

Novobiocin 类化合物抑制胰腺癌细胞的 2D-QSAR 研究

柳波, 谢惠定, 李玉鹏, 简虹, 付继军, 邱开雄

(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 为 Novobiocin 类化合物建立一个有效的 2D-QSAR 模型来预测其抑制胰腺癌细胞 (PL45) 的活性, 对抑制胰腺癌细胞 (PL45) 机理研究和发现高活性的 Novobiocin 类化合物提供参考和帮助. **方法** 采用密度泛函理论、分子力学和统计学相组合的方法, 对 23 个具有抑制胰腺癌细胞 (PL45) 的 Novobiocin 类化合物进行了二维的定量构效关系 (2D-QSAR) 的研究. **结果** 所建立的 2D-QSAR 方程具有较好的回归性 (R 达到 0.767). **结论** Novobiocin 类化合物分子的酰胺键的氧原子荷电量 (QO1) 对 PL45 的抑制活性起着关键的作用; 同时, Novobiocin 类化合物分子的 R 基团的大小, SR, 也对 PL45 的抑制活性起着重要的作用.

[关键词] 2D-QSAR; Novobiocin 类化合物; 胰腺癌细胞

[中图分类号] R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 11 - 0008 - 05

2D-QSAR Studies on Novobiocin Analogues as Inhibitors of Pancreatic Cancer Cell

LIU Bo, XIE Hui - ding, LI Yu - peng, JIAN Hong, FU Ji - Jun, QIU Kai - xiong

(School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To establish an efficient 2D-QSAR model for Novobiocin analogues to predict their inhibitory activities on pancreatic cancer cell (PL45) and expect that the theoretical results can offer some useful references for understanding the inhibition mechanism and directing the design and synthesis of more potential anti-PL45 agents. **Methods** The Two-dimensional Quantitative Structure-activity Relationship (2D-QSAR) of 23 Novobiocin analogues, which exhibit inhibitory activities of PL45, had been studied with a combined method of density functional theory (DFT), molecular mechanics (MM+) and statistics. **Result** The established 2D-QSAR model showed a reasonable regressive performance ($R = 0.767$). **Conclusion** The charge on oxygen atom of Novobiocin molecules, QO1, plays a decisive role in determining the inhibitory activity of PL45, and the molecular surface of flavonoids, SR, plays an important role in determining the inhibitory activity as well.

[Key words] 2D-QSAR; Novobiocin analogues; Pancreatic cancer cell

胰腺癌的发病率在各地不一, 尽管胰腺癌在所有恶性肿瘤中发病率列 11 位, 但由于胰腺癌恶性程度高, 预后极差, 胰腺癌引起的死亡列所有恶性肿瘤死亡人数的第 5 位, 导致其发病率接近死亡率. 胰腺癌对各种综合治疗的效果很差, 对放疗、化疗效果均不理想, 即使经过手术治疗, 年生存率仍然低于 20%, 因此开发抗胰腺癌的药

物有着极其重要的意义^[1,2].

Burlison J A 等人合成了一系列的 Novobiocin 类化合物并研究了其抗癌活性^[3], 但迄今尚未有人对 Novobiocin 类化合物的抗癌活性进行过定量构效关系 (QSAR) 的研究, 即把化合物的结构与它们的生物活性进行定量地关联. QSAR 研究方法逐步广泛应用于药物设计和生物作用机理的研究中^[4,5].

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (21202066); 云南省教育厅科学研究基金重点资助项目 (2010Z035)

[作者简介] 柳波 (1973~), 男, 云南蒙自县人, 医学硕士, 讲师, 主要从事医学化学教学及研究工作.

[通讯作者] 邱开雄. E-mail: chenneyao16@hotmail.com

近年来, 人们成功地采用通过量子化学计算获得的分子的一些量化描述符 (例如, 原子电荷、分子轨道能、偶极矩等) 和通过分子力学计算获得的分子的一些分子性质描述符 (例如, 立体参数、疏水系数等) 来建立二维定量构效关系 (2D-QSAR) 模型, 并可以通过该模型来预测化合物的生物活性^[6-10].

笔者对 Burlison J A 等人合成的对胰腺癌细胞 (PL45) 具有抑制活性的 23 个 Novobiocin 类化合物^[3], 采用密度泛函理论、分子力学和统计学相组合的方法来建立二维定量构效关系 (2D-QSAR) 模型. 本文目的在于, 为 Novobiocin 类化合物建立一个有效的 2D-QSAR 模型, 用该模型来预测其抑制胰腺癌细胞 (PL45) 的活性. 也期望该研究结果能对抑制胰腺癌细胞 (PL45) 机理的研究和发现高活性的 Novobiocin 类化合物提供参考和帮助.

1 材料与方法

1.1 材料

Hyperchem7.5、Gaussian 03、Gaussian View 量子化学软件和 SPSS11.5 统计软件; DELL PowerVault E02S; 23 个 Novobiocin 类化合物.

1.2 方法

1.2.1 研究的化合物及其生物活性数据 本文选用了胰腺癌细胞 (PL45) 具有抑制活性的 23 个 Novobiocin 类化合物作为研究对象^[2]. Novobiocin 类化合物的基本结构, 见图, 在表 1~3 中列出了所研究化合物的结构数据及其生物活性数据 IC_{50} . IC_{50} 是化合物对胰腺癌细胞 (PL45) 的半数抑制浓度.

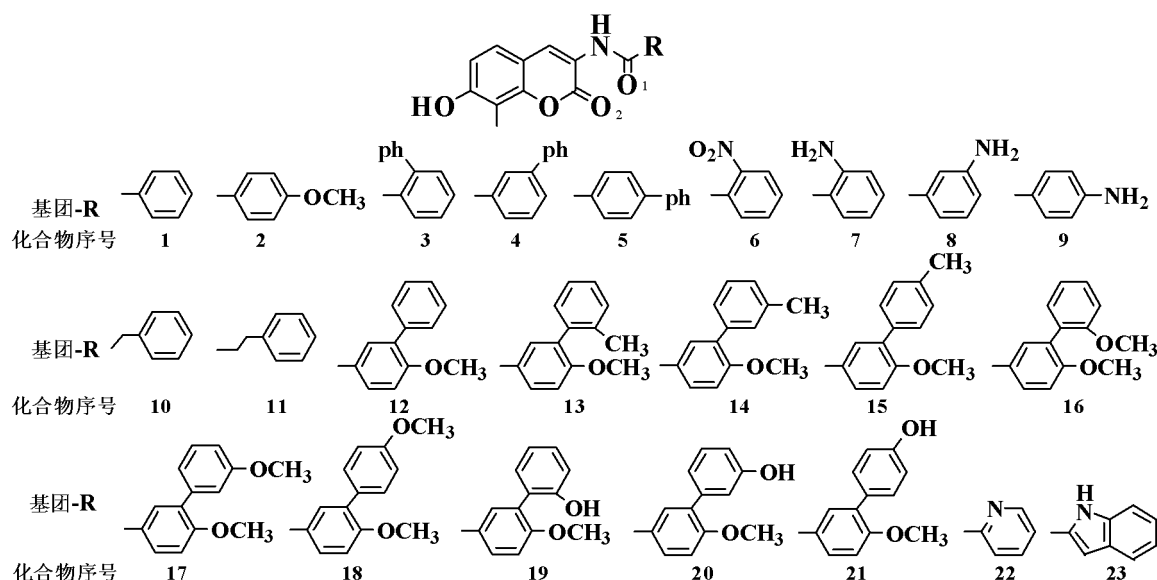


图 1 Novobiocin 类化合物的结构

Fig. 1 Structures of Novobiocin Analogues

1.2.2 分子描述符的计算 本文中所有化合物的三维结构的构建是采用 Hyperchem7.5 软件完成. 为了获得各化合物的低能构象, 所有的构象搜索是采用 Hyperchem7.5 软件中的分子力学 (MM+) 计算完成的. 各化合物在低能构象下, 用密度泛函 (DFT) 方法在 6-31G (d, p) 基准下进行几何优化. 所有的量子化学计算工作均是采用 Gaussian 03 和 Gaussian View 软件进行的. 当各化合物的几何优化完成后, 就能获得一些用于建立 2D-QSAR 模型的量化描述符: 分子总能量 (ETotal), 分子的最

高占据轨道能 (EHOMO), 分子的最低空轨道能 (ELUMO), EHOMO 和 ELUMO 之间的能量差 ($\Delta EH-L$), 分子的偶极矩 (μ), 各原子的荷电情况, 例如: 分子中不同氧原子的电荷 (Q_{O1} , Q_{O2}).

采用优化后的结构, 用 Hyperchem7.5 软件可以计算出各化合物的用于建立 2D-QSAR 模型的分子性质描述符, 例如: 两个氧原子之间的距离 (L), 分子的体积 (V), 分子的表面积 (S), R 基团的表面积 (S_R), 分子的疏水系数 ($\log P$), R 基

团的疏水系数 ($\log P_R$), 分子的折射率 (R), 分子的极化率 (P).

1.3 统计学处理

本文采用 SPSS 统计软件来分析各化合物的分子描述符与抑制 PL45 活性之间的相关性. 为了在模型中不重复使用具有相似性的分子描述符, 在模型中选用的分子描述符之间必须具有较低的相关性 ($|r| < 0.5$)^[11]. 因此, 在采用多元线性回归 (MLR) 建立 2D-QSAR 模型的方程时, 所选的分子描述符必须与活性数据 IC_{50} 有高的相关性, 并且它们之间必须又具有低的相关性.

2 结果

通常, 影响化合物的生物活性并应用于 2D-QSAR 模型建立的分子描述符有 3 种: 电子描述符、疏水描述符和立体描述符. 因此, 在本文中通过计算选取的描述符有: ET_{total} , $EHOMO$, $ELUMO$, $\Delta EH-L$, μ , Q_{01} , Q_{02} , L , V , S , S_R , $\log P$, $\log P_R$, R 和 P , 其数值在表 1~3 中列出, 并且这些数值将应用于统计分析.

用统计软件 SPSS 对选取的各分子描述符与活

性数据 IC_{50} 进行相关性分析, 同时也对各分子描述符之间进行了相关性分析. 由于分子中酰胺键的氧原子荷电量 (Q_{01}) 和 R 基团的表面积 (S_R) 与活性数据 IC_{50} 的相关性较高, 并且它们之间的相关性低 ($|r| = 0.192$), 因此选用 Q_{01} 和 S_R 来构建 2D-QSAR 模型方程. 它们的相关矩阵数据在表 4 中列出.

通过活性数据 IC_{50} 与所选取的分子描述符 (Q_{01} 和 S_R) 之间的散点图可以看出, IC_{50} 与 Q_{01} 成线性关系, 而 IC_{50} 与 S_R 之间成二次方关系. 因此, 选取 Q_{01} 、 S_R 和 S_{R2} 来进行多元线性回归 (MLR). 通过多元线性回归 (MLR) 后, 可以获得如下的 2D-QSAR 方程:

$$IC_{50} = 293.329Q_{01} - 0.002S_R - 0.0000438 S_R^2 + 149.366 \quad (\text{方程 1})$$

$$n = 23, R = 0.767, F = 9.055$$

在方程 1 中, n 是表示化合物的数目, R 是表示线性回归系数, F 表示检验值. 一般而言, 好的 2D-QSAR 方程具有较大的 F 值, 并且 R 值要接近于 1. 因此, 上述所建立的 2D-QSAR 方程是较好的. 了用方程 1 计算获得的结果与实验获得的结果之间的比较, 见图 2.

表 1 Novobiocin 类化合物的活性数据和分子描述符 (1)

Tab. 1 Activity data and calculated descriptors of Novobiocin analogues (1)

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9
IC_{50} (μM)	3.4	5.9	14.4	1.6	1.6	20.1	6.2	12.5	8.4
ET_{total}	-1011.0	-1125.5	-1242.0	-1242.0	-1242.0	-1215.4	-1066.4	-1066.4	-1066.4
$ELUMO$	-0.070	-0.067	-0.066	-0.070	-0.071	-0.110	-0.067	-0.066	-0.061
$EHOMO$	-0.214	-0.211	-0.210	-0.214	-0.213	-0.219	-0.209	-0.203	-0.202
$\Delta EH-L$	0.144	0.144	0.144	0.144	0.142	0.109	0.142	0.137	0.141
μ	2.737	1.109	2.254	2.955	2.525	3.967	1.896	4.084	3.237
Q_{01}	-0.471	-0.475	-0.469	-0.471	-0.472	-0.436	-0.474	-0.476	-0.484
Q_{02}	-0.427	-0.429	-0.418	-0.427	-0.427	-0.425	-0.427	-0.426	-0.429
L	4.933	4.933	4.943	4.933	4.934	4.953	4.935	4.936	4.933
V	829.60	907.84	1023.5	1042.4	1041.3	891.20	856.68	864.54	864.58
S	498.76	545.09	588.88	615.07	610.07	536.99	515.63	520.14	521.33
S_R	188.74	233.89	297.04	302.91	298.90	221.25	208.32	208.41	211.48
$\log P$	2.20	1.95	3.89	3.89	3.89	2.16	1.44	1.42	1.27
$\log P_R$	1.92	1.66	3.60	3.60	3.60	1.87	1.15	1.13	0.98
R	79.84	86.30	104.97	104.97	104.97	87.16	85.41	84.54	85.33
P	31.77	34.24	41.43	41.43	41.43	33.61	32.99	33.12	33.66

表 2 Novobiocin 类化合物的活性数据和分子描述符 (2)

Tab. 2 Activity data and calculated descriptors of Novobiocin analogues (2)

化合物	10	11	12	13	14	15	16
IC ₅₀ (μM)	8.5	9.8	2.8	6.8	4.2	1.4	3.8
ETotal	-1 050.3	-1 089.6	-1 356.5	-1 395.8	-1 395.8	-1 395.8	-1471.0
ELUMO	-0.068	-0.069	-0.067	-0.066	-0.066	-0.066	-0.066
EHOMO	-0.216	-0.216	-0.210	-0.210	-0.210	-0.209	-0.205
ΔEH-L	0.148	0.147	0.143	0.144	0.144	0.143	0.139
μ	3.255	3.238	3.831	4.094	3.591	3.483	1.861
Q ₀₁	-0.470	-0.477	-0.477	-0.478	-0.477	-0.478	-0.474
Q ₀₂	-0.425	-0.425	-0.427	-0.425	-0.426	-0.425	-0.435
L	4.950	4.947	4.933	4.931	4.933	4.933	4.954
V	884.63	940.96	1 115.6	1 159.9	1 169.4	1 169.4	1164.1
S	537.22	570.36	649.87	678.85	679.06	679.03	655.33
S _R	223.30	250.24	341.73	364.47	372.27	370.28	366.89
logP	2.13	2.53	3.63	4.10	4.10	4.10	3.40
logP _R	1.85	2.24	3.35	3.81	3.81	3.81	3.12
R	84.39	88.99	111.44	116.48	116.48	116.48	118.77
P	33.61	35.44	43.90	45.74	45.74	45.74	46.25

表 3 Novobiocin 类化合物的活性数据和分子描述符 (3)

Tab. 3 Activity Data and Calculated Descriptors of Novobiocin Analogues (3)

化合物	17	18	19	20	21	22	23
IC ₅₀ (μM)	2.0	2.6	1.4	1.1	1.9	7.9	0.47
ETotal	-1 471.0	-1 471.0	-1 413.7	-1 431.7	-1 431.7	-1 027.1	-1142.6
ELUMO	-0.065	-0.066	-0.063	-0.065	-0.066	-0.073	-0.073
EHOMO	-0.209	-0.205	-0.207	-0.209	-0.208	-0.210	-0.210
ΔEH-L	0.144	0.139	0.144	0.144	0.142	0.137	0.137
μ	2.749	3.373	1.879	3.109	4.398	3.891	4.142
Q ₀₁	-0.478	-0.478	-0.476	-0.477	-0.477	-0.476	-0.494
Q ₀₂	-0.424	-0.426	-0.429	-0.424	-0.425	-0.412	-0.425
L	4.933	4.932	4.948	4.934	4.933	4.983	4.949
V	1196.4	1193.1	1129.0	1139.3	1138.3	818.3	919.3
S	699.57	695.54	650.18	663.53	661.8	497.74	549.41
S _R	388.69	388.19	351.23	355.46	353.85	185.74	238.15
logP	3.38	3.38	3.37	3.35	3.35	1.75	2.15
logP _R	3.09	3.09	3.08	3.06	3.06	1.47	1.86
R	117.9	117.90	114.00	113.13	113.13	77.28	89.62
P	46.37	46.37	44.41	44.54	44.54	31.06	37.04

表 4 活性数据 IC₅₀ 与所选取的分子描述符之间的相关矩阵Tab. 4 Correlation matrix for IC₅₀ and selected descriptors

化合物	IC ₅₀	Q ₀₁	S _R
IC ₅₀	1		
Q ₀₁	0.659	1	
S _R	-0.511	0.192	1

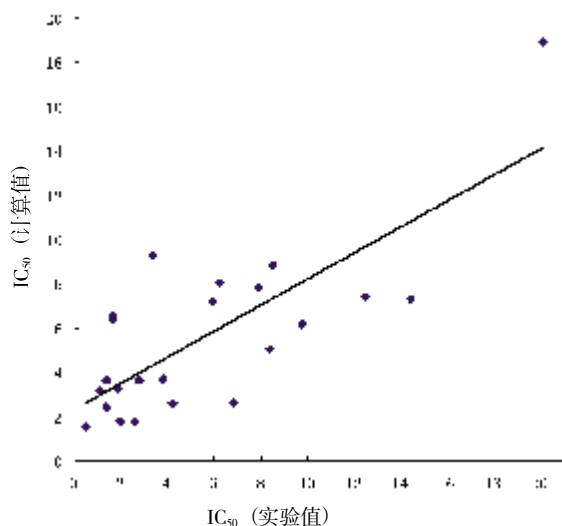


图 2 计算值与实验值的比较

Fig. 2 Plot of predicted vs. experimental IC₅₀

3 讨论

从 Q_{01} 与 IC_{50} 的相关系数 r 值为 0.659 可知, Novobiocin 类化合物的酰胺键的氧原子荷电量 (Q_{01}) 对 PL45 的抑制活性影响最大, 并且, 氧原子带负电量越大, 抑制活性也越大. 因此可以推测, Novobiocin 类化合物对胰腺癌细胞 (PL45) 具有抑制作用的机理很可能是, Novobiocin 类化合物的酰胺键的氧原子很可能是与受体的结合点, 很可能与受体形成氢键, 形成的氢键越牢固, 表现出的抑制活性越大. 另外, 从 S_R 与 IC_{50} 的相关系数 r 值为 -0.511 可知, Novobiocin 类化合物 R 基团的表面积 (S_R) 也是对 PL45 的抑制活性有着一定的影响. 由于 IC_{50} 与 S_R 之间成二次方关系而不是线性关系, 这说明只有 R 基团具有合适表面积分子才具有最佳的活性, 表面积太小或太大的分子活性均不好. 因此可以推测, R 基团的尺寸大小也决定着分子与受体的结合效果, 只有 R 基团的尺寸较为合适的 Novobiocin 类化合物才能有效地与 PL45 进行结合.

总之, 根据本文获得的 2D-QSAR 方程 (方程 1) 可知, 在酰胺键的氧原子具有较高的负电量和具有合适大小的 R 基团的 Novobiocin 类化合物对

PL45 能表现出较好的抑制活性.

[参考文献]

- [1] JEMAL A, TIWARI R C, MURRAY T, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54: 8-29.
- [2] KORCM. Role of growth factors in pancreatic cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 1998, 7: 25-41.
- [3] BURLISON J A, AVILA C, VIELHAUER G, et al. Development of novobiocin analogues that manifest anti-proliferative activity against several cancer cell lines [J]. J Org Chem, 2008, 73 (6): 2130-2137.
- [4] ANON. Classical QSAR: Review, QSAR & Combinatorial [J]. Science, 2004, 23: 795-821.
- [5] LOEW G H, VILLAR H O, ALKORTA I. Strategies for indirect computer-aided drug design [J]. Pharmaceutical Research, 1993, 10: 475-486.
- [6] LIAO S Y, CHEN J C, QIAN L, et al. QSAR Studies and molecular design of phenanthrene-based tylophorine derivatives with anticancer activity [J]. QSAR Combinatorial Science, 2008, 27: 280-288.
- [7] SIVAPRAKASAM P, XIE A, DOERKSEN R J. Probing the physicochemical and structural requirements for glycogen synthase kinase-3 α inhibition: 2D-QSAR for 3-anilino-4-phenylmaleimides [J]. Bioorganic Medicinal Chemistry, 2006, 14: 8210-8218.
- [8] CHEN J C, SHEN Y, LIAO S Y, et al. DFT-based QSAR study and molecular design of AHMA derivatives as potent anticancer agents [J]. International Journal of Quantum Chemistry, 2007, 107: 1468-1478.
- [9] XIE H D. 2D-QSAR Studies on the norcantharidin analogues as protein phosphatase 1 and 2A Inhibitors [J]. Chinese Journal of Structural Chemistry, 2009, 28: 621-627.
- [10] 李玉鹏, 邱开雄, 谢惠定, 等. 黄酮类化合物对抑制重组人蛋白激酶CK2全酶的二维定量构效关系 [J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(11): 4-9.
- [11] DE K, SENGUPTA C, ROY K. QSAR modeling of globulin binding affinity of corticosteroids using AM1 calculations [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12: 3323-3332.

(2012-09-21 收稿)