

Combretastatins 类微管蛋白抑制剂的 定量构效关系与结合模式

田 然^{1,2}, 季宇彬¹, 刘振明², 金宏威², 张亮仁², 林文翰^{1,2}

(1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 哈尔滨 150076;

2. 北京大学药学院, 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100083)

摘要 以 Combretastatins 的 B 环改造化合物为研究对象, 采用遗传函数分析方法进行了二维定量构效关系研究. 研究表明, Apol, PMI-mag, Dipole-mag, Hbond donor 和 RadOfGyration 等描述符对该系列抑制剂活性的贡献最大. 采用比较分子场分析方法 (CoMFA) 和比较分子相似因子分析方法 (CoMSIA) 进行了三维定量构效关系研究, 建立的 CoMFA 和 CoMSIA 模型的交叉验证相关系数 q^2 分别为 0.630 和 0.634, 具有较强的预测能力. 利用 CoMFA 和 CoMSIA 模型的三维等势图解析了 Combretastatins 类化合物的构效关系, 阐明了 B 环上各取代基对抑制微管蛋白聚合活性的影响, 同时应用分子对接方法分析并验证了定量构效关系模型.

关键词 Combretastatins 类化合物; 定量构效关系; 遗传函数分析; 比较分子场分析; 比较分子相似因子分析

中图分类号 O641; O621

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2007)11-2150-06

肿瘤在快速的生长代谢过程中需要丰富的血液来提供大量的氧气和营养成分, 切断肿瘤细胞的血液供应可以导致肿瘤“饿死”, 并已被证明是肿瘤治疗中的一种有效方法^[1]. 微管是由微管蛋白组装的一种细长具有一定刚性的管状结构, 是细胞骨架的关键成分, 与细胞生长、形态的维持、囊泡的运输、线粒体等其它成分运动、细胞信号传导以及细胞有丝分裂有关^[2]. 在肿瘤血管细胞有丝分裂时期, 微管参与了染色体的定位和移动, 尤其是分离 DNA 到两个子细胞中, 对细胞复制极为重要, 是肿瘤治疗的一个重要研究靶点^[3]. 由于微管靶向剂的抗肿瘤活性仅来自于对有丝分裂的抑制, 并不影响不分裂的细胞, 因此毒性较小. 一些不同类型的微管结合药物在肿瘤的治疗上已取得很好的效果. 研究表明, 微管上至少存在 3 类不同的结合位点: 紫杉类、长春花生物碱类和秋水仙碱类. 结合于秋水仙碱位点的药物具有脉管靶向剂作用, 而另外两个位点的药物只有在高达近有毒剂量时才会表现出微弱的抑制肿瘤血管生成作用^[4]. Combretastatins 是从南非灌木 (*Combretum caffrum*) 中分离出来的一系列活性组分^[5]. 此系列化合物能抑制微管蛋白的聚合, 其中以 Combretastatin A-4 (CA-4) 的活性最好, 并由此广泛开展了对 CA-4 的研究^[6]. CA-4 结构简单, 对微管聚合和细胞有丝分裂具有很高的抑制活性, 同时对秋水仙碱促进的微管聚合有竞争性抑制作用^[7], 是第一个正在开发的破坏肿瘤脉管系统的抗癌药. 为了提高 CA-4 的活性和降低毒副作用, 人们以它作为母体结构进行修饰, 产生了很多的衍生物. 但由于此类抑制剂作用于微管蛋白的具体机制还不很明确, 其改造和修饰还缺乏充足的依据. CA-4 的 A 环在对微管蛋白抑制活性中的作用很重要, 结构比较保守^[8], 因此, 针对 CA-4 的结构, 对 B 环改造得更多. 最近, Pisano 等^[9]合成了一系列针对 B 环改造的 Combretastatins 衍生物, 并测定了各化合物的抗肿瘤活性, 确证了 B 环的立体化学以及芳香性对活性的影响. 为了对 CA-4 的 B 环结构修饰的化合物的构效关系有一个清晰的认识, 本文采用遗传函数分析 (GFA) 方法进行二维定量构效关系研究, 初步了解其中何种描述符对该系列抑制剂活性的贡献较大; 进一步采用比较分子场分析 (CoM-

收稿日期: 2007-03-06.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 30673607) 资助.

联系人简介: 张亮仁, 男, 教授, 主要从事合成与计算机化学研究. E-mail: liangren@bjmu.edu.cn

林文翰, 男, 教授, 主要从事海洋药物化学研究. E-mail: whlin@bjmu.edu.cn

FA)方法和比较分子相似因子分析(CoMSIA)方法,对该系列抑制剂进行了三维定量构效关系研究,建立了直观的QSAR模型;并且考虑微管蛋白结合位点的结构特征,采用分子对接的方法确定了三维构效关系模型的正确性,为更深入地了解并有效地设计新的抑制剂提供了理论指导.

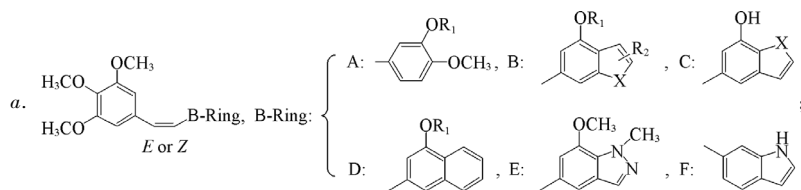
1 实验部分

1.1 数据集

B环结构修饰物的报道较多,但其活性的测定方法与条件存在差异.为使数据分析具有可比性,我们选取Pisano等^[9]合成并测定活性的27个对B环进行改造的Combretastatins衍生物(表1)为研究对象.这些化合物的活性差异达4个数量级,从中随机挑选4个化合物**6**,**13**,**15**和**18**作为测试集,其它23个化合物作为训练集.活性数据采用 pIC_{50} 值, $pIC_{50} = -\lg IC_{50}$, IC_{50} 为半数抑制浓度(mol/L).

Table 1 Structures of the Combretastatin analogues in the training set and test set^a

Comp.	B-Ring	X	<i>E</i> or <i>Z</i> ^b	R ₁	R ₂	Expt.	pIC_{50}		Comp.	B-Ring	X	<i>E</i> or <i>Z</i> ^b	R ₁	R ₂	Expt.	pIC_{50}	
							CoMFA Calc.	CoMSIA Calc.								CoMFA Calc.	CoMSIA Calc.
CA-4	A	—	<i>Z</i>	H	—	8.43	8.67	8.12	14	B	O	<i>E</i>	CH ₃	H	4.12	4.28	4.18
1	B	S	<i>Z</i>	H	H	7.06	7.08	6.89	15^c	C	S	<i>Z</i>	—	—	6.46	6.61	7.22
2	B	S	<i>E</i>	H	H	4.41	4.64	4.39	16	C	S	<i>E</i>	—	—	4.61	4.63	4.65
3	B	O	<i>Z</i>	H	H	7.31	7.72	7.28	17	C	O	<i>Z</i>	—	—	7.27	7.04	7.68
4	B	O	<i>E</i>	H	H	4.56	4.65	4.51	18^c	C	O	<i>E</i>	—	—	5.08	4.67	4.77
5	B	S	<i>Z</i>	H	2-CH ₃	7.64	7.03	6.43	19	D	—	<i>Z</i>	H	—	6.17	6.17	6.50
6^c	B	S	<i>E</i>	H	2-CH ₃	6.08	4.65	4.54	20	D	—	<i>E</i>	H	—	4.25	4.17	4.45
7	B	O	<i>Z</i>	H	2-CH ₃	7.03	6.98	7.30	21	D	—	<i>Z</i>	CH ₃	—	5.00	4.78	4.79
8	B	O	<i>E</i>	H	2-CH ₃	4.91	4.67	4.52	22	D	—	<i>E</i>	CH ₃	—	4.15	4.20	4.13
9	B	S	<i>Z</i>	H	2-phenyl	4.64	4.91	5.37	23	E	—	<i>Z</i>	—	—	4.70	4.76	4.69
10	B	S	<i>E</i>	H	2-phenyl	4.42	4.41	4.33	24	E	—	<i>E</i>	—	—	4.49	4.50	4.68
11	B	S	<i>Z</i>	CH ₃	H	5.09	5.33	5.08	25	F	—	<i>Z</i>	—	—	7.55	7.52	7.56
12	B	S	<i>E</i>	CH ₃	H	4.28	4.25	4.20	26	F	—	<i>E</i>	—	—	5.72	5.44	6.09
13^c	B	O	<i>Z</i>	CH ₃	H	5.12	5.61	5.12									



b. *E* or *Z* represents the trans or cis form; c. represent compounds in test set.

1.2 分子活性构象的构建与叠合

以秋水仙碱与微管蛋白结合的晶体复合物中的构象为模板搭建CA-4的活性构象.在SYBYL 6.91软件包中对CA-4进行优化,采用Tripos力场,加载Gasteiger-Hückel电荷,先以共轭梯度法优化1000步,再以最陡下降法优化至收敛,收敛标准为能量梯度0.042 kJ/(mol·nm).以CA-4为模板,搭建其它26个化合物构象,按同样方法加载电荷和优化后作为化合物的活性构象.

GFA法的分子叠合及分析在Cerius 2 4.10软件包的Drug Discovery和QSAR模块中进行.将在SYBYL 6.91中构建好的化合物导入Cerius 2中,每个分子加载Gasteiger电荷,采用目标叠合的方法,以2,3,4-三甲氧基-苯基上的所有重原子为母核,以CA-4为模板进行柔性叠合.

三维定量构效关系研究的分子叠合及分析在SYBYL 6.91软件包中进行.每个化合物分子保持原Gasteiger-Hückel电荷,以其中2,3,4-三甲氧基-苯甲基上的所有重原子为母核,以CA-4为模板,采用Align Database的方法进行分子叠合.

1.3 GFA模型的建立

在Cerius 2的QSAR模块中,选取默认的13个描述符,包括电性、空间、结构和热力学等4大类.采用缺省值计算各个化合物的描述符.采用GFA方法分析抑制剂的活性与各类物理化学描述符之间

的定量关系时,选择的回归参数设置为进化次数 100000,产生类型为 linear 和 spline,方程的初始长度采用缺省值 4,不固定方程长度,拟合光滑度设置为 1.0,其余参数均采用缺省值.为了检验模型的预测能力,采用交叉验证留一法(Leave-one-out, LOO)考察方程的内在预测能力,得出交叉验证相关系数 $CV-r^2$,它是衡量方程预测能力大小的指标之一.

1.4 CoMFA 和 CoMSIA 模型的建立

用自动生成的方法选定 CoMFA 作用区域,采用 Tripos 标准力场,介电常数与距离有关,以 sp^3 杂化的正一价碳离子为探针,步长为 0.2 nm,对叠合分子外周网格点上的静电场和立体场的大小及分布进行探测.为寻找静电场-立体场最适宜的阈值组合,设置 83.68 ~ 83.68, 104.60 ~ 104.60 和 125.52 ~ 125.52 kJ/mol 等 3 种组合方式.其余参数采用缺省值.采用偏最小二乘法分析时,首先用留一法进行交叉验证,最小过滤值设置分别为 2.092, 4.184, 6.276 和 8.368 kJ/mol,以寻找最适宜的阈值,通过留一法确定模型的最佳主成分数和交叉验证相关系数(q^2).然后根据最佳主成分数进行非交叉验证,获得常规相关系数(R^2),并建立 CoMFA 模型.非交叉验证时采用的最小滤值与交叉验证时相同.

用自动生成的方法选定 CoMSIA 作用区域,选取静电场、立体场、疏水场、氢键受体场和氢键供体场进行考察,通过不同场的组合寻找具有最好交叉验证相关系数的分子场,通过所得最佳场组合,进一步考虑衰减因子(0.2 ~ 0.4)和最小过滤值对 CoMSIA 结果的影响.最小过滤值的设置, q^2 和 R^2 的计算及 CoMSIA 模型的建立与 CoMFA 法相同.

1.5 结合模式

对接工作采用 Autodock 3.05 程序,微管蛋白晶体结构在蛋白质结构数据库(PDB)的序号为 1SA0,修补 A 和 B 两条链缺失的氨基酸残基,添加氢原子和加载 Kollman 电荷.随机选取化合物 **5** 和 **6** 作为结合模式所用的小分子,初始结构采用在 SYBYL 6.91 中构建的构象,添加氢原子,加载 Gasteiger 电荷.对接时选取原复合物中秋水仙碱的结合部位为活性位点中心,产生 4.8 nm × 5.6 nm × 4.0 nm 的盒子,步长 0.0375 nm,对接计算采用 Lamarckian 遗传算法(LGA),每个化合物产生 100 个对接构象,其余计算参数采用程序缺省值.根据每个构象的结合方式和结合能量选择合适的构象.

2 结果与讨论

2.1 GFA 模型

GFA 法共产生 100 个方程,其中描述符主要包括 Apol, PMI-mag, Dipole-mag, Hbond donor, RadOfGyration,说明模型比较稳定.根据 LOF 值、预测能力和描述符变量,选取 5 个方程(表 2).这 5 个方程的 LOF 值都在 0.5 左右,BS- r^2 和 CV- r^2 都在 0.8 以上,包括了使用频率最高的几项描述符.

Table 2 Equations of GFA

No.	Equation	LOF	r^2	CV- r^2	BS- r^2	F-test
1	$A = 3.8053 + 0.99175(\text{"H-bond donor"} + 0.002421(3422.6 - \text{"Apol"})) + 0.003699(1326.93 - \text{"PMI-mag"})$	0.496	0.887	0.843	0.887	49.740
2	$A = 3.80096 + 0.003721 - (1326.93 - \text{"PMI-mag"}) + 1.00586 \times (\text{"H-bond donor"} + 0.00259(13374.4 - \text{"Apol"}))$	0.506	0.885	0.840	0.885	48.584
3	$A = 3.7794 + 0.861847(\text{"H-bond donor"} + 0.000958(14181.7 - \text{"Apol"})) + 0.003661(1326.93 - \text{"PMI-mag"})$	0.515	0.883	0.823	0.883	47.684
4	$A = 3.78318 + 0.003774(1326.93 - \text{"PMI-mag"}) + 0.667744(\text{"Dipole-mag"} - 3.86132) + 0.003478 \times (1342.26 - \text{"Apol"})$	0.515	0.898	0.848	0.898	55.650
5	$A = 3.76654 + 3.32606(4.34874 - \text{"RadOfGyration"}) + 0.696031 \times (\text{"Dipole-mag"} - 3.86132) + 0.004052(13374.4 - \text{"Apol"})$	0.537	0.894	0.850	0.894	53.158

Hbond donor 在方程中的系数最大,而且为正,说明化合物中含有氢键供体对其生物活性有很大的贡献;Apol 和 Dipole-mag 都是电性参数,Apol 表示的是分子极化率,变量出现频率最高,但其系数符号为负,说明化合物不应有太大的极化率,即应该是较疏水的分子,Dipole-mag 表示分子偶极矩,出现在两个方程中,但系数为正,说明化合物分子还应该有一定的极性;PMI-mag 和 RadOfGyration 都是空间参数,PMI-mag 表示主惯性矩,RadOfGyration 表示分子旋转半径,均与分子体积大小相关,两者在

方程中的系数均为负,说明化合物分子的体积太大会降低化合物的活性.

2.2 CoMFA 模型

选取了不同的数值进行 CoMFA 计算,结果表明,不同的阈值和最小过滤值对 CoMFA 模型的影响较大,其中静电场和立体场能的阈值均为 83.68 kJ/mol,偏最小二乘法分析采用的最小过滤值设置为 4.184 kJ/mol 时,得到的结果最为理想.

首先对训练集的 23 个化合物进行 Leave-one-out 交叉验证,得到交叉验证相关系数 $q^2 = 0.630$,最佳组分数为 4,由最佳组分数建立的 CoMFA 模型的常规相关系数 $R^2 = 0.975$, $F = 175.937$,标准方差 $SEE = 0.244$,立体场和静电场的贡献值分别为 0.576 和 0.424.一般 PLS 分析法中, $q^2 > 0.5$ 时,所得到的模型具有可信的预报能力,非交叉验证的 $R^2 > 0.9$ 时,表明模型具有很好的自身一致性.图 1 为训练集与测试集化合物的实验活性与 CoMFA 模型的预测活性的 pIC_{50} 值之间的线性关系.由图 1 可以直观地看出线性关系均很理想,斜率近似为 1,证明 CoMFA 模型可靠,具有较强的预测能力.对随机挑选的测试集化合物 **6**, **13**, **15** 和 **18** 的活性预测结果表明,实验值与预测值之间的残差很小,这也进一步证明了此模型具有好的预测能力.

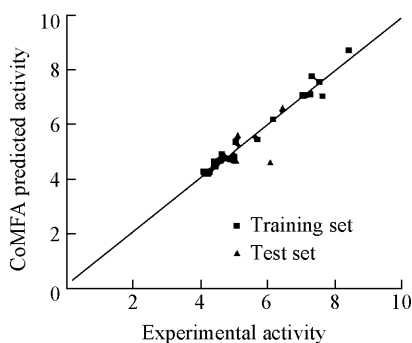


Fig. 1 CoMFA predicted vs. experimental activities of the Combretastatin analogues

2.3 CoMSIA 模型

CoMSIA 与 CoMFA 相比,在立体场(S)和静电场(E)的基础上,增加了疏水场(H)、氢键供体场(D)和氢键受体场(A),所得结果受化合物的叠合规则影响相对较小,并且能更加直观地解释化合物的构效关系^[10].在实际应用中,不同的分子场组合适用于不同类型的数据集.本文对 5 种分子场的不同组合方式包括 S-E, S-E-H, S-E-H-D, S-E-H-A 和 S-E-H-D-A 均进行了 CoMSIA 模型的构建(网格点步长和衰减因子均为缺省值).研究发现, S-E-H-D-A 的组合所得结果最佳.

在 CoMSIA 计算中,采用高斯函数计算分子的相似因子,函数中包含一个 α 参数,称为衰减因子,其取值对计算结果有影响,因此在此基础上进一步考察衰减因子和最小滤值对 CoMSIA 结果的影响,结果显示衰减因子对所得模型影响很大,最小滤值的设定对模型也有一定影响,当衰减因子为 0.3,最小滤值为 4.184 kJ/mol 时,所得模型较好.其统计学参数如下:交叉验证相关系数 $q^2 = 0.634$,最佳组分数为 3,由最佳组分数建立的 CoMSIA 模型的常规相关系数 $R^2 = 0.932$, $F = 87.089$,标准方差 $SEE = 0.391$,各种场的贡献值分别为 0.117(S), 0.192(E), 0.143(H), 0.343(D), 0.205(A).

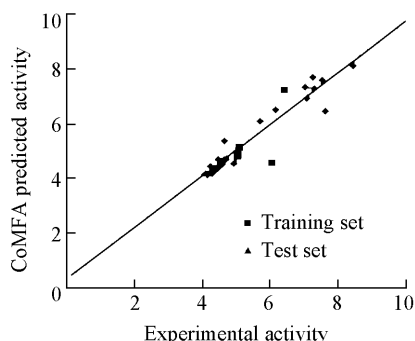


Fig. 2 CoMSIA predicted vs. experimental activities of the Combretastatin analogues

图 2 为训练集与测试集化合物的实测活性值与 CoMSIA 模型的预测活性的 pIC_{50} 值之间的线性关系.可以直观地看出线性关系均很理想,斜率近似为 1,证明 CoMSIA 模型也很可靠,具有较强的预测能力.对随机挑选的测试集化合物 **6**, **13**, **15** 和 **18** 的活性预测结果表明,实验值与预测值之间的残差

很小,进一步证明了此模型具有很好的预测能力.

2.4 GFA 模型方程、CoMFA 和 CoMSIA 模型的三维等值线图与分子对接结果的综合分析

CoMFA 和 CoMSIA 计算结果可以直观地以三维等势图的形式表达(图 3).在 CoMFA 模型立体场和静电场(均以化合物 **1** 和 **26** 为参考分子)三维等势图[图 3(I)]中,A 区表示在该区域引入大体积基团有利于提高化合物的活性,B 区则相反;C 区表示在该区域引入带负电荷的基团有利于提高化合物的活性,D 区则相反.在 CoMSIA 模型的疏水场(以化合物 CA-4 和 **8** 为参考分子)三维等势图[图 3

(II)]中, E区表示在该区域引入疏水基团有利于提高化合物的活性. 在 CoMSIA 模型的氢键供体和受体场(以化合物 CA-4 和 **8** 为参考分子)三维等势图[图 3(III)]中, F区表示在该区域引入氢键供体有利于提高化合物的活性; G区表示在该区域引入氢键受体有利于提高化合物的活性, H区则相反.

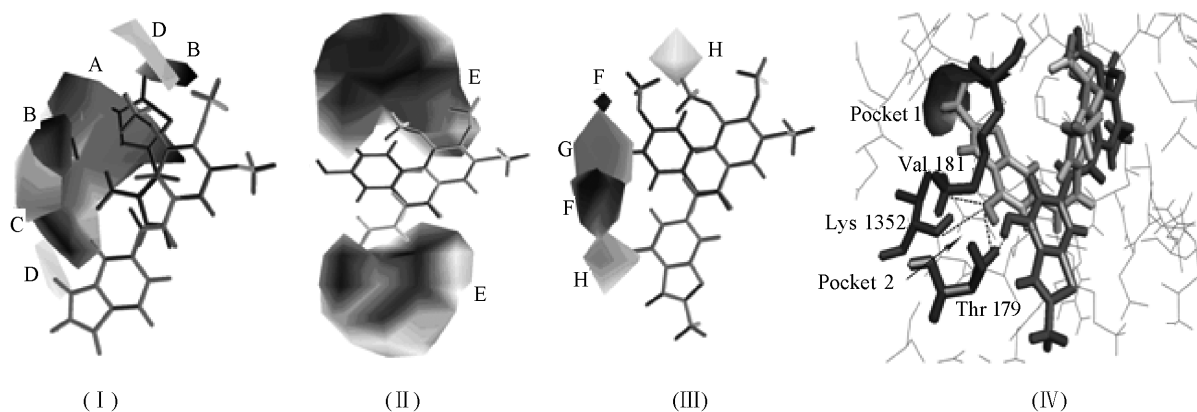


Fig. 3 Contour plots of CoMFA and CoMSIA, and the docking interaction pattern of tubulin with compounds **5** and **6**

(I) The contour plots of CoMFA steric fields and electrostatic fields; (II) the contour plots of CoMSIA hydrophobic fields; (III) the contour plots of CoMSIA H-bonding donor and acceptor fields; (IV) the docking interaction pattern of tubulin with compounds **5** and **6**.

首先, 在 GFA 方法所得的方程中, 空间立体参数 PMI-mag 和 RadOfGyration 都为负值, 说明抑制剂分子的体积不应太大, 通过分子对接所得的结果可以看出, 抑制剂分子是包裹在微管蛋白的氨基酸残基中的, 若分子体积太大就会与周围氨基酸残基发生碰撞, 导致活性降低, 甚至因为无法进入活性位点而失活. 同时从图 3(I) 可见, 根据 CA-4 的 B 环改造的苯并噻吩基团所在位置是大片的 A 区域, 表示在该区域放置较大的立体基团会增加活性; 顺式化合物的苯并噻吩环的 2 位附近分布 B 区域, 表示此区域只允许引入较小的基团, 如甲基(化合物 **5** 和 **7**), 但若引入较大的基团, 如苯环(化合物 **9**)则活性会降低近 1000 倍; 4 位的羟基附近有 B 区域分布, 说明该区域不应引入较大基团, 否则活性会下降 10 ~ 100 倍(如化合物 **11**, **13**, **21**, **23**). 从对接结果[图 3(IV)]可以看出, 苯并噻吩环的 2 位落入 β 亚基上的 Thr 314, Val 315, Asn 350, Val 351 包裹形成的口袋 Pocket 1 中, 只容得下一个甲基基团, 若再增大则发生碰撞, 导致活性大大降低. 4 位的羟基落在 α 亚基的 Thr 179, Val 181 和 β 亚基的 Lys 1352 所形成的口袋 Pocket 2 中, 并与它们形成氢键. CoMSIA 模型中立体场的三维等势图与 CoMFA 模型的基本一致, 只不过在反式化合物的苯并噻吩环的 2 位附近有一 B 区域, 表明在该区域附近只能允许引入较小的基团(如甲基), 但若引入较大基团(如苯环), 则活性会降低(如化合物 **10**).

在 GFA 方程中 Hbond donor 的系数最大, 符号为正, 从分子对接结果可以看出, 不论顺式还是反式, 氢键在抑制剂与微管蛋白相互作用时确实起了较大的作用. 从 CoMSIA 模型的各种场的贡献可知, 氢键供体和氢键受体场的贡献稍大, 说明这组数据集与受体结合时, 氢键的形成比较重要. 从图 3(III) 中可见 CA-4 B 环上的羟基附近既有 F 区域又有 G 区域, 说明该位置的羟基既可以作为氢键供体又可以作为氢键受体. 而在化合物 **5** 的分子对接中, 同等位置的苯并噻吩环 4 位的羟基作为氢键供体与 α 亚基上的 Thr 179 氨基酸残基的羰基 O 原子形成氢键, 同时以氢键受体与 Val 181 氨基酸残基以及 β 亚基上的 Lys 1352 氨基酸的 N 原子形成氢键, 且两个化合物的活性都较高. 反式化合物 **8** 的苯并噻吩环 4 位羟基的附近存在 F 区域和 H 区域, 预示着该羟基应作为氢键供体. 同时对接结果中化合物 **6** 的苯并噻吩环 4 位的羟基可以与 α 亚基上的 Thr 179 氨基酸残基的 O 原子形成氢键.

对于静电场, 从图 3(I) 中可以看出, C 区域主要分布在顺式化合物(如化合物 **1**)的苯并噻吩环 4 位附近, 表示该区域应有一负电基团; 而在反式化合物(如化合物 **26**)的苯并吡咯环 1 位附近有一 D 区域, 说明此区域加一正电基团活性会增加. 在 CoMSIA 模型中静电场的三维等势图也与 CoMFA 模型的基本一致, 只不过在顺式化合物 B 环羟基的邻位附近有一更为明显的 C 区域, 说明此区域若引入负电基团活性可能会增加(如 CA-4). 通过对比化合物 **1** 与 **15**, **3** 与 **17**, 发现此特征并不是十分显著. 从疏

水场的三维等势图即图 3(II)可以看出, A 和 B 环所在的区域均为 E, 表明此区域适宜放置疏水基团。Apol 和 Dipole-mag 都是电性参数, 但在方程中两者的系数相反, 看似相互矛盾, 但结合 CoMFA 和 CoMSIA 的静电场和疏水场的三维等势图以及分子对接的结果可以看出, A 和 B 环所在的区域适宜放置疏水基团, 是由于抑制剂分子所处的位置是由微管蛋白氨基酸残基所包裹的疏水口袋, 疏水基团有利于抑制剂与靶酶的结合, 但是两者结合时也需要有氢键产生, 因此同时要求抑制剂应含有极性基团, 静电场中显示的正、负电基团的位置也可以由此说明, 分布在顺式化合物如(化合物 1)苯并噻吩环的 4 位附近的 C 区域和在反式化合物(如化合物 26)的苯并吡咯环 1 位附近的 D 区域, 都显示应有一极性基团参与氢键的形成。

综上所述, 本文采用 GFA 法得到了抑制剂化合物活性与一些描述符的定量关系, 建立了定量构效关系的方程, 并采用 CoMFA 和 CoMSIA 法建立了直观的三维定量构效关系模型, 两者无论自身一致性还是外在预测活性都很好, 而且可以与分子对接所得的结果相互解释、相互验证, 为进一步的 Combretastatins 衍生物的结构优化和改造提供了一定的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Thorpe P. E. Clin. Cancer Res. [J], 2004, 10(2): 415—427
- [2] Jordan M. A., Wilson L. Nature Rev. Cancer [J], 2004, 4: 253—265
- [3] Li Wei(李薇). Foreign Med. Sci. Oncol Sect. (国外医学肿瘤学分册) [J], 2005, 32(6): 438—441
- [4] Attard G., Greystoke A., Kaye S., et al. Pathol. Biol. [J], 2006, 54: 72—84
- [5] Srivastava V., Negi A. S., Kumar J. K., et al. Bioorg. Med. Chem. [J], 2005, 13(21): 5892—5908
- [6] Dzierzbicka K., Kolodziejczyk A. M. Polish J. Chem. [J], 2004, 78: 323—341
- [7] Lin C. M., Singh S. B., Chu P. S., et al. Mol. Pharmacol. [J], 1988, 34(2): 200—208
- [8] Tron G. C., Pirali T., Sorba G., et al. J. Med. Chem. [J], 2006, 49: 3033—3044
- [9] Simoni D., Romagnoli R., Pisano C., et al. J. Med. Chem. [J], 2006, 49: 3143—3152
- [10] Klebe G., Abraham U., Mietzner T. J. J. Med. Chem. [J], 1994, 37: 4130—4146

QSAR and Binding Mode of a Series of Combretastatin Analogues as Tubulin Inhibitors

TIAN Ran^{1,2}, JI Yu-Bin¹, LIU Zhen-Ming², JIN Hong-Wei², ZHANG Liang-Ren^{2*}, LIN Wen-Han^{1,2*}

(1. Research Center on Life Science and Environmental Science, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract The quantitative structure-activity relationship(QSAR) of a series of combretastatin analogues with ring B modification was studied. The two dimensional structure-activity relationship was carried out by genetic function analysis(GFA) method. The results indicate that Apol, PMI-mag, Dipole-mag, Hbond donor, and RadOfGyration descriptors contributed significantly to the activities. Furthermore, a three dimensional structure-activity was performed *via* comparative molecular field analysis(CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis(CoMSIA). An analyses of CoMFA and CoMSIA models resulted in a cross validated coefficient(q^2) of 0.630 and 0.634 respectively, which showed a strong predictive ability. The contourmaps of CoMFA and CoMSIA provided smooth and interpretable explanation of the structure-activity relationship of the selected compounds. A molecular docking was used to analyze and validate the QSAR models. Those results provide a useful information to design novel tubulin inhibitors.

Keywords Combretastatin analogues; QSAR; Genetic function analysis; Comparative molecular field analysis; Comparative molecular similarity indices analysis (Ed.: J, H, Z)