

新型 1,5-二芳基咪唑类制剂的分子对接研究

李顺来 郑 艳 汪凤颖
(北京化工大学理学院, 北京 100029)

摘 要: 采用 PM5 半经验量子化学方法对 29 个新型 1,5-二芳基咪唑类选择性环氧合酶(COX-2)抑制剂的结构进行了全优化,将这些优化结构与 COX-2 的活性位点进行了分子对接。对接研究表明:活性 1,5-二芳基咪唑类 COX-2 抑制剂具有类似塞来昔布等三环类 COX-2 选择性抑制剂的立体结构,对接自由能与抑制剂活性有较好的相关性。

关键词: 1,5-二芳基咪唑类化合物; 选择性环氧合酶-2; 抑制剂; 分子对接

中图分类号: O657.7

引 言

选择性环氧合酶(Cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂是新型非甾体(NSAIDs)抗炎药,其抗炎作用强,毒副作用小,能够避免传统的非甾体抗炎药所导致的胃肠道溃疡、出血甚至穿孔等严重副作用,成为非甾体抗炎药主要的发展方向 and 热点^[1]。Almansa 等人^[2]根据三环类 COX-2 抑制剂的结构特点设计合成的一类 1,5-二芳基咪唑类新型高效的 COX-2 抑制剂,与其他 COX-2 选择性抑制剂相比,普遍具有较好的 COX-2 抑制活性和选择性,具有强抗炎镇痛活性及低胃肠道副作用的特点。

分子对接方法^[3]是一种基于受体三维结构的药物设计方法。它将小分子配体放置于受体的活性位点处,并寻找其合理的取向和构象,使得配体与受体的形状和相互作用的匹配最佳,因而分子对接方法可以最直接地揭示药物结构与活性的关系。

本文对这类新型 COX-2 抑制剂进行了分子对接研究,以揭示其中的本质和规律,并期望能为更新型的高效低副作用的 COX-2 抑制剂的设计和合成提供重要的理论信息。

1 计算方法

本文所研究的 1,5-二芳基咪唑类 COX-2 抑制

剂的结构和活性数据全部来自文献[2],1,5-二芳基咪唑类化合物的结构如图 1 和表 1 所示。

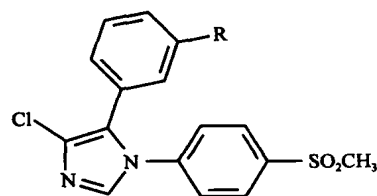


图 1 1,5-二芳基咪唑类化合物

Fig. 1 Structure of 1,5-diarylimidazoles

表 1 1,5-二芳基咪唑类化合物的取代基 R

Table 1 Substituent(s) R in the 1,5-diarylimidazoles

ZA	R	ZA	R	ZA	R
1	4-F	11	4-SMe	21	4-Me-3-OMe
2	3-F	12	4-SEt	22	4-Cl-3-Me
3	2-F	13	4-NH ₂	23	4-NMe-3-Cl
4	H	14	4-NEt ₂	24	4-OMe-3-Cl
5	4-Cl	15	2,4-F ₂	25	4-OEt-3-Cl
6	4-Me	16	4-OMe-2-F	26	4-OEt-3-F
7	4-OMe	17	3,4-Cl ₂	27	4-F-3-OMe
8	4-OEt	18	4-OMe-3-F	28	4-OMe-3,5-Cl ₂
9	4-Pr	19	4-Me-3-F	29	3,5-F ₂
10	4-Pr	20	4-OMe-3-Me		

在本文中,用 CAChe^[4]软件构建 29 个抑制剂的几何构型,并用 PM5 半经验量子化学方法^[4]对分子结构进行全优化。使用 CAChe 软件,对 COX-2 型酶和 4-(5-(4-溴苯)-3-(三氟甲基-1H-吡唑)苯磺酰胺)(SC558)复合物(6COX)的晶体结

收稿日期: 2005-08-29

基金项目: 北京化工大学理学院青年教师基金

第一作者: 男,1970 年生,副教授

E-mail: lishunlai@yahoo.com.cn

构^[5]作简化处理,删去两个酶中的一个,留下一个。对留下的酶进行加氢和加电荷处理,并找出其活性位点。采用 CAChe 软件中 Dock into Active Site 方法,将 29 个化合物优化结构与 COX-2 的活性位点进行分子对接计算,并采用 PMF 方法^[6]为对接结构评价打分。所有计算工作均在 Althon XP 2400 + 微机上完成。

2 结果与讨论

2.1 分子结构的优化

首先用分子图形软件 CAChe 建立 1,5-二芳基咪唑类化合物的初始结构,然后用 PM5 半经验量子化学计算方法对上述各个抑制剂的几何构型进行了全优化。图 2 是 1,5-二芳基咪唑类化合物 ZA1 ~ ZA29 的叠合图。

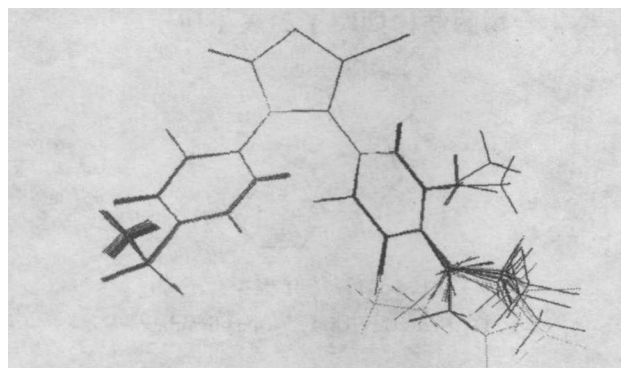


图 2 1,5-二芳基咪唑类化合物的全优化结构叠合图

Fig. 2 Superimposition of optimized
1,5-diarylimidazole structures

从这 29 个抑制剂分子的最稳定构象,可以看到这 29 个化合物均有类似塞来昔布等传统抑制剂的立体结构,而且它们的母体叠合非常好,差别仅在于取代基的不同或者取代基的位置不同。然而,由于每个化合物结构上毕竟有差别,在与酶分子结合时,母体骨架不可能叠合如此好,所以仅仅从叠合结构来研究三维定量构效关系(3D-QSAR),常常不够精确。目前,比较好的解决方法是将抑制剂分子与受体酶分子做分子对接计算,从而获得更好的活性结构。

2.2 6COX 晶体结构的简化处理

为了进行分子对接研究,在计算过程中,除了需要考虑各抑制剂的结构外,还需要考虑酶的结构。本文中将从 PDB Bank^[5]获得的 6COX 的晶体结构进行了必要的处理。本文中采用的是 CAChe 软件,对 6COX 进行了简化处理。从图 3 可以看出,由于

6COX 是二聚体结构,左边为一个单元,右边为一个单元,本文中删去两个酶中右边的一个,留下左边一个。

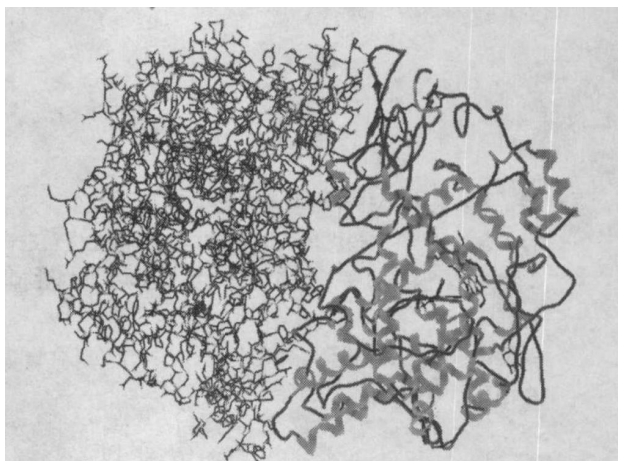


图 3 6COX 的晶体结构图

Fig. 3 Crystal structure of 6COX

由于 6COX 的晶体结构中没有氢原子的数据,并且各个原子都没有电荷的数据。为了对接计算,本文按照 CAChe 软件提供的方法,对精简后留下的酶进行了加氢和加电荷处理。并且在复合物晶体结构中,对 SC558 及其对应的活性位点进行了寻找。

通过对晶体结构和氨基酸序列分析,发现晶体结构中 COX-2 与 SC558 分子的结合部位是一个 Y 形的活性空腔(如图 4 所示)。它的结构中左下部是

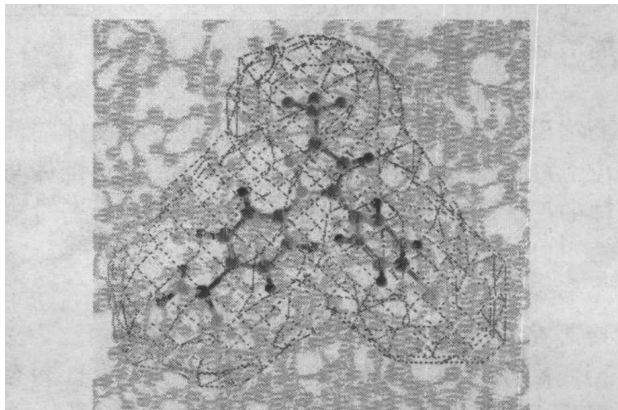


图 4 COX-2 型酶的活性空腔

Fig. 4 The active pocket of COX-2

一个极性的亲水腔(浅色网格线表示),对应于 COX-2 型酶中的能与 SC558 的磺酰氨基形成氢键的 His90、Arg513 以及 Phe513 氨基酸残基。而其他部位均是非极性的疏水腔(深色网格线表示),对应于与溴代苯环结合的 Phe381、Leu384、Tyr385、Trp387、Phe513、Ser530、Gly526 和 Ala527 氨基酸残

基,与三氟甲基吡唑结合的 Val116、Val349、Tyr355、Leu359 和 Leu531 氨基酸残基,以及与磺酰氨基代苯环结合的 Leu352、Tyr355、Phe518、Val523 和 Ser353 氨基酸残基,这些部位的作用是依靠疏水亲和作用。这种 Y 形的 COX-2 酶的空腔结构与目前发展最成功的三环类 COX-2 抑制剂的结构能非常好地匹配,这可能就是三环类化合物是高活性的环氧合酶抑制剂的原因。

本文将与 COX-2 酶中与 SC-558 距离在 0.5 nm 之内的酶的结构部分设定为活性位点(如图 5 所示)。在对接计算过程中,考虑这部分原子与抑制剂分子的相互作用,从而可以找到与酶分子最匹配的各抑制剂分子的位置与构象,在此基础上,研究各抑制剂分子的结构与活性关系将更为科学和合理。

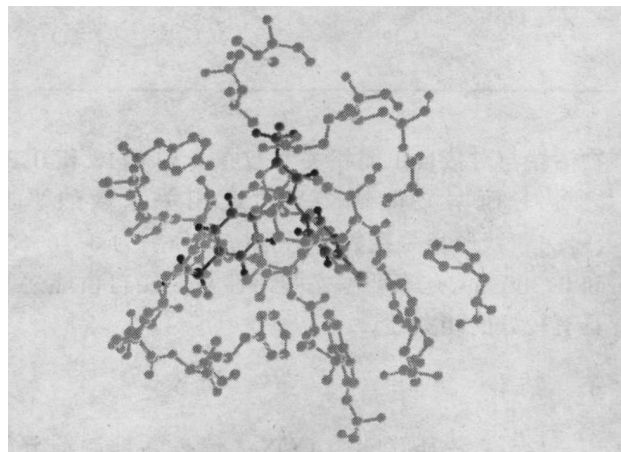


图 5 COX-2 型酶的活性位点

Fig. 5 The active site of COX-2

2.3 1,5-二芳基咪唑类化合物与 COX-2 型酶的活性位点的对接计算

采用 CAChe 软件中的 Dock into Active Site 方法,将 29 个新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的优化结构与 COX-2 的活性位点进行分子对接计算,并采用 PMF 方法为对接结构评价打分。分子对接中,设定柔性配体和刚性活性位点,计算参数为默认值。图 6 给出了以抑制剂 ZA18 为例的抑制剂分子与 COX-2 酶的对接后的结构图,图 7 给出了对接后各抑制剂的叠合结构图。表 2 给了各抑制剂分子的对接自由能和活性数据。

通过对对接结构图(图 6)、对接结构叠合图(图 7)和表 2 的分析,可以得到重要的结构信息如下。

(1) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的对接结构与传统三环类抑制剂如塞来昔布等在结构上是一致的,都有典型的 Y 形结构,从而与 COX-2 酶的空腔

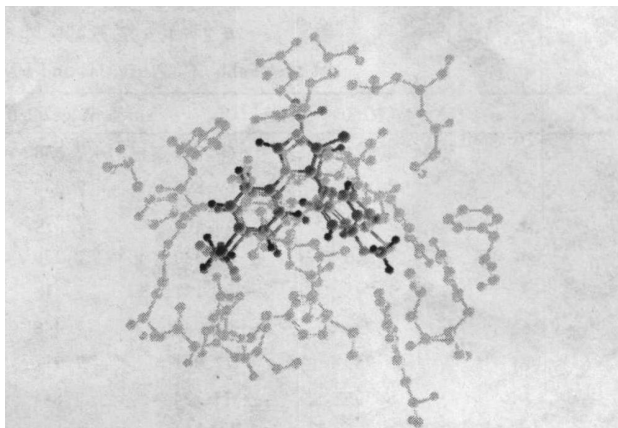


图 6 ZA18 和 COX-2 型酶的对接结构

Fig. 6 The docking structure of ZA18 with COX-2

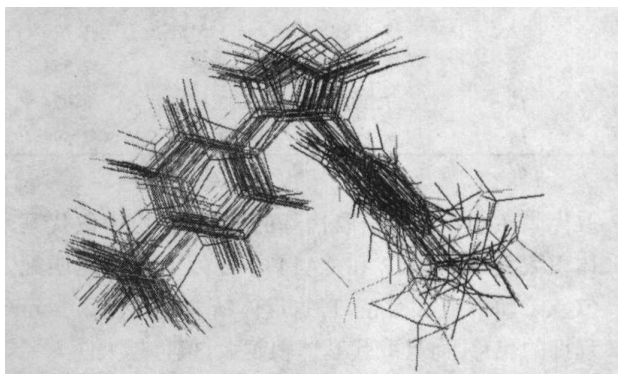


图 7 1,5-二芳基咪唑类化合物对接结构叠合图

Fig. 7 Superimposition of 1,5-diarylimidazole structures after docking

匹配。从图 6 中可以看到,ZA18 与实验测得的晶体中 SC-558 的骨架叠合非常好,三个环的伸展方向也完全一致。这样的结构,显然有助于抑制剂分子与 COX-2 酶的结合,即甲磺酰基与 His90、Arg513 以及 Phe513 氨基酸残基形成氢键;取代苯环与 Phe381、Leu384、Tyr385、Trp387、Phe513、Ser530、Gly526 和 Ala527 氨基酸残基产生疏水亲和作用;氯代咪唑与 Val116、Val349、Tyr355、Leu359 和 Leu531 氨基酸残基产生疏水亲和作用;甲磺酰代苯环与 Leu352、Tyr355、Phe518、Val523 和 Ser353 氨基酸残基形成疏水亲和作用。从而使得 COX-2 酶失去催化效果,实现抗炎作用。

(2) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的对接结构与气相的优化结构,有一定的结构差异,主要表现在取代基的构象上和母体结构的偏移。可以从图 6 和图 7 中看到,对接以后的结构,相比较于它们的气相结构,其中的取代基构象发生了局部调整,以更好地匹配 COX-2 酶的空腔。同时也可以看到,那些在

表 2 1,5-二芳基咪唑抑制剂的活性和 PMF 自由能
Table 2 Activities and PMF scores of 1,5-diarylimidazoles

ZA	lg(IC50)	G	理论 lg(IC50)	ZA	lg(IC50)	G	理论 lg(IC50)
1	7.854	- 69.913	7.638	16	7.824	- 74.446	7.811
2	7.187	- 69.890	7.637	17	8.222	- 67.595	7.549
3	7.553	- 60.460	7.276	18	8.398	- 83.794	8.169
4	6.910	- 62.380	7.350	19	8.222	- 74.188	7.801
5	7.745	- 64.171	7.418	20	7.886	- 79.080	7.989
6	7.796	- 64.948	7.448	21	7.824	- 75.859	7.865
7	7.959	- 77.061	7.911	22	7.959	- 68.577	7.587
8	8.398	- 75.224	7.841	23	7.569	- 71.848	7.712
9	7.000	- 70.253	7.651	24	8.097	- 77.951	7.945
10	7.409	- 67.517	7.546	25	8.155	- 81.025	8.063
11	6.959	- 71.508	7.699	26	7.602	- 77.722	7.937
12	7.276	- 73.518	7.776	27	7.796	- 77.267	7.919
13	6.728	- 67.953	7.563	28	8.155	- 75.022	7.833
14	7.097	- 52.551	6.974	29	7.125	- 62.363	7.349
15	8.155	- 68.871	7.598				

取代苯环上有大体积取代基的抑制剂,由于取代基体积太大(如 ZA12 和 ZA14 等),为了更好地匹配 COX-2 酶的疏水空腔,它的母体结构也发生了一定程度的偏移,而且取代基体积越大,偏移越大。

(3) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的对接结构和对接自由能与化合物的活性有较好的相关性。研究中也发现,合适的结构是具有较好活性的必要条件。各抑制剂的取代基不能太大,如果太大,将产生较大的母体偏移,势必将影响到与 COX-2 酶的氢键和疏水亲和作用。对接自由能较小,活性也将下降,如 ZA9、ZA10、ZA11、ZA12 和 ZA14。同时,各抑制基的取代基也不能太小,如果取代基太小,这时虽然母体偏移较小,但环结构和取代基与 COX-2 酶的疏水亲和作用就会不充分,作用较小,从而也影响到与 COX-2 酶的结合,对接自由能也较小,活性也将下降,如 ZA4。这一结论与笔者在以往 2D-QSAR 研究中得到的“取代基应该是不大不小的取代基”的结论^[7]一致。

本文将各抑制剂的活性与对接自由能进行了相关分析,得到方程(1)

$$\lg(IC50) = - 0.0382627 G + 4.96283 \quad (1)$$

由方程(1)得到的理论 $\lg(IC50)$,也列于表 2 中。从表 2 中可以看到,理论 $\lg(IC50)$ 与 $\lg(IC50)$ 比较接近。另外,到目前为止,对接自由能的精确计算,还是一个没有解决的难题,一般文献中报道的药

物活性与对接自由能相关系数在 0 到 0.13 和 0.37 之间^[8],而本文得到交叉验证相关系数的平方(r_{CV}^2)和线形相关系数的平方(r^2)分别为 0.266658 和 0.300339,这表明本文中活性与对接自由能之间具有较好的相关性。

3 结论

1,5-二芳基咪唑类 COX-2 选择性抑制剂分子的对接研究表明:(1) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的结构与传统三环类抑制剂在结构上是一致的,都有典型的 Y 形结构;(2) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的对接结构与气相的优化结构有一定的结构差异,主要表现在取代基的构象上和母体结构的偏移;(3) 新型 1,5-二芳基咪唑类化合物的对接结构和对接自由能与化合物的活性有较好的相关性,对接自由能与化合物的活性的 r_{CV}^2 和 r^2 分别为 0.266658 和 0.300339。

参 考 文 献

- [1] Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors: current status and future prospects [J]. Eur J Med Chem, 2001, 36: 109 - 126.
- [2] Almansa C, Alfon J, de Arriba S F, et al. Synthesis and structure-activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1,5-diarylimidazoles [J]. J Med Chem, 2003, 46: 3463 - 3475.

- [3] 陈凯先, 蒋华良, 嵇汝暈. 计算机辅助药物设计——原理、方法及应用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000.
- [4] CAChe 6. 1. 1 [CP]. CAChe Group, Fujitsu Limited, 2004 (试用版).
- [5] <http://www.rcsb.org/pdb/>.
- [6] Muegge I, Martin Y A. General and fast scoring function for protein-ligand interactions: a simplified potential approach [J]. J Med Chem, 1999, 42: 791 - 804.
- [7] 汪凤颖, 李顺来, 冯文林. 一类新型罗非昔布开环衍生物抗炎构效关系 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2004, 31 (6): 84 - 87.
- [8] Muegge I, Rarey M. Small molecule docking and scoring [C]. Rev Comput Chem, 2001, 17: 1 - 60.

Docking studies of 1,5-diarylimidazole COX-2 inhibitors

LI Shun-lai ZHENG Yan WANG Feng-ying

(School of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The structures of a new series of cyclooxygenase-2 inhibitors, comprising 29 different 1,5-diarylimidazoles, were optimized using PM5 semiempirical quantum chemical methods. Docking of these inhibitors with the active site in COX-2 was investigated using the Dock into Active Site method. It was found that the structures of the 1,5-diarylimidazole COX-2 inhibitors are similar to the structures of typical tricyclic selective COX-2 inhibitors, and the inhibitory activities $\lg(IC_{50})$ are correlated with docking free energies.

Key words: 1,5-diarylimidazoles; COX-2; inhibitor; docking of molecules

下 期 预 告

利用梯度磁场的拦截作用富集氧气的研究	蔡 军	血清中生物高分子活性中心离子分布与高血压病	
应用 NRTL 和 UNIQUAC 模型计算含全氟烃体系		患者血液流变学参数之间的关系	李 琴
液液相平衡	范天博	一种新型双 8-羟基喹啉-锌高分子配合物的制备	
纳米氢氧化铝的分散与水悬浮液流变研究	梁 磊	及光致发光性能	文芳岱
四斜叶搅拌桨的固有频率测试与分析	顾 乡	缓蚀剂对电偶腐蚀的抑制作用的研究	陆 原
膜微孔形态对静态膜吸收的影响	高 坚	苯乙烯稳定自由基聚合过程中热引发作用的研究	陈立国
氯铝酸盐离子液体催化苯与丙烯的烷基化反应	董聪聪	新型有机桥基梯形聚乙烯基硅氧烷的合成研究	万有志
基于压电传感器的管道泄漏监测仪的研制	林伟国	高效液相色谱法同时测定海产品中四种抗生素的	
发酵过程生物量软测量虚拟仪器系统的集成	邹黎明	分析方法	王 覃
低浓度甲烷流向变换催化燃烧取热技术	王 盈	大鼠小肠对葛根素吸收的动力学研究	周冬菊
红霉素酯的合成新方法	孟彩红	重组人胰岛素及 C 肽的分离纯化	冷 雪
纳米银/蒙脱土催化剂的制备及对亚甲基蓝的催化		毕赤酵母表达硒代重组人血清白蛋白的研究能	陈 思
降解	李新平	三维有界区域中非牛顿可压缩流体的广义解	李秋衡
分子连接性指数法的改进及其应用研究	田国华	开放经济下的中国城市化二元经济模型	李 帅
有机铜引发 GMA 负离子的均聚及共聚	安 锋	基于单成分被测物体的射束硬化校正算法	叶侠娟
低温离子交换法合成镍酸锂及其电化学性能研究	孙艳芝		