

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2018.01.023

# 抗癌药物 $\alpha, \beta$ 不饱和羰基化合物 3D-QSAR 研究

陈研君

(广西师范学院, 广西 530001)

**摘要:** 采用 CoMFA 和 CoMSIA 方法对 31 个  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物进行了三维定量构效关系研究, 所得模型都具有良好统计学意义. CoMFA:  $q^2=0.687, R^2=0.956, N=9, SEE=0.090$ ; CoMSIA:  $q^2=0.756, R^2=0.954, N=9, SEE=0.093$ . 通过三维等值图分析其影响抑制剂分子的活性因素, 并设计出了新的活性较高抑制性分子.

**关键词:** 构效关系; CoMFA; CoMSIA;  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物

**中图分类号:** O641 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2018)01-0141-06

## 3D-QSAR study of anticancer drugs $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl-based compounds

CHEN Yan-Jun

(Guangxi Teachers Education University, Guangxi 530001, China)

**Abstract:** The three-dimensional quantitative structure-activity relationship of 31  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl-based compounds was studied by CoMFA and CoMSIA methods. The models obtained were statistically significant. CoMFA:  $q^2=0.687, R^2=0.956, N=9, SEE=0.090$ , CoMSIA:  $q^2=0.756, R^2=0.954, N=9, SEE=0.093$ . Three dimensional maps were used to analyze the factors affecting the activity of inhibitor molecules, and a novel high activity inhibitory molecule was designed.

**Keywords:** Structure-activity relationship; CoMFA; CoMSIA;  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl-based compounds

## 1 引言

胰腺癌是一种恶性程度较高的消化系统肿瘤。常见的胰腺癌靶向治疗有针对表皮生长因子受体信号通路的靶向治疗、针对血管内皮生长因子受体信号通路的靶向治疗和针对 Ras 信号通路的靶向治疗等<sup>[1]</sup>。研究发现,  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物对胰腺癌细胞有一定抑制作用。 $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物在抑菌、抗菌方面的作用报道较多, 如谭龙飞等<sup>[2]</sup>采用全略微分法重叠法对  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物的量子化学参数进行计算, 并对分子结构特征与抗菌活性进行相关分析。周如金等<sup>[3]</sup>计算表征  $\alpha, \beta$  不饱和羰基系列化合物的分子连接性指数和量子

化学参数, 最后获得化合物的定量结构与抑制大肠杆菌的最低浓度和抗菌半衰期间的关系模型。而对  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物在抗癌方面的定量构效关系的研究很少。定量构效关系(QSAR)是基于配体的计算机辅助药物设计的主要方法之一。本文采用比较分子场方法 CoMFA<sup>[4]</sup>和比较分子相似性指数分析 CoMSIA<sup>[5]</sup>对 31 个  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物进行了 3D-QSAR 研究, 建立可靠模型; 依据三维等值图的分布特征, 得出影响受体生物活性的因素; 对分子进行设计, 得出高活性的新的抗胰腺癌的  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物。为合成新药物工作者提供理论参考。

收稿日期: 2017-05-23

作者简介: 陈研君(1991-), 女, 广西梧州人, 主要研究方向为药物分子设计。E-mail: 945918860@qq.com

## 2 $\alpha, \beta$ 不饱和羰基化合物的 3D-QSAR 研究

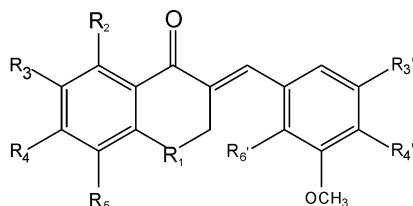
### 2.1 数据的来源与处理

本文选取文献[6]合成的 31 个  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物作为研究对象, 均有共同的母环结构. 它们是由同一个研究小组合成并测定活性的, 这些化合物对胰腺癌细胞的抑制活性数据测定方法和条件相同, 数据具有可比性. 采用半数抑制浓

度  $IC_{50}$  的负对数作为它们的生物活性指标, 即  $pIC_{50}$  进行度量,  $IC_{50}$  的数据来源于文献. 表 1 显示了这些化合物的结构和  $pIC_{50}$  值. 31 个分子通过 SYBYL-X2.0 搭建模块构建而成, tripos 力场, 均采用 Gasteiger-Huckel 电荷, 把 Gradient 降低到 0.005 kcal/(mol · Å), 最大重复次数 Max. Iterations 增加到 1000, 迭代算法选择 Force 进行优化, 完成对分子的能量最小化计算.

表 1  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物训练集和测试集的结构与活性  $pIC_{50}$  的实验值和预测值

Tab.1 Structures of training set and test set  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl-based compounds and experimental values and predicted values of active  $pIC_{50}$



NO.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> '	R <sub>4</sub> '	R <sub>6</sub> '	$pIC_{50}$	Predicted CoMFA	Predicted CoMSIA
1	CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	Cl	4.561	4.491	4.489
2	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.004	5.083	5.043
3	CH <sub>2</sub>	H	F	H	H	H	H	Cl	4.907	4.859	4.876
4	CH <sub>2</sub>	H	F	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.009	5.062	5.075
5*	CH <sub>2</sub>	H	F	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.071	5.269	5.297
6	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	Cl	5.456	5.499	5.481
7	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.721	5.697	5.679
8	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.921	5.904	5.913
9	CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	4.611	4.691	4.687
10*	CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	4.672	4.902	4.914
11	CH-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	Cl	5.081	5.076	5.064
12	CH-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.125	5.280	5.262
13	CH-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.620	5.478	5.489
14	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OH	H	H	Cl	5.377	5.386	5.377
15*	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.444	5.579	5.575
16	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	4.979	4.870	4.914
17	CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	4.991	5.081	5.134
18	CH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	5.347	5.404	5.421
19	CH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.678	5.599	5.620
20*	CH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.854	5.781	5.793
21	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	5.071	4.998	5.003
22	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.161	5.189	5.202
23	CH <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.377	5.425	5.430
24	CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl	5.022	5.090	5.086
25*	CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.268	5.289	5.284
26	CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.585	5.537	5.510
27	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	5.131	5.149	5.154
28	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	5.367	5.354	5.354
29	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.602	5.590	5.581
30*	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	H	H	Cl	4.873	4.673	4.626
31	CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	4.967	4.880	4.826

\* : test set

从 31 个分子中随机抽取 6 个化合物作为测试集, 剩下的 25 个化合物作为训练集, 测试集用来检验训练集产生模型的预测能力. 训练集化合物以 8 号分子为模板, 应用 Align Database 模块将训练集中所有化合物与模板分子的共同骨架相叠合. 分子叠合图如图 1 所示. 从叠合图可以看出, 这 25 个分子在结构基本是一样的, 叠合效果很好, 对构建 3D-QSAR 模型有铺垫作用.

## 2.2 CoMFA 和 CoMSIA 模型

首先在 SYBYL-X2.0 上对训练集分子进行了 CoMFA 和 CoMSIA 计算. 计算数值为默认值. CoMFA 和 CoMSIA 值作为因变量, pIC50 作为因

变量, 用 PLS 分析, 采用抽一法 (Leave-One-Out) 法对训练集化合物进行交叉验证, 然后非交叉验证. 得到相应的参数如表 2 所示.

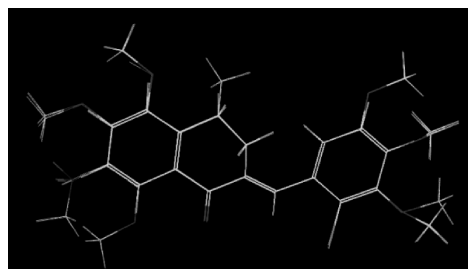


图 1 训练集分子的叠合图

Fig. 1 A superposition diagram of a set of molecules

表 2 CoMFA 和 CoMSIA 模型的统计参数

Tab. 2 Statistical parameters of the CoMFA and CoMSIA models

Model	N	$q^2$	$R^2$	F	SEE	Field contribution/%				
						Steric	Electrostatic	H-acceptation	H-donor	Hydrophobic
CoMFA	9	0.687	0.956	36.388	0.090	0.603	0.397	—	—	—
CoMSIA	9	0.756	0.954	34.250	0.093	0.134	0.554	0.001	0.052	0.259

在 CoMFA 模型中的交叉验证系数  $q^2=0.687$ , 最佳主成分数为 9. 当  $q^2>0.4$  时, 模型具有可靠的预测能力<sup>[7-9]</sup>. CoMFA 用最佳主成分数进行非交叉验证所得的非交叉验证相关系数  $R^2=0.956$ , 标准偏差 (SEE) 为 0.090, 该模型具有良好的拟合能力和预测能力. 立体场和静电场的贡献率分别为 60.3% 和 39.7%, 表明立体场的影响更高.

在 CoMSIA 模型中, 交叉验证系数  $q^2=0.756$ , 最佳主成分数为 9. 说明建立的模型具有良好的预测能力. 非交叉验证相关系数  $R^2=0.954$ , 标准偏差为 0.093. 相对于 CoMFA 模型, 我们在 CoMSIA 多考虑了三个场: 氢键受体场、氢键供体场和疏水场. 根据所得数据可以知道, 立体场的贡献率为 13.4%; 静电场的贡献率为 55.4%; 氢键供体场、氢键受体场和疏水场的贡献

率分别为 1%、5.2% 和 25.9%; 静电场和疏水场做主要贡献.

## 2.3 3D-QSAR 模型的验证

对模型的预测能力的评价, 对训练集的 25 个化合物分子进行预测, 然后将 6 个未参加构建模型的测试集化合物与化合物 8 叠合后放入已建立的 3D-QSAR 模型中, 得到测试集和训练集化合物的预测值. 表 1 显示 CoMFA 和 CoMSIA 模型对 31 个化合物抑制活性的实验值和预测值.

将预测值和实验值进行线性拟合, 如图 2 所示. 从图中可以看出, 所有训练集化合物的预测值和实验活性数据线性关系比较理想, 测试集的 6 个分子的预测值和实验值也集中在直线附近. 说明, 所建立的模型有很好的预测能力, 可以应用于预测骨架结构相似的化合物<sup>[10]</sup>.

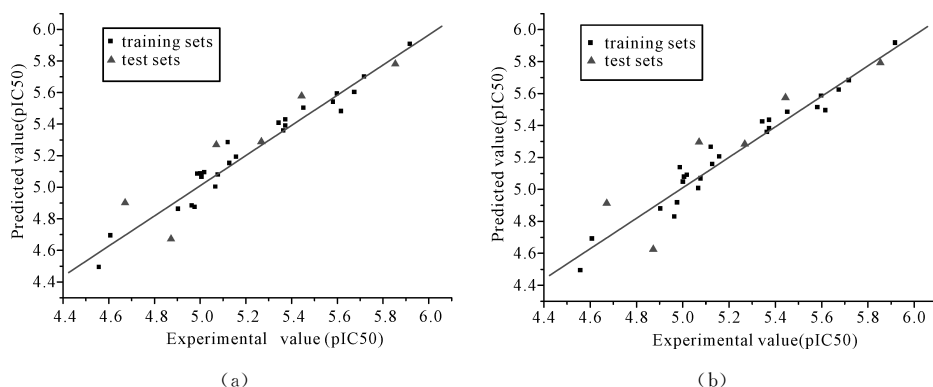


图 2 实验测定的 pIC50 值与 pIC50 值的线性拟合图: (a) CoMFA; (b) CoMSIA

Fig. 2 Linear fits of the experimentally determined pIC50 values with the pIC50 values predicted by: (a) CoMFA; (b) CoMSIA

## 2.4 三维等值线图分析

以活性最好的 08 号分子为研究对象, 研究其 CoMFA 与 CoMSIA 的三维等值线图. 分析其影响抑制剂分子的活性因素. 图 3 是 CoMFA 和 CoMSIA 立体场的三维等值线图. 黄色区域表示增大基团活性会降低, 绿色区域表示增大基团活性会增加. 无论是 CoMFA 还是 CoMSIA 的立体场, 周围都是被黄色色块给包围. 说明这个分子增大基团活性会降低. 例如  $R_3$  位置的取代基化合物抑制活性:  $20(-H) > 26(-OCH_3)$ . 图 4 是 CoMFA 和 CoMSIA 静电场的三维等值线图. 红色区域表示增加带负电子基团会增加活性, 蓝色表示带正电基团会有利于活性. CoMSIA 模型考虑 5 个场的影响, 预测能力要比 CoMFA 模型要强. 而在 5 个场中, 静电场的贡献率是最强的, 达

到 55.4%, 重点分析静电场对化合物抑制活性的影响. 静电场的取代基  $R_3$  上方被蓝色色块覆盖, 说明在  $R_3$  位置适合加带正电基团, 即吸电子基团, 降低环上的电子云密度以提高活性. 例如, 化合物抑制活性的大小为:  $16(-Cl) > 9(-H)$ ,  $6(-NO_2) > 1(-H)$ ,  $7(-NO_2) > 4(-F)$ . 取代基的吸电子能力越强, 抑制活性越强. 所以  $R_3$  适合加较强的吸电子基团, 如硝基、卤素原子等. 在  $R_4$  和  $R_5$  的上方也有蓝色色块. 同理, 我们也可以在这两个取代基的位置加吸电子基团以增加活性. 在  $R_1$  和  $R_4$  取代基上方出现红色色块, 说明在这我们可以加供电子基团. 例如, 化合物活性的大小为:  $11(-CH_2-CH_3) > 1(-CH_2)$ . 我们可以在这考虑加较强的供电子基团, 如  $-C(CH_3)_3$ .

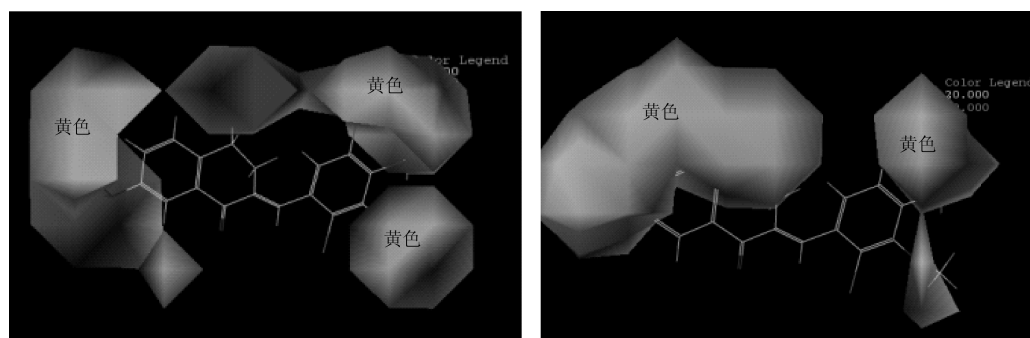


图 3 化合物 8 的立体场三维等值图: (a) CoMFA; (b) CoMSIA

Fig. 3 Three-dimensional field equivalence maps of compound 8; (a) CoMFA; (b) CoMSIA

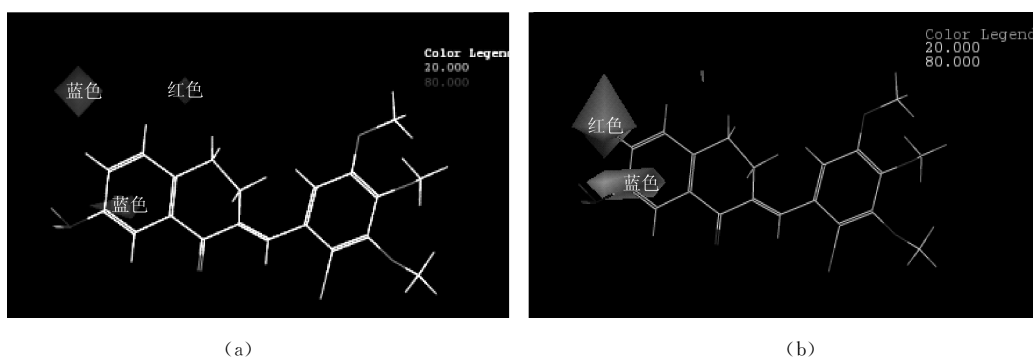


图 4 化合物 8 的静电场三维等值图: (a) CoMFA; (b) CoMSIA

Fig. 4 Three-dimensional electrostatic field plots of compound 8; (a) CoMFA; (b) CoMSIA

图 5(a)是 CoMSIA 的氢键受体场, 红色表示增加氢键供体场增加活性, 紫红色表示增加氢键供体场不利. 因为这里的氢键受体场的贡献率只有 1%, 可以不考虑. 图 5(b)是疏水场, 黄色表示增加疏水性基团有利, 白色表示增加亲水性基团有利. 在取代基为  $R_3$  附近既有白色色块也有黄色色块. 可以考虑在  $R_3$  上方即  $R_4$  加亲水性基团羧

基等. 在  $R_3$  下方即  $R_2$  的位置上加疏水性基团, 如卤素原子、 $C_nH_{2n+1}$  等取代基. 图 5(c)表示的是氢键供体场, 紫色表示增加氢键供体不利于活性, 蓝绿色表示增加氢键供体有利于活性. 在取代基  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_1$  上方有紫色色块, 表示这里最好不要加氢键供体.

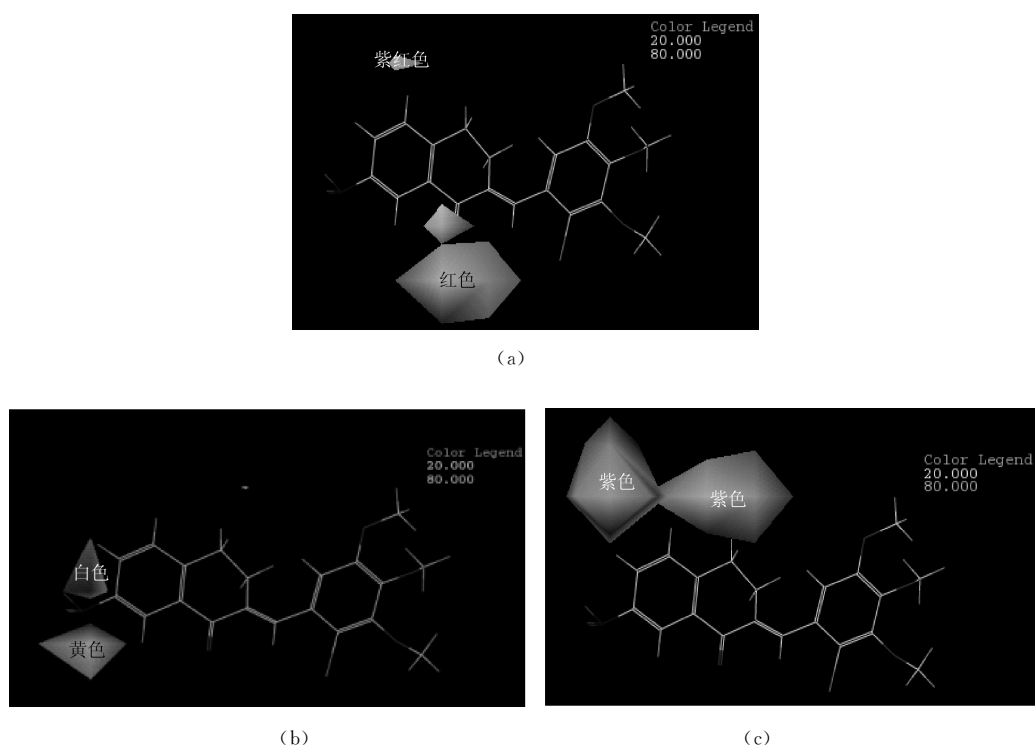


图 5 化合物 8 的 CoMSIA 三维等值图: (a) 氢键受体场; (b) 疏水场; (c) 氢键供体场  
 Fig. 5 Three dimensional (3D) contour plots of the CoMSIA model of compound 8: (a) H-bond acceptor field; (b) Hydrophobic field; (c) H-bond donor field

### 3 设计新的抑制性分子

根据上面建立的 3D-QSAR 模型及分析结果, 以活性最高的化合物 8 号分子作为模板, 对分子

进行结构改造和修饰, 设计了 11 个分子. 再用建立 3D-QSAR 模型进行活性预测, 得到的 CoMFA 和 CoMSIA 的 pIC<sub>50</sub> 预测值都比模板分子 8 号要高. 分子结构和预测值见表 3.

表 3 新设计化合物的结构和预测的 pIC<sub>50</sub> 值

Tab. 3 Structures and predicted pIC<sub>50</sub> values of newly designed compounds

NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R3'	R4'	R6'	CoMFA Predicted pIC <sub>50</sub>	CoMSIA Predicted pIC <sub>50</sub>
1	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.546	7.063
2	CHCH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.472	6.472
3	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.099	6.624
4	CH <sub>2</sub>	Br	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	5.997	6.111
5	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.106	6.747
6	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.664	6.386
7	CH <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.967	7.223
8	CHCH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.864	7.881
9	CHCH <sub>3</sub>	Br	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	6.530	6.667
10	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	7.012	8.380
11	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Br	7.253	7.940

### 4 结 论

基于 31 个  $\alpha, \beta$  不饱和羰基化合物建立了

CoMFA 和 CoMSIA 模型, 得到的模型有良好的预测能力和拟合作用; 用建立的 3D-QSAR 模型及分析结果设计了新的抑制性分子, 进一步说明

了所建立模型的可靠性;为合成工作者提供了理论参考。

#### 参考文献:

- [1] 高嵩,陈震. 胰腺癌靶向治疗药物最新研究进展及展望[J]. 中国药学杂志, 2013, 48: 763.
- [2] 谭龙飞, 宁正祥.  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物抗菌作用和机理的研究[J]. 广州化学, 1996, 21: 15.
- [3] 周如金, 曾霞, 黄敏, 等. 含  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基结构化合物的定量结构-活性关系研究[J]. 食品科学, 2008, 29: 128.
- [4] Kaushik B N, Basu A, Harris D. Peptide inhibition of HIV-1: current status and future potential [J]. Biodrugs, 2008, 22: 161.
- [5] Cramer R D, Punce J D, Patterson D E, *et al.* Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins [J]. J Am Chem Soc, 1988, 110: 5959.
- [6] Qin H L, Leng J, Zhang C P, *et al.* Synthesis of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl-based compounds, oxime and oxime ether analogs as potential anticancer agents for overcoming cancer multidrug resistance by modulation of efflux pumps in tumor cells [J]. J Med Chem, 2016, 59: 3549.
- [7] Clark M, Iii R D C, Jones D M, *et al.* Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases [J]. Tetrahedron Comput Methodol, 1990, 3: 47.
- [8] He G, Qiu M, Li R, *et al.* Multicomplex-based pharmacophore-guided 3D-QSAR studies of N-substituted 2'-(Aminoaryl) benzothiazoles as Aurora-A inhibitors [J]. Chem Biology Drug Design, 2012, 79: 960.
- [9] Ouyang L, He G, Huang W, *et al.* Combined structure-based pharmacophore and 3D-QSAR studies on phenylalanine series compounds as TPH1 inhibitors [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13: 5348.
- [10] 李博, 周锐, 何谷, 等. 螺环咪唑类 MDM2 抑制剂的分子对接、定量构效关系和分子动力学模拟[J]. 化学学报, 2013, 71: 1396.