

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1抑制剂药效团模型的建立

张文婷¹, 鄢浩², 姜凤超^{1*}

(华中科技大学 1. 同济医学院药学院, 2. 同济医学院附属同济医院药学部, 湖北 武汉 430030)

摘要: 建立聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 [poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1] 抑制剂的药效团模型, 探讨其与 PARP-1 的作用机制。利用 Catalyst 软件系统, 选择具有较高体外抑制活性的 8 种结构类型的 38 个化合物作为训练集, 经构象分析, 分子叠合等过程构建出药效团模型。结合 PARP-1 的作用机制等因素, 得到一个含有两个氢键接受体和两个芳香疏水性基团的 PARP-1 抑制剂药效团模型。本文建立的药效团模型的可靠性较高 (RMS = 0.46, Correl = 0.91, Weight = 2.06, Config = 15.97), 不但给出了作用位点的相关信息, 而且具有良好的活性预测能力, 有助于新型结构的 PARP-1 抑制剂的设计。

关键词: 计算机辅助药物设计; PARP-1 抑制剂; 药效团模型

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2007)03 - 0279 - 07

Construction of pharmacophore model of PARP-1 inhibitor

ZHANG Wen-ting¹, YAN Hao², JIANG Feng-chao^{1*}

(1. School of Pharmacy, 2. Tongji Hospital of the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: To construct the pharmacophore model of the poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor and to investigate the possible inhibitory mechanisms, ten pharmacophore models of PARP-1 inhibitor were established from the training set of thirty-eight PARP-1 inhibitors with conformer analysis and pharmacophore mapping by using the Catalyst software. Based on the mechanism of action and the known structure-activity relationship of PARP-1 inhibitor, an optimal pharmacophore model including two hydrogen-bonding acceptors and two aromatic hydrophobic core was confirmed. The reliability of the optimal pharmacophore model is preferably with RMS = 0.46, Correl = 0.91, Weight = 2.06, and Config = 15.97. This pharmacophore model not only provided some information about the interaction between enzyme and compound, but also showed excellent forecast ability and contributes to design the PARP-1 inhibitors with undiscovered structure.

Key words: CADD; PARP-1 inhibitor; pharmacophore model

PARP-1 抑制剂早期是作为抗肿瘤药物增效剂, 后发现广泛存在于人体中枢神经系统的 PARP-1, 与神经退行性疾病, 大脑缺血性损伤和休克等疾病病理过程有关^[1]。目前认为 PARP-1 可导致 ATP 耗竭的细胞死亡: 在氧化应激和 DNA 损伤条件下, PARP-1 被过度激活, 倾向于一种“自杀机制”而大量消耗底物 NAD⁺ 和 ATP, 使细胞能量耗竭, 导致细

胞坏死, 最终引起器官组织的损伤^[2]。研究表明, 抑制 PARP-1 和降低其基因表达均可产生神经保护作用, 达到治疗以上疾病的目的。因此, 设计能够用于神经细胞保护的 PARP-1 抑制剂正成为人们所关注的领域。已有不少研究进行了化合物与 PARP-1 催化部位的分子对接实验, 提供了 PARP-1 抑制剂的构效关系和作用机制方面的信息^[3]。

药效团模型法是一种最大限度利用已有分子的三维结构信息进行药物分子设计的方法^[4]。目前发现的 PARP-1 抑制剂结构比较复杂, 选择性差, 合成难度较大, 而且作用机制尚不明确。因此本文利

收稿日期: 2006-08-29.

* 通讯作者 Tel: 86 - 27 - 83692749,

E-mail: fengchao@mails.tjmu.edu.cn

用已报道的 PARP-1 抑制剂,选择在体外实验中对 PARP-1 抑制活性较高的不同结构类型的化合物为样本,通过计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD),找到化合物共同的药效作用模式,总结出对活性至关重要的药效特征元素及其空间排列形式即药效团模型 (pharmacophore model),并在数据库中搜寻符合此药效团结构特征的化合物,并以其作为先导物设计出具有新型结构特征的 PARP-1 抑制剂。

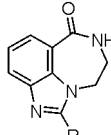
材料与amp;方法

药效团模型的构建 PARP-1 抑制剂药效团的研究采用了 MSI公司的 Catalyst软件包,在 SGI图形工作站上完成,主要模块包括: View Compound Workbench, View Hypothesis Workbench, Generate Hypothesis Workbench。药效团识别的基本步骤包括活性化合物的选择、构象分析和分子叠合。

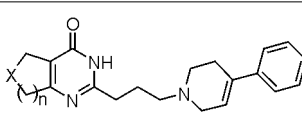
活性化合物的选择 为了使所建立的药效团模型更具有代表性,本实验选取了不同文献报道的多种结构类型化合物,包括苯并咪唑类、喹唑酮类、喹噁啉类、取代尿嘧啶衍生物类、菲啶类、腺苷取代二氢异吡啶酮类和酞嗪酮类等。从中选取了在体外实验中对 PARP-1 具有较高抑制活性的 38 个化合物组成一个分子集合 (表 1),所选择的化合物均满足 $IC_{50} \leq 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,且活性值相差在三个数量级以内。

在 Catalyst中的 View Compound模块里建立化合物的结构,并对其二维和三维空间结构进行优化,利用 3D Minimize 求出具有最低能量的三维空间构象。

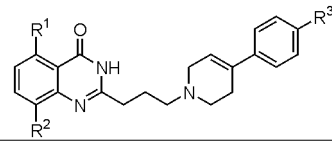
Table 1 The structure and conformation number of the selected compounds



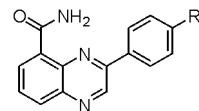
Compound	R	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
1	H	299	3
2	(CH ₂) ₂ Ph	26	30
3	Ph-4-O(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	63	80



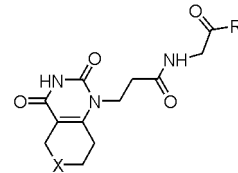
Compound	X	n	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
4	CH ₂	1	249	120
5	(Me)CH	2	274	95



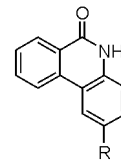
Compound	R ¹	R ²	R ³	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
6	H	H	H	21	107
7	H	H	Cl	23	118
8	H	Cl	F	13	103
9	H	Me	F	16	92
10	Cl	H	H	68	104

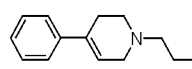
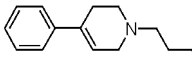


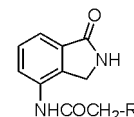
Compound	R	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
11	CN	101	13
12	CF ₃	118	26
13	OMe	71	10



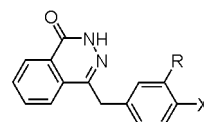
Compound	X	R	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
14	S	4-OMe-Phenyl	25	195
15	S	4-PyridazinylPhenyl	25	199
16	CH ₂	4-PhenylPiperazin-1-yl	200	174

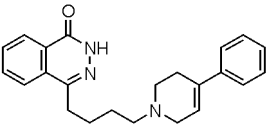


Compound	R	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
17		46	93
18		119	113
19	NHCOCH ₂ N(Me) ₂	110	28



Compound	R	IC_{50} / nmol \cdot L $^{-1}$	No. of conformation
20	4-(5'-CO-adenosine) piperazin-1-yl	45	232
21	CH ₂ CO-(5'-NH-CH ₂ -adenosine)	100	252



Compound	X	R	IC ₅₀ /nmol•L ⁻¹ *	No. of conformation
22	H	H	770	5
23	H	OCOMe	36	64
24	H	NHCOMe	90	50
25	H	NHCOEt	20	87
26	H	NHCOC ₃ H ₇	90	89
27	H	NHCO-Cyclopropane	55	62
28	H	5-NHCO-4-Me-2-Phenylthiazole	27	96
29	H	2-NHCO-5-(Thiophen-3-yl) Thiophene	56	96
30	H	CONHEt	50	58
31	H	Pyrrolidin-2-one-1-yl	120	85
32	H	Pyrrolidin-2,5-dione-1-yl	12	56
33	Cl	Pyrrolidin-2,5-dione-1-yl	19	58
34	F	Pyrrolidin-2,5-dione-1-yl	5.0	61
35	F	3-Methylpyrrolidin-2,5-dione-1-yl	3.8	88
36	F	3-Phenylpyrrolidin-2,5-dione-1-yl	6.8	103
37	F	Piperidine-2,6-dione-1-yl	4.1	65
38			64	99

* The data of IC₅₀ from ref. [5] (compd. 1 - 3), [6] (compd. 4 - 5, 17 - 19, 38), [7] (compd. 6 - 13), [8] (compd. 14 - 16), [9] (compd. 20 - 21) and [10] (compd. 22 - 37), separately

化合物的构象分析 药物分子在与靶点发生相互作用时,为了能和受体靶点产生好的几何匹配和能量匹配,会采用特定的构象模式,即活性构象(active conformer)。然而药物和受体发生相互作用是一个动态诱导契合的过程,因此药物分子的活性构象不一定是最低能量构象,但通常是能量较低的构象。所以在进行分子叠合之前对分子集中的化合物进行构象分析是很有必要的。

在体内环境条件下,当药物分子和受体相互作用时,其活性构象和能量最低构象之间的能量差在一定的范围内变化是允许的,这些变化所消耗的能量可以通过药物与受体结合时产生的效应而得到补偿。因此,在 Catalyst 软件包中,给出了构象分析的一个经验性能量截断缺省值:84 kJ•mol⁻¹。也就是说,为适合受体结构的变化,84 kJ•mol⁻¹以内的低能分子构象都有可能与受体结合。采用 Best Quality 模式,将最大构象数目设定为 255 个,对所构建的化合物分子进行处理,生成了一系列的低能构象。经构象分析之后,每个活性分子都可以得到相应的一组与其能量相对应的低能构象,表 1 中列出了经构象分析后得到的化合物构象数。

分子叠合 以活性最高的分子的最低能量构象

为模板,进行分子叠合,以寻找合适的药效团模型。而在叠合的过程中,经过多次的叠合、计算和修正,所有化合物包括作为模板的分子构象也随着发生改变,因此通过分子叠合来确定药效团的过程实际上也是确定药效构象的过程。利用 View Hypothesis Workbench 模块搜寻所选的化合物的药效基团元素。通过搜寻确定该组化合物分子集中具有氢键接受体(hydrogen-bonding acceptor, HBA)、氢键供体(hydrogen-bond donor, HBD)、脂质疏水中心(hydrophobic aliphatic, HPAL)、芳香疏水中心(hydrophobic aromatic, HPAR)和环芳香性(ring aromatic, RA)等药效特征元素。

将选定的化合物导入 Generate Hypothesis Workbench,并输入其活性值,考虑到本文选取的化合物分子的活性数据来自于不同作者的多组实验,同时活性检测都可能存在一定的误差,因此将活性数据的不确定度(activity uncertainty)设置为 3.0。由 Catalyst 中的 Generate Hypothesis 命令生成药效团模型。

根据药效基团元素分析结果,选择氢键接受体(HBA)、氢键供体(HBD)、脂质疏水中心(HPAL)、芳香疏水中心(HPAR)、环芳香性(RA) 5 个药效团模型参数。设定生成的药效团模型包含的药效元素(*n*)范围为:1 ≤ *n* ≤ 10。在产生药效团的过程中采用了 Catalyst 中参数的缺省设置。将所有参数设定完后,通过 Catalyst 中的 Cat Hypo 命令识别并确定药效团。

利用 Generate Hypothesis 模块,计算结果给出了 9 个得分最高的药效团模型及相应的统计评价得分。

结果与讨论

利用层次聚类分析(hierarchical cluster analysis)方法,按照药效团空间相似性评价将 9 个药效团模型分为两类:药效团模型 1, 3, 4, 5, 6, 7(均含有两个氢键接受体和两个芳香疏水基团)为第一类,其他药效团模型为第二类。从模型的统计评价来看,第一类中的药效团模型比第二类中的药效团模型具有更好的预测能力。其中具有较好的相关系数和权重度(RMS = 0.46, Correl = 0.91, Weight = 2.06, Config = 15.97)的模型 1 是最佳药效团模型(图 1)。

最佳药效团模型包含两个氢键接受体、两个芳香疏水性基团,表明该类药物在与 PARP-1 发生识

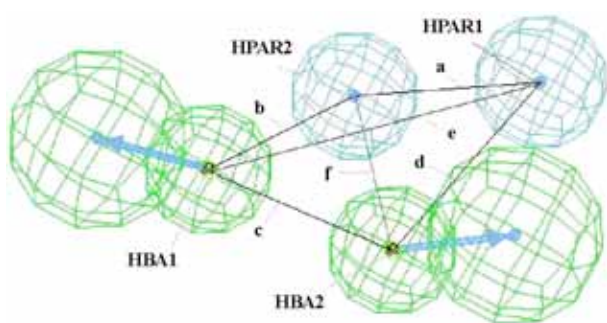


Figure 1 The optimal pharmacophore model

别过程时,主要存在两类较强的相互作用,即氢键结合和芳香疏水性相互作用。而且各药效团均需满足一定的空间约束(即各药效团之间的距离 $a = 0.56$ nm, $b = 0.40$ nm, $c = 0.49$ nm, $d = 0.60$ nm, $e = 0.88$ nm, $f = 0.31$ nm)。

1 药效团模型的可靠性检验

根据化合物集数据建立的结构活性关系, Catalysis 通过所选化合物的活性构象和药效团模型的叠合程度 (Fit 值), 可以对每个化合物进行活性预测。化合物活性构象的能量值, 与最佳药效团模型的匹配性以及活性预测值等具体数据见表 2。

将该组化合物的活性预测值与实验值进行线性回归, 回归直线的回归系数 $R = 0.91$ (图 2) 表明该模型具有较高的可靠性。

将化合物 37 与药效团模型进行叠合 [图 3 (左)], 结果非常匹配 (Fit = 7.00, 预测值 $4.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 实测值 $4.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 此时化合物 37 的活性构象处于能量较低构象 ($E_{\text{Conform}} = 1.6555 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)。

2 药效团模型对训练集外的化合物活性预测能力

为了进一步考察所建立的 PARP-1 抑制剂的药

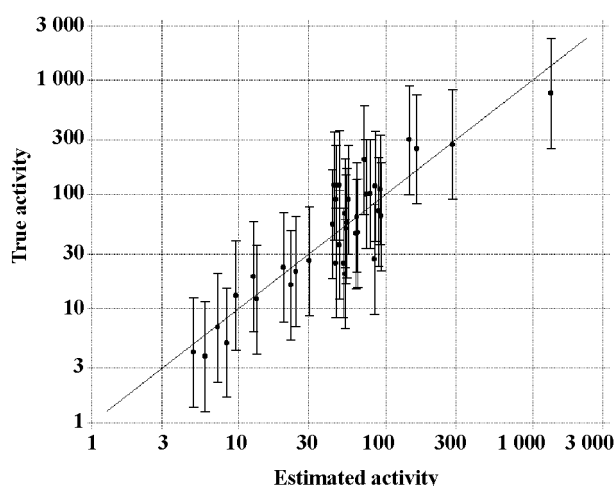


Figure 2 Correlation line of estimated activity vs actual activity for the training compounds

效团模型的适用性, 本文选择了化合物集以外 12 个文献报道的 PARP-1 抑制剂 (化合物 39 ~ 50) 与最佳药效团模型进行了叠合, 并对其活性进行了预测。化合物结构、活性构象的能量值、与模型的匹配性以及活性预测值等具体数据见表 3。其中化合物 49 与药效团模型叠合的结果比较理想 [图 3 (右)], 而且根据药效团模型预测的活性值与实验值也比较接近 (Fit = 6.74, 预测值 $\text{IC}_{50} = 8.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 实测值 $\text{IC}_{50} = 3.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

表 3 中的结果显示, 所得的 PARP-1 药效团模型与化合物集外的 12 个 PARP-1 抑制剂均能较好的匹配, 并且能较准确的预测其活性, 说明该药效团模型具有很强的预测能力和适用性。

3 抑制剂与 PARP-1 活性部位的相互作用

本文提出的药效团模型表明, 抑制剂与 PARP-1 的识别和作用过程中, 主要作用力是氢键和芳香疏

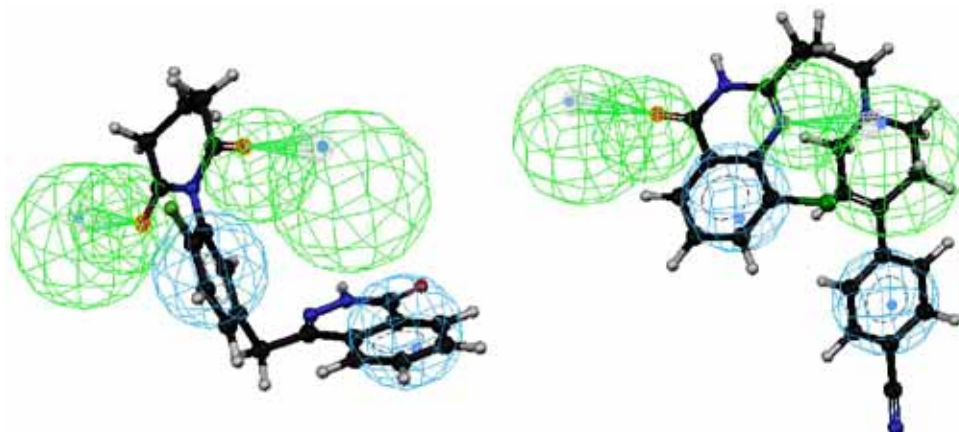


Figure 3 Mapping of the compound 37 (left) and 49 (right) onto the optimal pharmacophore model

Table 2 The matching of compounds with pharmacophore

No.	$E_{\text{Conform}}^{\text{a}}$ /kJ·mol ⁻¹	Fit ^b	Mapping ^c	Estimated activity ^d	Actual activity ^d	Error ^e	Activity uncertainty
1	0	5.53	[13 15 * 7]	140	300	-2.1	3.0
2	21.571 1	6.21	[13 15 35 7]	30	26	+1.2	3.0
3	80.994 9	5.88	[13 15 * 7]	64	63	+1.0	3.0
4	32.987 6	5.48	[5 13 46 *]	160	250	-1.5	3.0
5	30.292 6	5.24	[5 13 46 *]	280	270	+1.0	3.0
6	57.505 6	6.30	[15 4 45 9]	25	21	+1.2	3.0
7	15.660 1	6.39	[4 15 47 7]	20	23	-1.1	3.0
8	40.162 1	6.71	[4 15 45 7]	9.6	13	-1.4	3.0
9	9.252 3	6.34	[15 4 45 7]	23	16	+1.4	3.0
10	33.024 8	5.97	[* 15 45 9]	53	68	-1.3	3.0
11	40.550 5	5.79	[10 11 * 15]	79	100	-1.3	3.0
12	4.520 6	5.76	[10 11 * 15]	84	120	-1.4	3.0
13	2.782 7	5.74	[10 11 * 15]	90	71	+1.3	3.0
14	66.167 2	6.03	[29 41 * 47]	46	25	+1.8	3.0
15	59.076 4	5.98	[17 30 * 5]	51	25	+2.1	3.0
16	41.431 7	5.84	[26 17 57 *]	72	200	-2.8	3.0
17	31.430 4	5.88	[* 14 52 9]	65	46	+1.4	3.0
18	57.458 9	6.04	[* 39 3 34]	45	120	-2.7	3.0
19	46.556 6	5.73	[29 * 14 3]	91	110	-1.2	3.0
20	67.825 8	5.89	[53 22 * 9]	62	45	+1.4	3.0
21	55.940 6	5.82	[33 3 53 *]	74	100	-1.4	3.0
22	0	4.57	[* 14 25 11]	1 300	770	+1.7	3.0
23	49.870 0	6.01	[* 34 9 23]	48	36	+1.3	3.0
24	0.908 4	5.94	[* 34 9 23]	56	90	-1.6	3.0
25	28.845 6	5.96	[* 35 9 24]	53	20	+2.7	3.0
26	79.160 8	6.03	[34 * 9 23]	46	90	-2.0	3.0
27	0.880 1	6.05	[* 34 11 23]	44	55	-1.3	3.0
28	32.770 4	5.77	[* 34 11 23]	83	27	+3.1	3.0
29	23.304 8	5.96	[* 34 11 23]	54	56	-1.0	3.0
30	9.107 0	5.96	[* 32 9 24]	54	50	+1.1	3.0
31	30.039 8	6.00	[* 28 11 23]	49	120	-2.5	3.0
32	12.307 9	6.56	[32 28 11 23]	13	12	+1.1	3.0
33	3.429 1	6.59	[32 28 9 23]	13	19	-1.5	3.0
34	1.635 8	6.77	[35 33 7 24]	8.3	5	+1.7	3.0
35	39.930 8	6.92	[33 35 7 24]	5.9	3.8	+1.6	3.0
36	6.996 9	6.83	[28 32 11 23]	7.2	6.8	+1.1	3.0
37	1.655 5	7.00	[28 32 9 23]	4.9	4.1	+1.2	3.0
38	4.625 8	5.72	[* 4 51 11]	93	64	+1.4	3.0

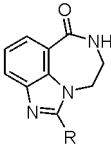
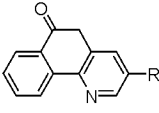
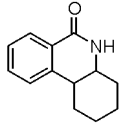
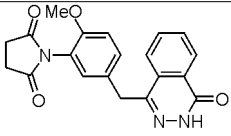
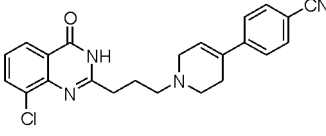
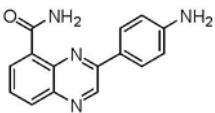
^a Represents the potential energy of the structure bearing the alignment with the pharmacophore model. ^b The inosculated degree of pharmacophore model with the related compounds. ^c The data show that the matching degree of pharmacophore element with the specifically conformation of the compounds ([HBA1 HBA2 HPAR1 HPAR2]); the asterisk (*) means can't matching with pharmacophore element. ^d The value of IC₅₀ (nmol·L⁻¹). ^e Error means the ratio of estimate activity with actual activity

水性相互作用,已有的研究结果也支持了这种结论。

Am in等^[11]以 PARP的底物 NAD⁺为模板进行研究,发现 PARP-1的催化活性部位可以大致分为供给域(the donor site)和接受域(the acceptor site)两部分。接受域与聚腺苷二磷酸核糖链的 ADP部位结合。供给域与底物 NAD⁺结合,此部位可以分为三个亚结合域,分别为烟酰胺-核糖结合部位,磷酸结合部位和腺苷-核糖结合部位。大部分的 PARP

抑制剂都是与 PARP的烟酰胺结合域相互作用,竞争性抑制 NAD⁺,因此与烟酰胺的结构具有相似性。根据 PARP-1抑制剂复合物晶体结构和分子对接试验结果,共同特点是化合物的氨基或内酰胺结构可以与酶分子的 Gly863, Ser904的相应基团形成氢键,其芳香环状结构与酶的 Tyr896和 Tyr907产生疏水相互作用^[12]。Gabriele等^[3]利用分子对接和 QSAR的方法对部分 PARP-1抑制剂进行了构效关

Table 3 The matching of other compounds with pharmacophore

No.	R	$E_{\text{Conform.}}$ /kJ·mol ⁻¹	Fit	Estimated activity	Actual activity	Error
						
39	Me	0	5.52	150	141	+1.1
40	Ph-4-Me	1.026 0	5.53	140	111	+1.2
41	Ph-3-(CO-(4'-methylpiperazin))	81.384 7	5.60	120	161	-1.3
42	C ₂ H ₅ -Ph-4-COOEt	56.778 1	5.89	64	97	-1.5
43	CH ₂ N(Me)-CH ₂ -Ph	21.961 6	5.88	65	88	-1.3
44	CH ₂ -1-Piperidine	71.794 8	5.72	93	109	-1.2
						
No.	R	$E_{\text{Conform.}}$ /kJ·mol ⁻¹	Fit	Estimated activity	Actual activity	Error
45	H	0	5.45	170	116	+1.5
46	NH ₂	0	5.44	180	180	1
47		0	4.07	4 200	7 500	-1.8
No.	Compound	$E_{\text{Conform.}}$ /kJ·mol ⁻¹	Fit	Estimated activity	Actual activity	Error
48		0.031 2	6.28	26	33	-1.3
49		15.675 8	6.74	8.8	3.0	+2.9
50		4.558 2	5.77	83	87	-1

* The data of IC₅₀ from ref. [5] (compd. 39 - 44), [7] (compd. 49, 50), [10] (compd. 48), [13] (compd. 45, 46) and [14] (compd. 47), separately

系研究,也得出化合物的氨基部位与酶的 Gly863 形成氢键和芳香环部分与酶的 Tyr907 侧链的芳香结构形成 π - π 相互作用的结论。并根据相应的 QSAR 方程 ($y = -9.56 - 0.37E_{\text{elec}} - 2.93E_{\text{vdw}} - 0.96N_{\text{tors}} - 0.24H_{\text{acc}} + 0.46H_{\text{don}}, \hat{r}^2 = 0.804, F_{\text{test}} = 29.556, n = 42$) 的分析,指出影响化合物活性的最主要因素是化合物与酶的疏水接触表面积。

对 PARP-1 抑制剂的分子对接实验和 QSAR 研究结果均表明了化合物与 PARP-1 之间的主要作用

包括氢键结合、疏水作用和芳香环 π - π 相互作用等,从另一个角度证明了本文得到的药效团模型的正确性。药效团模型表明化合物与 PARP-1 之间主要以氢键作用和芳香疏水作用相结合,其中两个氢键受体可能与 PARP-1 催化部位的氨基酸残基形成氢键;而化合物的芳香环结构,除了具有疏水作用外,还可能与酶的酪氨酸等芳香氨基酸产生 π - π 相互作用,把化合物中芳香结构的疏水作用与芳香性有机的结合在一起,表明芳香结构在结合过程中可能扮

演着双重角色,使化合物与酶的结合更加牢固,可以竞争性地抑制其底物 NAD^+ ,抑制 PARP-1 的过度激活所导致 NAD^+ 及能量的耗竭,减少细胞死亡。

本文提出的药效团模型不仅得到了前人研究结果的支持,而且更加直观和明确得出与抑制活性至关重要的药效特征元素及其空间排列形式,同时所建立的模型显示出较强的活性预测能力,对预测化合物的活性和设计新型结构的 PARP-1 抑制剂提供了理论基础。

结语

本文以已知的 PARP-1 抑制剂中选择活性较高的化合物为训练集,利用 MSI公司的 Catalyst软件包,通过处理,建立了具有较强预测能力的 PARP-1 抑制剂的药效团模型,并且在数据库中搜索具有此药效团结构特征的化合物,设计出了若干新型结构的 PARP-1 抑制剂。经上述模型预测,具有较高的活性,合成工作正在进行中。

References

- [1] Lucio T, Ilaria P, Grazia G. Potential clinical applications of poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2002, 45: 73 - 85.
- [2] Ha HC, Snyder SH. Poly(ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 13978 - 13982.
- [3] Gabriele C, Antonio M, Emidio C, et al. Modeling of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. Docking of ligands and quantitative structure-activity relationship analysis [J]. *J Med Chem*, 2001, 44: 3786 - 3794.
- [4] Xu XJ, Hou TJ, Qiao XB, et al. Computer-Aided Drug Design (计算机辅助药物分子设计) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004: 295.
- [5] Ferraris D, Ficco RP, Dain D, et al. Design and synthesis of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. Part 4: Biological evaluation of imidazo-benzodiazepines as potent PARP-1 inhibitors for treatment of ischemic injuries [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11: 3695 - 3707.
- [6] Ishida J, Hattori K, Yamamoto H, et al. 4-Phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, an excellent fragment to improve the potency of PARP-1 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 4221 - 4225.
- [7] Iwashita A, Hattori K, Yamamoto H, et al. Discovery of quinoxaline and quinoxaline derivatives as potent and selective poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitors [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579: 1389 - 1393.
- [8] Steinhagen H, Gerisch M, Mittendorf J, et al. Substituted uracil derivatives as potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 3187 - 3190.
- [9] Jagtap PG, Southan GJ, Baloglu E, et al. The discovery and synthesis of novel adenosine substituted 2, 3-dihydro-1H-isoindol-1-ones: potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 81 - 85.
- [10] Loh VM, Cockcroft X, Dillon KJ, et al. Phthalazinones. Part 1: the design and synthesis of a novel series of potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 2235 - 2238.
- [11] Amin R, Veronique R, Gilbert DM, et al. The mechanism of the elongation and branching reaction of poly(ADP-ribose) polymerase as derived from crystal structures and mutagenesis [J]. *J Mol Biol*, 1998, 278: 57 - 65.
- [12] Amin R, Gilbert DM, Schulz GE. Inhibitor and NAD^+ binding to (ADP-ribose) polymerase as derived from crystal structures and homology modeling [J]. *Biochemistry*, 1998, 37: 3893 - 3900.
- [13] Ferraris D, Yao-Sen Ko, Pahutski T, et al. Design and synthesis of poly ADP-ribose polymerase-1 inhibitors. 2. Biological evaluation of aza-5[H]-phenanthridin-6-ones as potent, aqueous-soluble compounds for the treatment of ischemic injuries [J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 3138 - 3151.
- [14] Ferraris D, Ficco RP, Pahutski T, et al. Design and synthesis of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. Part 3: *In vitro* evaluation of 1, 3, 4, 5-tetrahydro-benzoc[1,6]- and [c][1,7]-naphthridin-6-ones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 2513 - 2518.