

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2020.04.019

苯丙酸类 eEF2K 抑制剂的三维定量构效关系

黎玉梅¹, 宋 昱¹, 温嘉童¹, 曹洪玉¹, 于大永¹, 史丽颖²

(1.大连大学生命科学与技术学院,辽宁 大连 116622)

(2.大连大学药物研究所,辽宁 大连 116622)

[摘要] 设计开发新的真核延伸因子 2 激酶(eEF2K)抑制剂. 首先通过分子对接技术分析了苯丙酸类化合物与 eEF2K 之间相互作用的关键氨基酸和结合方式,进而基于比较分子场法(CoMFA)和比较分子相似性指数分析法(CoMSIA)分别建立 28 个已知活性的 eEF2K 抑制剂的 3D-QSAR 模型,研究该类抑制剂化学结构与生物活性之间的三维定量构效关系. 两个 3D-QSAR 模型活性数据 pIC₅₀ 的预测值与真实值基本一致,表明两个模型均具有良好的预测能力和统计学意义. 根据 3D-QSAR 模型所提供的立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场所提供的信息提出了优化该类抑制剂结构的药物设计思路,可为 eEF2K 抑制剂的研究与开发提供理论指导.

[关键词] eEF2K,分子对接,抑制剂,作用方式,三维定量构效关系

[中图分类号]R914.2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1001-4616(2020)04-0135-08

Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship of Phenylpropionic Acid eEF2K Inhibitors

Li Yumei¹, Song Yu¹, Wen Jiatong¹, Cao Hongyu¹, Yu Dayong¹, Shi Liying²

(1.School of Life Sciences and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China)

(2.Dalian University Institute of Materia Medica, Dalian 116622, China)

Abstract: The study was to design and develop new Eukaryotic Extension Factor 2 Kinase (eEF2K) inhibitors. Firstly, the key amino acids and binding modes of the interaction between phenylpropionic acid compounds and eEF2K were analyzed by molecular docking technology. Then, based on comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity index analysis (CoMSIA), the 3D-QSAR models of 28 known active eEF2K inhibitors were established. The predicted values of pIC₅₀ of the two 3D-QSAR models were basically consistent with the true values, which showed that both models had good predictive ability and statistical significance. Based on the information provided by 3D-QSAR model in three-dimensional field, electrostatic field, hydrophobic field, hydrogen-bonded donor field and hydrogen-bonded receptor field, the idea of drug design for optimizing the structure of these inhibitors is put forward, which can provide theoretical guidance for the research and development of eEF2K inhibitors.

Key words: eEF2K, molecular docking, inhibitors, mode of action, three-dimensional quantitative structure-activity relationship

真核细胞延伸因子-2 激酶(Eukaryotic elongation factor-2 kinase, eEF2K)是由 eEF2K 基因编码的一种钙调素依赖性蛋白激酶,属于非典型 Ser/thr 蛋白激酶家族^[1]. eEF2K 可以通过磷酸化真核生物延伸因子 2(Eukaryotic elongation factor 2, eEF2)或自磷酸化来调节肽链伸长速率,调节蛋白质合成^[2]. 近年来,越来越多的研究表明, eEF2K 能促进肿瘤细胞的存活、增殖、发育、血管生成和对化疗的抵抗^[3-5]. 此外, eEF2K 抑制剂可以被认为是治疗恶性胶质瘤的一种潜在策略^[6]. eEF2K 作为一个潜在的新型抗癌药物靶点在肿瘤细胞的生存和繁殖过程中具有极其重要的作用,已经越来越受到人们的关注. Guo 等^[7]通过虚拟高通量筛选研究发现了 β-苯丙氨酸母核支架,并设计和合成了 46 种丙氨酸类衍生物,评估了对这些衍生物对 eEF2K 的抑制活性和细胞毒性,并证明了这种新的小分子可作为 eEF2K 靶向抑制剂,故在此基础上本研究首次通过分子模拟技术高效优化设计更高活性的苯丙酸类 eEF2K 抑制剂.

收稿日期:2019-04-19.

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2019ZD0564).

通讯作者:史丽颖,博士,副教授,研究方向:天然活性物质的研究. E-mail: shiliying@dlu.edu.cn

分子对接(Molecular docking)是通过计算机模拟技术研究小分子(配体)与生物大分子(受体)之间的相互作用,预测其结合模式和亲和力,进而实现基于结构的药物设计的一种重要方法^[8]. 分子对接可以有效地确定与靶蛋白活性部位空间和电性特征互补匹配的小分子化合物,也是进一步探讨蛋白与药物分子间的相互作用的有效手段. 三维定量构效关系(3D-QSAR)被广泛应用于药物分子结构与活性的研究,以此来设计具有更高活性的药物分子. 比较分子场法(Comparative molecular field analysis, CoMFA)和比较分子相似指数分析法(Comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)是目前最为通用的 3D-QSAR 研究方法,这两种方法根据药物分子周围力场的差异,对药物活性进行探测分析得到小分子配体与受体之间的相互作用关系,进而为设计更有效的药物提供依据.

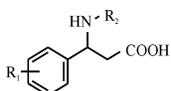
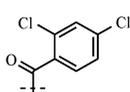
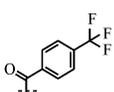
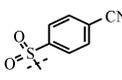
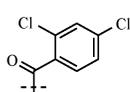
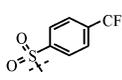
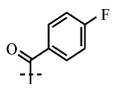
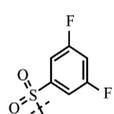
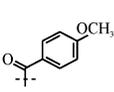
本文以前期同源建模研究中构建的 eEF2K 蛋白晶体结构为基础,采用分子对接方法研究了 28 个苯丙酸类 eEF2K 抑制剂化学结构与 eEF2K 之间的相互作用方式,进一步利用 CoMFA 和 CoMSIA 方法针对这 28 个抑制剂构建 3D-QSAR 模型,分析了苯丙酸类 eEF2K 抑制剂化学结构与生物活性之间的定量关系,同时根据 CoMFA 和 CoMSIA 模型所提供的立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场等信息提出优化此类抑制剂活性的药物设计思路,为新型 eEF2K 抑制剂的研究、开发与结构优化提供理论依据.

1 材料方法

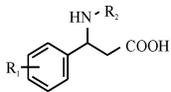
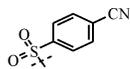
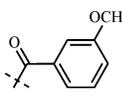
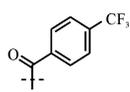
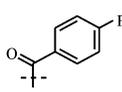
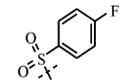
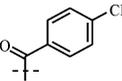
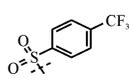
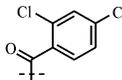
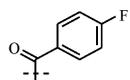
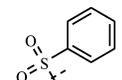
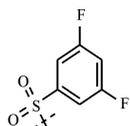
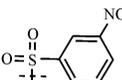
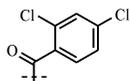
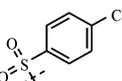
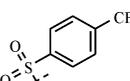
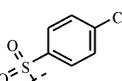
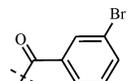
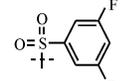
1.1 eEF2K 蛋白及小分子准备

以前期通过同源建模方法所构建的 eEF2K 蛋白为基础,利用 Schrodinger 软件包中的 Protein Preparation Wizard 工具对蛋白结构进行补全不完整残基、删除多余蛋白构象、加氢、分配相关电荷和能量最小化处理,从而获得适合分子对接的 eEF2K 晶体结构. 本实验所需 28 个小分子均由文献[7]获得(表 1),包括用作训练集的活性小分子 23 个,用作测试集的活性小分子 5 个. 文献所提供活性值为 IC₅₀ 值,根据研究所需,将这些活性值转化为 pIC₅₀ 值(-log IC₅₀). 分子构建及结构优化通过 SYBYL-X 2.0 软件完成,首先以最陡下降法(Steepest Descent Method)来寻找分子低能构象,收敛 RMS 参数为 0.05 kcal·mol⁻¹·Å⁻¹,最大迭代步数(Max Iterations)为 6 000,其余参数为缺省值;随后使用共轭梯度法进一步优化分子构象,收敛 RMS 参数为 0.001 kcal·mol⁻¹·Å⁻¹,最大迭代步数(Max Iterations)为 1000,其余参数为缺省值;最后利用 Gasteiger-Hückel 法计算分子电荷,即得能量最低的药物分子构象.

表 1 eEF2K 抑制剂结构及其 IC₅₀ 值
Fig. 1 Structure and IC₅₀ values of eEF2K inhibitors

							
No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μmol/L)	No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ /(μmol/L)
1*	4-t-butyl		23.8	6*	2-F		44.5
2	H		35.1	7	H		18.7
3	H		29.3	8	H		19.6
4	H		31.2	9	4-t-butyl		31.6
5	H		37.8	10	4-t-butyl		47.9

续表 1 Table 1 continued

							
No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μmol/L)	No.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ /(μmol/L)
11 *	2-F		27.5	20	2,4-dichloro		44.4
12	4-t-butyl		22.6	21 *	2,4-dichloro		58.3
13	4-t-butyl		38.5	22	2,4-dichloro		11.7
14	4-t-butyl		18.4	23	2,4-dichloro		19.9
15	2-F		36.7	24	2,4-dichloro		33.4
16 *	2-F		19.4	25	2,4-dichloro		44.5
17	2-F		33.7	26	2,4-dichloro		9.5
18	2-F		11.6	27	2,4-dichloro		5.5
19	2,4-dichloro		28.4	28	2,4-dichloro		12.5

* 为测试集分子(5 个小分子)。

1.2 分子对接

由于本实验所用 eEF2K 蛋白是通过同源建模技术获得,不含原配体小分子,因此需借助 Schrodinger 2017 软件包中的 Sitmap 程序分析目标蛋白最具潜力的活性位点,随后利用 Receptor Grid Generation 工具在最合适的活性位点处定义作用网格,此范围内的氨基酸残基即构成了相关的活性口袋. 分子对接部分通过 Ligand Docking 模块完成,利用该模块中的 Docking-Score 打分函数评价抑制剂分子与 eEF2K 蛋白的相互作用, Docking-Score 函数综合考虑了氢键作用、疏水作用、静电作用和共轭等因素,该值负值愈大,说明抑制剂分子与靶蛋白的对接复合物越稳定,匹配结合作用越好^[9]. 最后利用 Ligand Interactin Diagram 工具分析对接过程中抑制剂分子与 eEF2K 受体之间的相互作用方式.

1.3 分子叠合

分子叠合效果是构建 3D-QSAR 模型的关键,为使分子叠合效果好,实验值需依据药效团位置、力场等因素进行叠合. 本实验中使用 SYBYL-X 2.0 软件中 Align Database 程序进行分子叠合,使 28 个抑制剂分子的公共部分叠合在同一刚型骨架上. 由于 3D-QSAR 模型假定每一个活性分子以同样的结合方式与受体

的同一活性位点结合,因此选择活性最好的 No. 27 小分子($pIC_{50}:5.26$)作为模板进行分子叠合,以使叠合效果最佳.

1.4 CoMFA 和 CoMSIA 模型的构建

CoMFA 模型将叠合好的分子置于一个正规的三维网格中,格点间距离为 0.2nm. 随后在每个格点中放置一个探针粒子,分别计算每个探针粒子和各个分子间的相互作用能,从而探测小分子周围的立体场(Steric,S)和静电场(Electrostatic,E). 与 CoMFA 模型不同的是,CoMSIA 模型在计算探针或基团与分子之间的相互作用时采用了与距离相关的高斯函数形式,定义了 5 种分子场进行定量构效关系研究,包括立体场、静电场、疏水场(Hydrophobic,H)、氢键受体场(Acceptor,A)和氢键供体场(Donor,D)^[10].

本研究从 28 个活性分子中随机选择 25 个分子组成训练集,其余 5 个分子组成测试集,采用偏最小二乘法(PLS)针对训练集计算得到 CoMFA 和 CoMSIA 模型,结合 pIC_{50} 活性数据及其相关场描述变化进行分析. 采用留一法(Leave-One-Out,LOO)对每个格点上的分子场进行交叉验证,确定最佳主成分数(Optimal component number)和交叉验证的回归系数 r_{cv} ,调整柱滤值(Column filtering value, σ)使 r_{cv} 最大. 一般来讲,当 r_{cv} 大于 0.5 时认为模型具有良好的稳定性^[11]. 之后采用非交叉验证法(Non-validation)预测生物活性数据,并得到相关性系数 r 、标准偏差 s 、Fisher 检验值 F 对 QSAR 模型的拟合能力进行评价,其中 r 越接近 1, s 越小, F 越大表明模型拟合能力愈好^[11].

2 结果与讨论

2.1 分子对接

通过 Ligand Docking 程序对 28 个苯丙酸类 eEF2K 抑制剂分子进行了分子对接. 表 2 列举了 Docking-Score 排名前十的小分子与 eEF2K 蛋白的相互作用方式考察结果. 图三为对接分数排名最高(No. 21,图 1a)与活性最好(No. 27,图 1b)的分子的对接结果图与作用方式图,其中 No. 27 分子与氨基酸 GLN119、ALA117 具有氢键作用,与氨基酸 TYR214、ILE215 具有疏水作用,与氨基酸 TYR219 具有共轭作用,与氨基酸 LYS 具有 Pi-cation 作用. 另外,有一半以上的小分子与氨基酸 ALA117、LYS153、TYR219、TYR214、ILE215 发生相互作用,提示这 5 个氨基酸可能是与 eEF2K 蛋白作用的关键氨基酸.

表 2 对接分数排名前十的小分子与 eEF2K 蛋白作用方式考察结果

Table 2 Results of the study on the interaction of small molecules and eEF2K proteins in the top ten of the docking scores

Compound	Docking Score	Mode of action				
		Hydrogen bonds	Hydrophobic	Static electricity	Pi-Pi stacking	Pi-cation
21	-8.802	GLN119、PRO268	LEU170、VAL168、PHE121	—	HIS210	—
28	-8.194	ALA117、LYS155	TYR214、ILE215、VAL151	LYS153、ARG123	—	—
5	-8.030	GLN259	ILE215、TYR214	—	—	LYS153
15	-7.987	ASP267、PRO263、GLN119	PHE121	ARG123、GLU212	HIS210	—
17	-7.792	HIS210、GLN119、GLN269、PRO268	ILE197、PHE121	—	HIS210	—
20	-7.714	ILE215、ALA117	ILE215、TYR214、TYR219	GLU212	—	—
2	-7.635	TYR155、ASP267、PRO268	LEU170、VAL168、ILE197、PHE121	ASP280	HIS210、TYR155	—
18	-7.495	ALA117、GLN119	TYR214、ILE215	—	TYR219	LYS153
3	-7.473	TYR155、ASP267、PRO268	PHE121、MET172、LEU170、ILE197、VAL168、PHE121	GLU212、ASP280、ASP267	TYR155、HIS210	—
11	-7.274	ASP280、LEU170、GLN171	ILE197、LEU170	—	—	—

2.2 分子叠合

以活性最好的 No. 27 小分子为叠合模板,将 28 个抑制剂分子的公共骨架叠合,结果如图 2 所示. 所有分子的公共骨架均叠合在一起,并且化合物分子中相似基团的叠合取向也趋于一致,说明叠合效果良好.

2.3 CoMFA 和 CoMSIA 模型

利用 PLS 法对训练集的 28 个小分子建立 CoMFA 模型,最佳主成分数为 2、柱滤值为 0.1 kJ/mol 时, r_{cv}

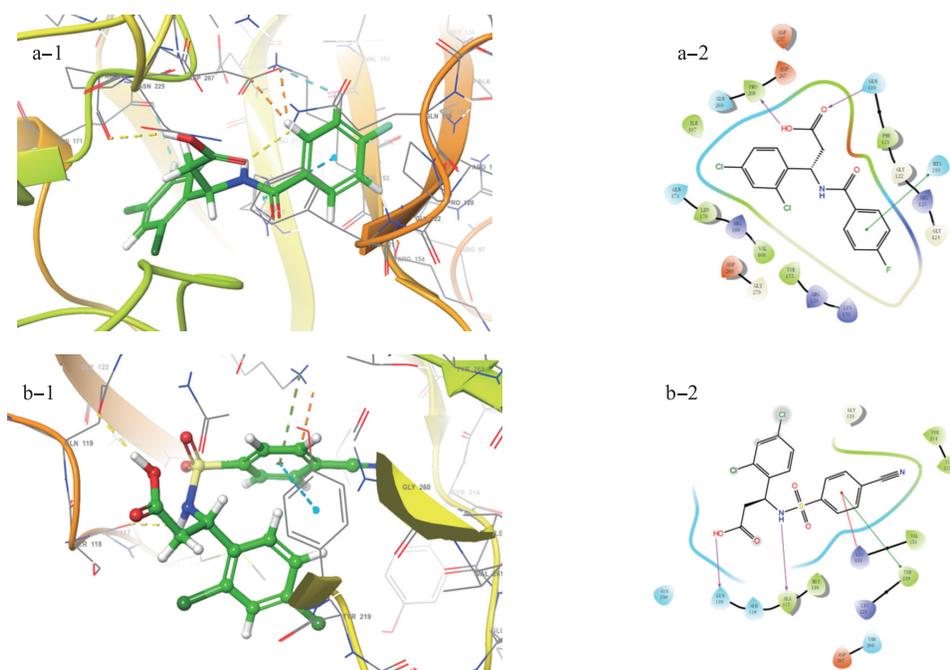


图1 No. 21 小分子对接结果 3D 图(a-1)、作用方式图(a-2)与 No. 27 小分子对接结果 3D 图(b-1)、作用方式图(b-2)

Fig. 1 No. 21 small molecule docking results 3D diagram(a-1), mode of action diagram(a-2) and No. 27 small molecule docking results 3D diagram(b-1), mode of action diagram(b-2)

最大,为 0.507,说明所建立模型具有良好的稳定性。以非交叉验证法计算得到标准偏差 s 为 0.105,相关性系数 r 为 0.851, F 值为 65.849,说明模型具有良好的拟合能力(表 3)。模型对于抑制剂分子 pIC_{50} 实验值与预测值的偏差均小于 1 个数量级(表 4),实验值与预测值之间的线性关系见图 3(a),其相关性系数 R^2 为 0.794,说明模型具有良好的预测能力。另外,CoMFA 模型中立体场(S)和静电场(E)的贡献率分别为 29.7%和 70.3%,说明 eEF2K 抑制剂分子周围的静电场对其活性发挥主要作用。

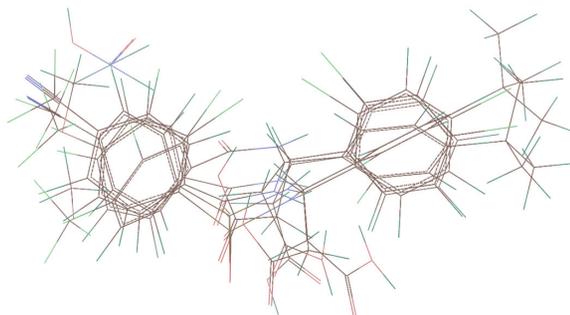


图2 分子叠合结果

Fig. 2 Molecular overlay results

表3 训练集分子的 CoMFA 和 CoMSIA 模型数据参数

Table 3 Statistical parameters of CoMFA and CoMSIA models for training set molecules

3D-QSAR	ONC	r_{cv}	s	r	F	Field Contribution				
						S	E	H	D	A
CoMFA	2	0.105	0.059	0.851	65.849	0.297	0.703	—	—	—
CoMSIA	2	0.128	0.070	0.834	48.920	0.049	0.447	0.220	0.109	0.175

表4 CoMFA 和 CoMSIA 模型测试集分子 pIC_{50} 实验值与预测值比较Table 4 Comparison of actual and predicted pIC_{50} value of the test sets molecules for the CoMFA and CoMSIA models

Numbers	Actual pIC_{50}	CoMFA		CoMSIA	
		Predicted pIC_{50}	Residual	Predicted pIC_{50}	Residual
1	4.455	4.454	0.001	4.436	0.019
6	4.708	4.879	-0.171	4.802	-0.094
11	4.415	4.474	-0.059	4.587	-0.172
16	4.561	4.569	-0.008	4.524	0.037
21	4.353	4.401	-0.048	4.394	-0.041

利用 PLS 法对训练集的 28 个小分子建立 CoMSIA 模型,最佳主成分数为 2、柱滤值为 0.3 kJ/mol 时,

r_{cv} 最大,为 0.565,说明所建立模型具有良好的稳定性. 以非交叉验证法计算得到标准偏差 s 为 0.128,相关性系数 r 为 0.834, F 值为 48.920,说明模型具有良好的拟合能力(表 3). 模型对于抑制剂分子 pIC_{50} 实验值与预测值的偏差均小于 1 个数量级(表 4),实验值与预测值之间的线性关系见图 3(b),其相关性系数 R^2 为 0.696,说明模型具有良好的预测能力. 另外,CoMSIA 模型中立体场(S)、静电场(E)、疏水场(H)、氢键供体场(D)和氢键受体场(A)的贡献率分别为 4.9%、44.7%、22.0%、10.9%和 17.5%,CoMSIA 模型提供了更多的场信息,5 个场相互作用共同影响了抑制剂分子活性,其中静电场发挥主要作用.

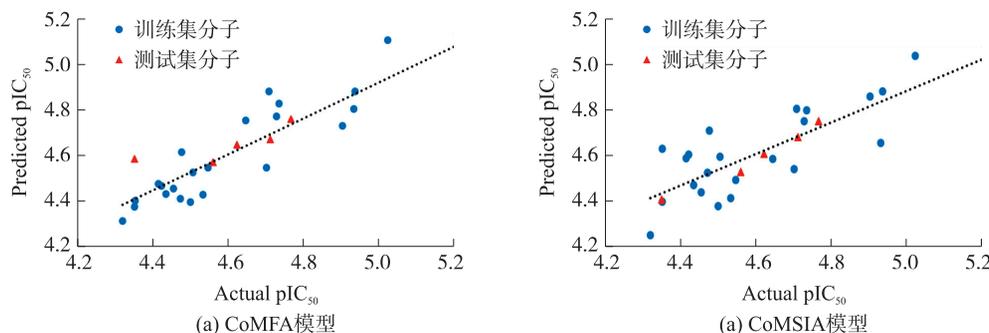


图 3 3D-QSAR 模型中 pIC_{50} 实验值与预测值的线性关系

Fig. 3 Linear relationship between actual pK_i and predicted pIC_{50} of 3D-QSAR Models

本研究所建立的 CoMFA 和 CoMSIA 模型均具有良好的稳定性、拟合能力和预测能力,eEF2K 抑制剂分子周围的静电场对其活性发挥主要作用. 在进行药物设计时,应综合考虑 CoMFA 和 CoMSIA 模型提供的信息.

2.4 3D-QAR 等势图

2.4.1 CoMFA 模型等势图

以活性最好的 No. 27 作为参考分子为例进行分析,其 CoMFA 模型等势图如图 4 所示. 立体场区域用绿色和黄色表示,黄色区域表示增大基团会降低药物活性,绿色区域表示增大基团有利于增加药物活性,因此,在 16-增加支链来增大体积,也可引入体积较大的基团如苯基、吡啶基等或用于替代 15-氰基来增加药物活性. 静电场区域用红色和蓝色表示,红色代表增加负电性基团有利于增加药物活性,蓝色代表增加正电性基团有利于增加药物活性. 因此可以在 15-引入 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 等负电性基团或在 5-原子引入正电性基团如含氮官能团来设计理论上 eEF2K 抑制活性更好的药物分子.

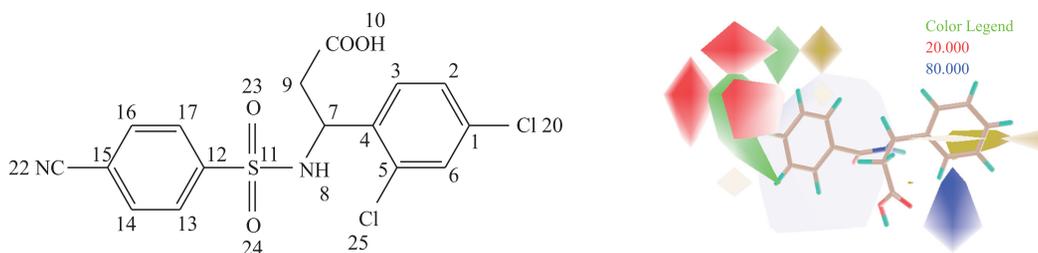


图 4 No. 27 小分子结构(左)及 CoMFA 模型立体场和静电场等势图(右)

Fig. 4 No. 27 small molecule structure(left) and CoMFA model stereo field and electrostatic field equipotential map(right)

2.4.2 CoMSIA 模型等势图

相较于 CoMFA 模型,CoMSIA 模型除了立体场(S)和静电场(E)之外,还给出了疏水场(H)、氢键供体场(D)和氢键受体场(A)的场信息. 分子场的贡献,依然选择活性最高的 No. 27 分子进行分析. 图 5(a)为 CoMSIA 模型立体场与静电场贡献图,场中所代表信息与 CoMFA 模型相同,可知可用体积较大的基团替代 15-氰基,用体积较小的基团替代 9-羧基来提高药物活性,而在 1-Cl 处不宜引入较大基团,否则会降低药物活性. 同时在 15-引入 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 等负电性基团,在 14-引入正电性基团可增加药物活性. 图 5(b)为 CoMSIA 模型疏水场贡献图,其中白色代表增加亲水性基团有利于提高药物活性,黄色代表增加疏水性基团有利于提高药物活性. 白色区域几乎覆盖了整个药物分子,提示可以引入羟基、羧基、氨基等亲水性基团来增加药物活性,而黄色区域分布于 15-与 16-之间,说明在 15-或 16-引入烷烃、环烷烃、酯基等疏水

性基团可增加药物活性. 图 5(c) 为 CoMSIA 模型氢键供体场和氢键受体场贡献图, 蓝绿色代表增加氢键供体有利于增加药物活性, 红色表示增加氢键受体不利于药物活性. 由此可知, 在 3-和 13-引入氢键供体基团如-OH 等可增加药物活性, 而在 9-、12-、15-、17-等均不宜引入氢键受体基团, 否则会降低药物活性.



图 5 CoMSIA 模型各场等势图(a: 立体场与静电场; b: 疏水场; c: 氢键供体场和氢键受体场)

Fig. 5 Equipotential plots for each field of the CoMSIA model

2.5 药物设计

依据 CoMFA、CoMSIA 模型等势图提供的药物分子设计信息并结合 eEF2K 抑制剂与蛋白之间的相互作用方式, 研究设计了一系列新化合物, 并使用 3D-QSAR 模型预测这些化合物的 pIC_{50} 值, 最终得到 3 个理论上具有更好活性的 eEF2K 抑制剂, 其化学结构见图 6. 进一步对这 3 个小分子与 eEF2K 蛋白进行了分子对接, 对接结果显示, 化合物 A、B、C 与 eEF2K 蛋白的结合能 (glide energy) 评价价值分别为 -44.424、-49.978、-59.211 均低于模板分子 No. 27 (-43.424), 说明相比于模板分子这 3 个小分子与 eEF2K 蛋白结合更加稳定, 提示这 3 个小分子有望成为更加有效的 eEF2K 抑制剂.

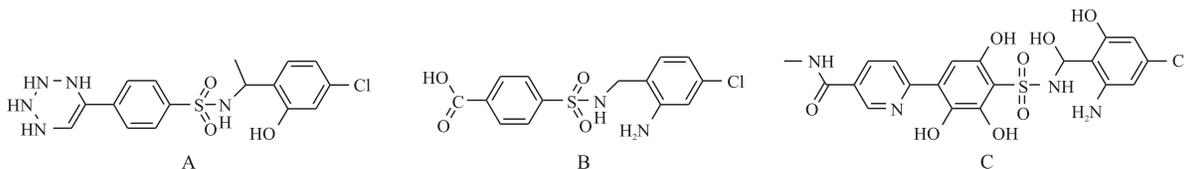


图 6 预测活性更高的小分子

Fig. 6 Small molecules with higher predictive activity

3 结论

与传统药物研发方法相比, 计算机辅助药物设计技术能够显著提高药物设计速度, 降低药物研发成本, 缩短研发周期. 而分子对接和 3D-QSAR 技术可对药物研发中结构设计与优化进行指导, 避免药物研发的盲目性. 本文首先对具有 eEF2K 蛋白抑制活性的 28 个苯丙酸类化合物与前期同源模建所得 eEF2K 蛋白进行了分子对接, 初步阐明了苯丙酸类 eEF2K 抑制剂与靶点蛋白之间的相互作用方式, 该类抑制剂与靶点蛋白之间具有多种作用力, 包括与 PRO268、ALA117 等氨基酸的氢键作用, 与 ILE215、TYR219 等氨基酸的疏水作用, 与 ASP280 等氨基酸的静电作用, 与 HIS210 等氨基酸的共轭作用以及与 LYS153 的 Pi-cation 作用等, 其中有一半以上的小分子均与氨基酸 ALA117、LYS153、TYR219、TYR214、ILE215 发生相互作用, 因此这 5 个氨基酸可能是与 eEF2K 蛋白作用的关键氨基酸, 可作用于这些氨基酸的小分子极有可能可作为 eEF2K 抑制剂, 该结果可用于 eEF2K 抑制剂的虚拟筛选, 对 eEF2K 抑制剂的研究与开发具有指导意义. 笔者下一步将结合该结果构建可用于 eEF2K 抑制剂虚拟筛选的药效团模型, 以期发现新的 eEF2K 抑制剂分子. 本文还采用偏最小二乘法建立了拟合能力、稳定性和预测能力均良好的 CoMFA 和 CoMSIA 模型, 阐明了 eEF2K 抑制剂分子结构与活性之间的三维定量构效关系, 为 eEF2K 抑制剂分子的设计奠定了理论基础, 并结合这两个 3D-QSAR 模型中立体场、静电场、疏水场、氢键供体场和氢键受体场等势图所提供的药物设计信息, 设计了 3 个理论上具有更高活性的小分子, 为设计更加有效的 eEF2K 抑制剂提供了新的思路.

[参考文献]

- [1] NAIRN A C, BHAGAT B, PALFREY H C. Identification of calmodulin-dependent protein kinase III and its major Mr 100,000 substrate in mammalian tissues[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 1985, 82(23):7939-7943.
- [2] RAPP G, KLAUDINY J, HAGENDORFF G, et al. Complete sequence of the coding region of human elongation factor 2(EF-2) by enzymatic amplification of cDNA from human ovarian granulosa cells[J]. Biological chemistry hoppe-seyler, 1989, 370(2): 1071-1076.
- [3] ZHU H, YANG X, LIU J, et al. Eukaryotic elongation factor 2 kinase confers tolerance to stress conditions in cancer cells[J]. Cell stress chaperon, 2015, 20(2):217-220.
- [4] PROUD C G. Regulation and roles of elongation factor 2 kinase[J]. Biochemical society transactions, 2015, 43:328-332.
- [5] WANG X, REGUFE D A, MOTA S, et al. Eukaryotic elongation factor 2 kinase activity is controlled by multiple inputs from oncogenic signaling[J]. Molecular and cellular biology, 2014(34):4088-4103.
- [6] PARMER T G, WARD M D, YURKOW E J, et al. Activity and regulation by growth factors of calmodulin-dependent protein kinase III (elongation factor 2-kinase) in human breast cancer[J]. British journal of cancer, 1999, 79:59-64.
- [7] GUO Y, ZHAO Y, WANG G, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of a focused library of β -phenylalanine derivatives as novel eEF2K inhibitors with apoptosis-inducing mechanisms in breast cancer[J]. European journal of medicinal chemistry, 2018(143):402-418.
- [8] 李纯莲. 药物设计中分子对接优化设计的算法和软件研究[D]. 大连:大连理工大学, 2004.
- [9] 郝本前. 咪唑并吡啶类化合物的计算、合成及生物活性测试[D]. 泰安:泰山医学院, 2012.
- [10] 徐筱杰, 侯廷军, 乔学斌, 等. 计算机辅助药物分子设计[M]. 北京:化学工业出版社, 2004.
- [11] 曹洪玉, 吴艳华, 任聪, 等. CBP/P300 溴结构域联芳基类抑制剂三维定量构效关系研究[J]. 化学通报, 2018, 81(6): 548-554.

[责任编辑:黄 敏]