晶体结构来源于 PDB 数据库 (PDB: 2I0J), 预先对靶标蛋白进行了移除原配体、去掉水分子、加氢和残基修饰等预处理^[22]. 选取 Surflex-dock 的高精度模式, 每个分子最大输出 20 个对接构象, 其余各参数设置为默认. 以原型分子作为参照, 将新构建的抑制剂分子作用于 5AR-II 靶标蛋白的活性口袋, 得到配体与受体的结合构象, 根据打分函数 C-score 值和 Total score 值, 挑选出最优构象的活性分子作为下一步研究对象, 从理论上分析新构建的抑制剂分子与受体的结合位点以及相互作用方式.

2.5 新抑制剂生物学活性的初步测定

采用 MTT 法测定新构建的 5AR-II 抑制剂 (购买) 对人良性前列腺 BPH-1 细胞增殖的影响. 将 BPH-1 细胞悬液以 5×10^4 ml 的密度接种于 96 孔板中, 培养 24 h 后, 加入不同浓度新 5AR-II 抑制剂 (0、25、50、75、100、125 和 150 μ M) 100 μ l, 每组设置 6 个复孔, 继续培养 24、48 和 72 h, 每孔加入 MTT 溶液 (5 mg/mL) 20 μ l 继续培养 4 h, 设定波长 570 nm 测定各孔吸光度值 (OD 值), 并计算细胞增殖抑制率^[23].

细胞增殖抑制率 = (1 - 实验组 A 值 / 对照组 A 值) $\times 100\%$.

2.6 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,实验结果以均数±标准差表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[24].

3 结果与讨论

3.1 3D-QSAR 模型分析

以训练集中最有代表性的 4 号分子为模板(template),将分子切割为 R1 和 R2 两个片段(图 1). 新建 Topomer COMFA 模型的 q^2 为 0.774, r^2 为 0.965,最佳组成成分数 N 为 1,标准偏差 SEE 为 0.231, Fisher 检验值(F 值)为 115.396(见表 2). 其中 $q^2 > 0.5$ 且 $r^2 > 0.6$, 依统计学标准,说明新建 3D-QSAR 模型比较理想,模型拥有良好的稳定性和可信度.

用新建模型对训练集和测试集分别进行内部预测和外部预测,从图 2 可见实验值和预测值均匀分布于线性回归趋势线附近,模型的外部验证复相关系数 r^2_{pred} 为 0.792,表明实验值与预测值有良好的拟合度与相关度,模型有良好的预测能力.

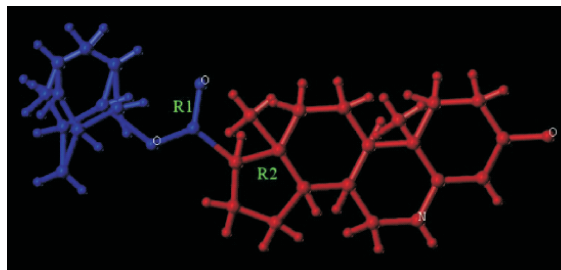


图 1 4 号分子的切割方式
Fig. 1 Cutting style of molecule 4

表 2 Topomer COMFA 建模结果

Tab. 2 The results of the Topomer COMFA Model

Statistical parameter	N	q^2	r^2	r^2_{pred}	SEE	F	S	E
Topomer COMFA	1	0.774	0.965	0.792	0.231	115.396	59.4%	40.6%

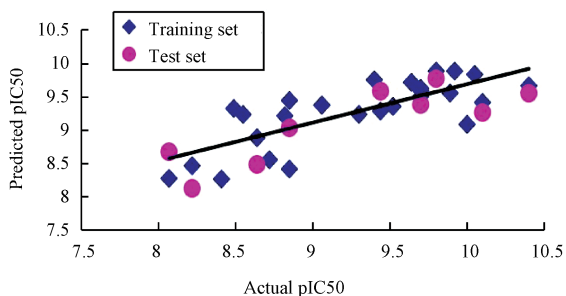


图 2 抑制剂的实验活性值与预测活性值的线性回归图
Fig. 2 Linear regression between the observed activity and predicted activity of inhibitors

3.2 Topomer CoMFA 三维等势图分析

图 3 为 2 号分子的立体场和静电场三维等势图,其中图 3A 为 R1 片段的立体场等视图,绿色模块越大更有利于抑制剂化合物活性的增加,黄色模块越大则有相反的作用. 分析发现,2 号、4 号分子($pIC_{50} = 10.15 \sim 10.40$)的活性在整个数据集中排名靠前,得益于在 R1 片段引入了立体场作用更大的环己烷环状四面体,增加了立体场也有利于抑制剂化合物活性的增加. 同样, R1 片段引入了相对甲基或乙基空间结构更大的苯环,使得 9,10,11 号分子($pIC_{50} = 9.89 \sim 10.05$) R1 片段在活性上明显优于与之对应的 3、7、18 号分子($pIC_{50} = 8.88 \sim 9.21$). 图 3B 为 R2 片段的立体场等视图, R2 片段远端有一个黄色模块,表明此处取代基越小越利于

分子活性的提高,这点体现在 22 号分子($pIC_{50} = 8.41$),相对于其结构相似度最高的 19、20 号分子($pIC_{50} = 8.68 \sim 8.72$),其 R2 片段中甲基的空间构象大于溴原子、氯原子,使得其分子活性降低.

图 3C 为 R1 片段静电场等势图,红色模块位于 R1 片段远端,表明在该部位引入负性作用强的基团有利于抑制剂化合物活性的增加. 第 12 号、13 号分子($pIC_{50} = 9.8 \sim 9.92$) R1 片段末端有多个电负性较强的卤族原子,使得其活性高于 14 号、15 号分子($pIC_{50} = 9.40 \sim 9.64$). 图 4D 为 R2 片段静电场等势图,一个较大的蓝色模块位于 R2 片段末端,表明引入正性作用强或负性作用弱的基团更有利于抑制剂化合物活性的提高. 3 号分子($pIC_{50} = 8.82$) R2 片段末端的 H 原子相对与 20、21 号分子($pIC_{50} = 8.22 \sim 8.68$) R2 片段末端的溴原子或者碘原子负性作用更弱,使得其活性更强.

3.3 虚拟筛选与分子设计

结合新建模型的分子活性值、三维等势图的色块图给出的指导信息,分子活性的变化主要来自于 R1 片段,因此 Topomer search 主要是基于 R1 片段的结构进行虚拟筛选. 根据 Topomer distance 值(Max Distance=185)来评价筛出片段与训练集相应片段的相似度,参照 R 片段活性贡献度(TOPCOMFA_R1>1)的预测打分,结合 Topomer

CoMFA 模型的三维等势图色块图进行分子设计, 从 listquery_visual 结果中筛选出 30 个片段, 替换

训练集分子中原有的 R1 选片, 得到 30 个新设计的抑制剂化合物。

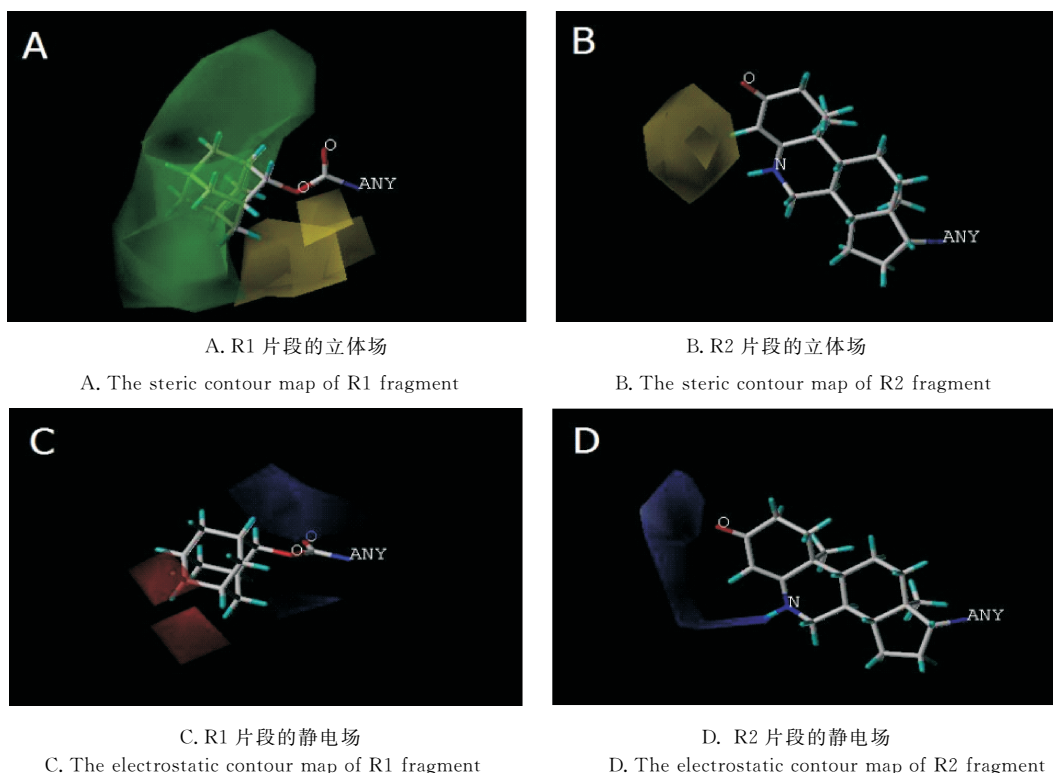


图 3 Topomer CoMFA 模型的三维等势图

Fig. 3 The contour maps of Topomer CoMFA model

对新抑制剂化合物进行结构的能量与电荷的优化后, 通过分子对接方法进行分级虚拟筛选, 将 30 个新化合物对接到 5AR-II 三维晶体结构, 结合对接构象, 依照 C-score 值满分 (C-score=5)、Total score 值 > 9 做为最优构象筛选条件, 筛选出了 13 个新 5AR-II 抑制剂分子. 进一步用 Topomer CoMFA 模型对其进行分子活性预测, 保留活性高于 2 号分子 ($pIC_{50} > 10.4$) 的新抑制剂分子, 最终

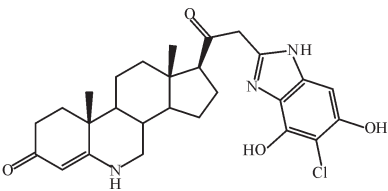
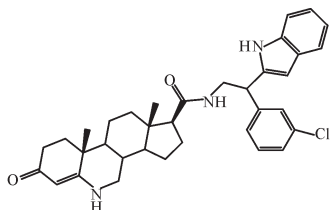
筛选出 4 个高活性的新抑制分子, 从表 3 中的分子结构与预测活性值可以看到, 4 个新 5AR-II 抑制剂分子结构新颖, 具有较高的预测活性值, 其中 n3 分子的预测活性最高, 筛选片段的立体场的贡献度相对于其它分子更强, 这与模型给出的提示一致 (立体场贡献度为 59.4%), 为后续分子改造与优化提供了很好的思路。

表 3 新设计分子的结构及活性预测值

Tab. 3 Structures and predicted pIC_{50} activities of new designed compounds

No.	Structure	Pred	Total score
n1 (ZINC00340497)		10.43	9.582
n2 (ZINC04278432)		10.51	10.225

(续表 3)

No.	Structure	Pred	Total score
n3(ZINC08377922)		10.62	10.317
n4(ZINC08318877)		10.47	10.049

3.4 分子对接分析

将预测活性值最好的 n3 号分子作为研究对象,对靶到靶蛋白 5AR-II 中,从生成的 20 个输出对象中,选取 C-score = 5 且 Total score 最高 (Total Score = 10.317) 的构像来进行 6-氮杂甾醇类抑制剂与其靶点的结合模式的分析。图 4B 和图 4C 显示 n3 号分子恰好位于 5AR-II 活性口袋中,在配体与活性中心相互作用的 5 Å 范围内,与关键氨基酸 THR347、ASP351、ARG394 和 HIS524 共形成了 5 个氢键(图 4A 中氢键用黄色虚线表示),其中小分子配体 R1 片段苯环 2 号位的羟基与

ARG394 的酸性羧基形成了两个氢键,长度分别为 2.00 和 2.43 Å,说明此处形成的双氢键作用有利于增加小分子配体与靶标蛋白酶的结合稳定性及提高抑制剂的生物学活性,此分析与三维等势图中 R1 片段远端的红色模块增大给出的指导信息一致。R1 片段远端苯环 4 号位羟基的氧原子与残基 THR347 中氢原子形成一个长氢键(2.70 Å),这个长氢键说明此处 R1 片段的取代基具有较大的柔性,有利于抑制剂与蛋白配体半柔性对接,也利于分子相互作用时结构与能量的优化,也为后续抑制剂分子作用机制的研究提供了很好的思路。

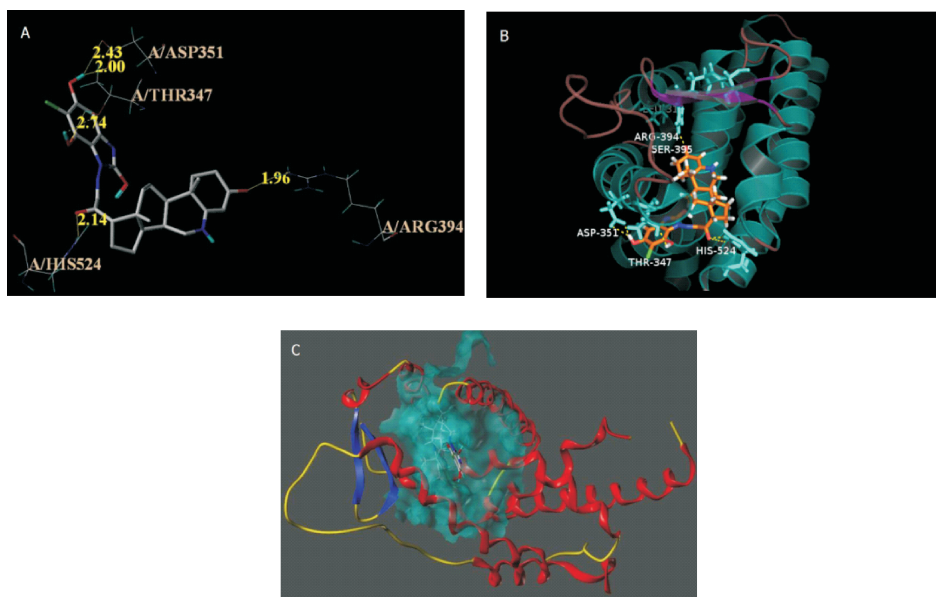


图 4 n3 号分子与 2I0J 活性残基与的分子对接模式作用图

Fig. 4 The docking interaction patterns of 2I0J active residues with compound n3

3.5 生物学活性初步测试分析

将购置 n3 化合物作为生物学活性测试组,以不同浓度处理前列腺增生 BPH-1 细胞 24、48 和

72 h,通过 MTT 实验检测细胞活力及抑制剂对细胞增殖的影响。从实验结果图 5 可以看到,BPH-1 细胞的增殖抑制率随药物作用时间的延长而逐渐

增加, 其中 n3 号分子浓度为 150 $\mu\text{m/L}$, 作用于 BPH-1 细胞 72 h 后, 抑制率为最高, 抑制率与 OD 值给出的提示一致, 结果差异具有显著的统计学意义 ($P < 0.01$)。药物生物学活性测试结果显示, 新设计的 n3 化合物能显著抑制 BPH-1 细胞增殖, 且抑制程度呈浓度依赖性(表 4)。

表 4 n3 号分子对 BPH-1 细胞增殖的影响

Tab. 4 The effect of n3 compound on the proliferation of BPH-1 cells

组别	浓度 ($\mu\text{m/L}$)	OD ₅₇₀ 值		
		24 h	48 h	72 h
空白组	0	0.36 \pm 0.21	0.54 \pm 0.21	0.86 \pm 0.26
	25	0.34 \pm 0.14	0.49 \pm 0.10	0.80 \pm 0.25
	50	0.32 \pm 0.22	0.42 \pm 0.33	0.56 \pm 0.13
	75	0.29 \pm 0.16	0.34 \pm 0.16*	0.51 \pm 0.21*
测试组	100	0.23 \pm 0.12*	0.32 \pm 0.14**	0.41 \pm 0.15**
	125	0.20 \pm 0.12**	0.25 \pm 0.12**	0.34 \pm 0.13**
	150	0.19 \pm 0.16**	0.20 \pm 0.13**	0.24 \pm 0.16**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 表示与空白组相比细胞增殖抑制率有显著性差异

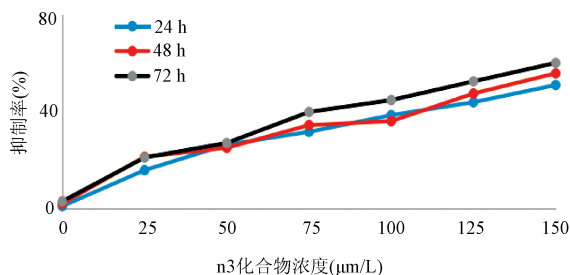


图 5 不同浓度 n3 化合物处理 BPH-1 细胞 24、48、72 h 的细胞增殖抑制率

Fig. 5 Proliferation inhibition rates of BPH-1 cells treated with different concentrations of n3 compounds for 24, 48 and 72 hours

4 结 论

为寻求新的 5AR-II 抑制剂、探寻抑制剂分子与 5AR-II 靶点蛋白的作用方式, 本研究采用 Topomer COMFA 方法对 37 个 6-氮杂甾醇类 5AR-II 抑制剂进行了三维定量构效关系分析, 以指导药物的设计与改造, 结合 3D-QSAR 模型的 q^2 和 r^2 , 说明新建模型具有良好的可信度和预测能力。利用分级虚拟筛选即基于 Topomer search 的虚拟筛选、基于分子对接的虚拟筛选和基于 3D-QSAR 技术的 pIC_{50} 预测, 最终筛选出 4 个高活性的新抑制剂分子。Surflex-dock 结果显示新抑制剂分子与关

键氨基酸残基共形成了 5 个氢键, 提示 6-氮杂甾醇类抑制剂与 5AR-II 靶点有较强的氢键作用。利用 MTT 法测试新抑制剂分子的抗前列腺增生活性, 测试结果显示新设计化合物能显著抑制 BPH-1 细胞增殖, 且抑制程度呈浓度依赖性。通过建立优质模型、分级虚拟筛以及分子对接机理解释及细胞学实验层面的抑制前列腺增生活性测试, 以证明此定量构效关系研究、虚拟筛选方法能够为抗前列腺增生的新药设计、药物的改造与研发提供帮助。

参考文献:

- [1] Kim E H, Brockman J A, Andriole G L, *et al.* The use of 5- α reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Asian J Urol*, 2018, 5: 28.
- [2] Jena A K, Vasisht K, Sharma N, *et al.* Amelioration of testosterone induced benign prostatic hyperplasia by Prunus species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 33.
- [3] Kaplan A L, Hu C J, Morgentaler, *et al.* Testosterone therapy in men with prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, 69: 894.
- [4] Nickel J C. Role of prostatic inflammation in the clinical presentation of benign prostatic hyperplasia [J]. *Eur Urol Suppl*, 2015, 14: 1459.
- [5] Bechis S K, Otsetov A G, Ge R, *et al.* Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urology*, 2014, 192: 16.
- [6] Bkowski T. Evaluation of the clinical indications, adverse drug reactions, and finasteride use in patients with benign prostatic hyperplasia in Poland [J]. *Pharmacol Rep*, 66: 565.
- [7] Lee S H, Chung B H, Kim C S, *et al.* Survey on benign prostatic hyperplasia distribution and treatment patterns for men with lower urinary tract symptoms visiting urologists at general hospitals in Korea: a prospective, noncontrolled, observational cohort study [J]. *Urol*, 2012, 79: 1379.
- [8] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, *et al.* EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. *Eur Urol*, 2013, 64: 118.
- [9] Marberger M, Harkaway R, Rosette J D L, *et al.* Optimising the medical management of benign prostatic hyperplasia [J]. *Eur Urol*, 2004, 45: 411.
- [10] Nichola M B, Knighta T K, Wu J, *et al.* Evalua-

- ting use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2009, 181: 2214.
- [11] Mullinsa C, Luciac M S, Hayward S W. A comprehensive approach toward novel serum biomarkers for benign prostatic hyperplasia: the MPSA consortium [J]. *J Urol*, 2008, 179: 1243.
- [12] Wiebe J P, Rivas M A, Mercogliano M F, *et al.* Progesterone-induced stimulation of mammary tumorigenesis is due to the progesterone metabolite, 5α -dihydroprogesterone (5α P) and can be suppressed by the 5α -reductase inhibitor, finasteride [J]. *J Steroid Biochem*, 2015, 149: 27.
- [13] Salvador J A, Pinto R M, Silvestre S M. Steroidal 5α -reductase and 17α -hydroxylase/ 17 , 20 -lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases [J]. *J Steroid Biochem*, 2013, 137: 199.
- [14] Banday A H, Shameem S A, Jeelani S. Steroidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5α -reductase inhibitors: synthesis and biological evaluation [J]. *Steroids*, 2014, 92: 13.
- [15] Asati V, Bharti S K, Budhwani A K. 3D-QSAR and virtual screening studies of thiazolidine-2, 4-dione analogs: Validation of experimental inhibitory potencies towards PIM-1 kinase [J]. *J Mol Struct*, 2017, 1133: 278.
- [16] Cao S D. QSAR, molecular docking studies of thiophene and imidazopyridine derivatives as polo-like kinase 1 inhibitors [J]. *J Mol Struct*, 2012, 1020: 167.
- [17] Sangeetha K, Sasikala R P, Meena K S. Pharmacophore modeling, virtual screening and molecular docking of ATPase inhibitors of HSP70 [J]. *Comput Biol Chem*, 2017, 70: 164.
- [18] Yan X Q, Wang Z C, Li Z, *et al.* Sulfonamide derivatives containing dihydropyrazole moieties selectively and potently inhibit MMP-2/MMP-9: design, synthesis, inhibitory activity and 3D-QSAR analysis [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2015, 25: 4664.
- [19] Sukriti G, Sonam B, Jaspreet K D, *et al.* Group-based QSAR and molecular dynamics mechanistic analysis revealing the mode of action of novel piperidinone derived protein-protein inhibitors of p53-MDM2 [J]. *J Mol Graph Model*, 2014, 51: 64.
- [20] 全建波, 江国艳, 李园园, 等. 应用 CoMFA 研究抗菌肽的三维定量构效关系 [J]. *原子与分子物理学报*, 2017, 34: 990.
- [21] 苗霞, 梁桂兆. R 基团搜索技术用于 PTH 类 Tau 蛋白抑制剂的分子设计 [J]. *高等学校化学学报*, 2012, 33: 2263.
- [22] 左柯, 杜文义, 代田洋, 等. 肺炎克雷伯碳青霉烯酶与 β -内酰胺酶抑制蛋白复合物的运动模式 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2017, 54: 585.
- [23] Park E, Lee M Y, Seo C S, *et al.* Yongdamsagan-tang, a traditional herbal formula, inhibits cell growth through the suppression of proliferation and inflammation in benign prostatic hyperplasia epithelial-1 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 230.
- [24] 沈骏, 郑茜茜, 吴晓琴, 等. 油茶蒲提取物对人前列腺增生 BPH-1 细胞的抑制作用研究 [J]. *现代食品科技*, 2015, 31: 6.

引用本文格式:

中文: 刘桦, 蒲铃铃, 杨菁, 等. 6-氮杂甾醇类 II 型 5α 还原酶抑制剂的三维定量构效关系研究和虚拟筛选 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2018, 55: 1049.

英文: Liu H, Pu L L, Yang J, *et al.* 3D-QSAR and virtual screening of 5α -reductase II inhibitors of 6-azasteroids [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed*, 2018, 55: 1049.