2002-04-19 收到初稿, 2002-06-06 收到修改稿. 联系人: 来鲁华 (E-mail: lai@mdl.ipc.pku.edu.cn). * 国家 863 高技术项目 (9525306), 国家自然科学基金 (20173001) 资助项目

图2 1a分子 Dock 和 Autodock 柔性对接结果叠合示意图

Fig. 2 Conformation of 1a resulted by Dock and Autodock

作为抑制剂的结合构象. 以吡咯烷环为叠合位点, 将 18 个抑制剂叠合 (图 3), 用 Sybyl6.4 软件进行 CoMFA 分析. 由于在 CoMFA 分析时, 化合物本身的空间取向会影响 CoMFA 分析的结果^[14], 因此我们采用全空间搜索的策略, 寻找最佳取向, 以保证结果的可靠性. 在进行分子场计算时, CoMFA 盒子大小采用自动设定值, 格点间距为 0.2 nm, 探针为 sp^3 杂化的 C^+ 离子.

2 结果和讨论

用程序 AOS_APS 对叠合构象进行全空间搜索, 发现阙一交叉验证 (leave-one-out) 的相关平方系数 q^2 集中在 0.5 ~ 0.7 之间, 最大值为 0.701. 对全空间搜索得到的最佳取向 (q^2 最大处) 进行最小偏二乘分析, 组元数 (component) 为 5, 柱滤值

图3 抑制剂构象叠合图

Fig. 3 Superposition of inhibitors

(column filtering) 为 $8.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 用阙一交叉验证得 $q^2 = 0.701$, 最佳组元数为 5, 立体因素为 0.671, 静电因素为 0.329. 非交叉验证 (no-validation) (组元数为 5) 回归结果: 相关平方系数 $r^2 = 0.984$, 标准偏差 $s = 0.098$, 显著性因子 $F = 143.3$, 立体因素 0.584, 静电因素 0.416. 从 q^2 和 r^2 的结果可以看出, 该模型具有较好的预测能力.

图 4.1 和图 4.2 分别是抑制剂周围的电场等值线图和立体场等值线图. 由图 4.1 可以看出, 可以对吡咯烷的 1-, 2- 位取代基进行电性改造, 在吡咯烷 2- 位长链的噻唑环上引入负电荷, 在 R1 二苯甲酮基 Y 位引入强拉电子基团, 从而使 R1 整体带正电性. 由图 4.2 可以看出, R4 联苯基的 a、b 位和 R1 二苯甲酮基的 Y 位上还可以引入适当大小的取代基, 但要注意其它位上取代基的空间体积. 通过上述改造的分子, 有望提高抑制剂对 cPLA2 的抑制能力.

表 1 CoMFA 研究的抑制剂分子结构及其生物活性数据表

Table 1 Biology activity data of inhibitors for CoMFA

Mol	R1	X	Y	G	n	R4	Z	T	pIC50*
1a	A	H	H	O	0	J	O		6.17
1b	A	H	F	O	0	J	O		6.49
1c	A	F	F	O	0	J	O		6.64
1d	A	H	F	S	0	J	O		6.15
1e	B			O	0	J	O		5.23
1f	E			O	0	J	O		5.26
2a	A	H	F	O	0	J	S		6.60
2b	A	H	F	S	0	J	S		6.40
3a	A	H	F	O	0	K1		H	6.51
3b	A	H	F	S	0	K1		H	6.18
3c	A	H	F	O	0	K2		<i>i</i> -Bu	6.52
3d	A	F	F	O	0	K2		<i>i</i> -Bu	6.66
3e	A	H	F	O	0	K3		<i>i</i> -Bu	7.04
3f	A	F	F	O	0	K3		<i>i</i> -Bu	7.26
4a	A	H	F	O	0	J	N(<i>i</i> -Bu)		6.74
4b	A	F	F	O	0	J	N(<i>i</i> -Bu)		7.33
4c	A	H	F	O	1	J	N(<i>i</i> -Bu)		7.28
4d	A	F	F	O	1	J	N(<i>i</i> -Bu)		7.66

* pIC50 = $-\lg(\text{IC}_{50}/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}))$

图 4.1 抑制剂周围静电场等值线图

Fig. 4.1 Electrostatic map

color codes: gray decreased affinity for negative charge; black increased affinity for negative charge

图 4.2 抑制剂周围立体场等值线图

Fig. 4.2 Steric map

color codes: black increased affinity for bulk, gray decreased affinity or bulk

References

- Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.*, **1994**, **269**: 13057
- Six, D. A.; Dennis, E. A. *Biochim. Biophys. Acta*, **2000**, **1488**(1-2): 1
- Samuelsson, B.; Dahlen, S. E.; Lindgren, J. A.; Rouzer, C. A.; Serhan, C. N. *Science*, **1987**, **237**(4819): 1171
- Moreno, J. J.; Ferrer, X.; Ortega, E.; Carganico, G. *Agents Actions*, **1992**, **36**(3-4): 258
- Makoto, M.; Kudo, I. *J. Biochem.*, **2002**, **131**: 285
- Lin, L. L.; Lin, A. Y.; Knopf, P. A. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, **89**(13): 6147
- Kawauchi, Y.; Takasaki, J.; Matsuura, Y.; Masuho, Y. *J. Biochem.*, **1994**, **116**(1): 81
- Seno, K.; Okuno, T.; Nishi, K.; Murakami, Y.; Watanabe, F.; Matsuura, T.; Wada, M.; Fujii, Y.; Yamada, M.; Ogawa, T.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kii, M.; Hara, S.; Hagishita, S.; Nakamoto, S.; Yamada, K.; Chikazawa, Y.; Ueno, M.; Teshirogi, I.; Ono, T.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.*, **2000**, **43**(6): 1041
- Lehr, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **1997**, **32**: 805
- Lehr, M. *J. Med. Chem.*, **1997**, **40**: 2694
- Lucas, R.; Ubada, A.; Paya, M.; Alves, M.; del Olmo, E.; Lopez, J. L.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, **10**: 285
- Ghomashchi, F.; Stewart, A.; Hefner, Y.; Ramanadham, S.; Turk, J.; Leslie, C. C.; Gelb, M. H. *Biochim. Biophys. Acta*, **2001**, **1513**: 160
- Connolly, S.; Bennion, C.; Botterell, S.; Croshaw, P. J.; Hallam, C.; Hardy, K.; Hartopp, P.; Jackson, C. G.; King, S. J.; Lawrence, L.; Mete, A.; Murray, D.; Robinson, D. H.; Smith, G. M.; Stein, L.; Walters, I.; Wells, E.; Withnall, W. J. *J. Med. Chem.*, **2002**, **45**: 1348
- Wang, R. X.; Gao, Y.; Liu, L.; Lai, L. H. *J. Mol. Model.*, **1998**, **4**(8): 276

Comparative Molecular Field Analysis of Pyrrolidine Inhibitors for Human Cytosolic Phospholipase A2*

Huang Chang-Kang Gao Ying Liu Zhen-Ming Liu Ying Lai Lu-Hua

(State Key Laboratory for Structural Chemistry of Unstable and Stable Species, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Cytosolic phospholipase A2 is considered as an important factor that will induce arthritis. We have studied the three-dimensional quantitative structure activity relationship for a series of reported pyrrolidine based inhibitors by the comparative molecular field analysis. One representative compound of the series 1a was docked onto cPLA2(PDBcode: 1CJY) by using Dock and Autodock program to determine the most likely binding conformation to cPLA2. The strategy of all-placement search was used in the CoMFA study to give a final model with the cross-validation q^2 of 0.701 and the total analysis of the CoMFA coefficients map gives insights to the design of better cPLA2 inhibitors.

Keywords: Comparative molecular field analysis(CoMFA), Cytosolic phospholipase A2(cPLA2), Pyrrolidine inhibitor