论文

嘧啶衍生物类PI3K/mTOR双重抑制剂的3D-QSAR及分子对接研究

汪斌¹, 刘蒙蒙¹, 周朋朋¹, 林治华^{1,2*}

1. 药物化学与分子药理学重庆市重点实验室, 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054

2. 重庆大学化学化工学院, 重庆 400044

*通讯作者, E-mail: zhlin@cqu.edu.cn

收稿日期: 2016-12-13; 接受日期: 2017-02-23; 网络版发表日期: 2017-05-09

重庆市自然科学基金重点项目(编号: cstc2015jcyjBX0080)资助

摘要 PI3K/Akt/mTOR信号通路在癌细胞的生长和增殖中异常激活, 对PI3K和mTOR位点的抑制可有效阻断信号通路的传导, 是药物设计的理想靶点. 本文选择38个嘧啶类小分子抑制剂进行3D-QSAR和分子对接研究. 采用比较分子力场分析(CoMFA)和比较分子相似性指数分析(CoMSIA)方法, 建立了三维定量构效关系模型, 结果表明, 该模型具有良好的稳定性和预测能力, 可运用分子对接研究小分子抑制剂与PI3K和mTOR蛋白受体的作用模式. 通过对QSAR模型的三维等势图以及受体与配体的相互作用模式分析后, 优化出10个小分子化合物并预测其活性, 发现一些小分子化合物活性提高, 这为PI3K/mTOR双重抑制剂的设计筛选提供了借鉴.

关键词 PI3K, mTOR, 3D-QSAR, 分子对接

1 引言

磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)是存在于细胞质中的一种脂类激酶^[1], 它能催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP₂)转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP₃), 而作为第二信使的PIP₃再激活信号通路的诸多下游蛋白^[2,3]. Akt是一种在进化上高度保守的苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶, 是PI3K下游关键蛋白之一, 在促进细胞增殖、抗凋亡方面有重要意义^[4,5]. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种苏/丝氨酸蛋白激酶, 也是PI3K信号通路下游分子之一, 它在调控肿瘤细胞增殖和凋亡方面具有重要作用^[6]. 在胞内同时存在mTORC₁和mTORC₂两种不同的复合体^[7]: mTORC₁主要参与细胞的周期进程和蛋

白的合成^[8], mTORC₂的主要作用是参与细胞骨架的构成^[9]. 研究发现, 抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可有效阻断异常生长因子信号传导, 进而抑制肿瘤的发生、发展^[10].

研究表明, 几种特异性的PI3K α 抑制剂已经处在I期临床试验中, 这些PI3K α 抑制剂大多数具有相似的化学结构特征, 它们的中心为被吗啉和杂芳香环取代的六元杂环, 如GDC-0941、GDC-0980、PI103等^[11,12]. 一些小分子mTOR激酶抑制剂可以抑制mTORC₁和mTORC₂, 如PP242可以通过磷酸化Ser473而阻止Akt激酶的激活. 然而由于反馈回路的存在, 单独的mTOR或PI3K抑制剂不足以在癌症中有效阻断信号传导^[13], PI3K/mTOR双重抑制剂在抑制

引用格式: 汪斌, 刘蒙蒙, 周朋朋, 林治华. 嘧啶衍生物类PI3K/mTOR双重抑制剂的3D-QSAR及分子对接研究. 中国科学: 化学, 2017, 47: 865-875
Wang B, Liu M, Zhou P, Lin Z. 3D-QSAR and Surflex-dock study of pyrimidine scaffold compounds as dual PI3K/mTOR inhibitors. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 865-875, doi: 10.1360/N032016-00225

PI3K/Akt/mTOR信号通路时更具有优势^[14]。目前, 只有少数关于PI3K/mTOR双重抑制剂处在早期临床试验阶段。NVP-BEZ235是一类PI3K超家族抑制剂, 其可抑制PI3K所有亚型, mTORC₁和mTORC₂, 然而在测试期间它也活化了信号通路途径^[15]。因此, 研究新型的双重抑制剂具有重要意义。

三维定量构效关系(QSAR)研究在各类药物的开发应用中具有广泛作用, 它是一种结合分子三维结构信息、物理化学性质和分子活性关系的统计研究方法^[16,17]。据相关统计报道, 近年来, QSAR和分子对接在PI3K/Akt/mTOR通路小分子抑制剂的研究上取得了较大进展^[18,19]。本文以PI3K和mTOR为靶点, 运用比较分子场分析(comparative molecular field analysis, CoMFA)和比较分子相似指数分析(comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)方法建立了3D-QSAR模型, 然后结合分子对接模型, 分析了化合物的结构与生物活性的相互关系, 为发现新型抑制剂提供了理论基础。

2 材料与方法

2.1 数据来源与分子结构优化

本文选取的38个嘧啶衍生物类化合物来自于文献^[20,21], 将PI3K和mTOR分别构建3D-QSAR模型。在PI3K的QSAR模型中, 随机选取29个化合物为训练集, 9个化合物为测试集(用小写字母“p”上标表示); 在mTOR的QSAR模型中, 随机选取29个不同的化合物构成训练集, 9个化合物构成测试集(用小写字母“m”上标表示)。所有化合物的分子结构均在Sybyl-X2.1中搭建, 选取Tripos力场, 赋Gasteiger-Huckel电荷, 采用Powell能量梯度法, 最大优化次数为1000次, 能量收敛能级差设为0.005 kcal/mol, 以此对化合物进行分子力学优化, 得到分子的最低能量构象, 并以最低能量构象为活性构象。在Align database模块中以优化后的活性最高的分子为模板进行叠合, 分子的叠合程度关系到所建模型的预测能力, 其叠合如图1所示, 所有分子均能叠合在一起。化合物的结构及活性值见表1。

2.2 3D-QSAR建模

小分子化合物在Sybyl-X2.1中构建, 通过CoMFA和CoMSIA对化合物进行3D-QSAR研究, 以栅格大小为2 Å, 运用sp³杂化的碳原子作为探针原子对化合物

图1 小分子化合物的叠合图(网络版彩图)

周围各场进行分析, 用留一法得到交叉验证系数 q^2 和非交叉验证系数 r^2 , 以此对模型的稳定性和预测性做出评价。通过对立体、静电、疏水、氢键供体和氢键受体等势场三维等试图的分析, 得出分子活性基团对化合物生物活性的影响。

2.3 分子对接

分子对接研究将运用Sybyl-X2.1中的Surflex-Dock模块进行分析, 靶标蛋白PI3K (PDB: 4ZOP)和mTOR (PDB: 4JSV)的晶体结构从蛋白数据库(Protein Data Bank, PDB)数据库中获得, 对接时设定对接模式为Surflex-Dock (SFXC), 对受体蛋白进行整体分析、残基修正、加氢加电荷、删除配体等处理。设定距离配体分子5 Å范围以内的所有氨基酸残基为活性口袋进行对接叠合。然后基于DS (discovery studio)软件的Ligand Fit模块将活性最高的化合物分别与PI3K和mTOR的晶体结构进行对接, 并对配体与受体的对接模式进行分析。

3 结果与讨论

3.1 3D-QSAR结果及分析

通过对CoMFA和CoMSIA模型研究, 得到的3D-QSAR模型统计结果见表2。在PI3K的CoMFA模型中, 得到的 q^2 为0.871, 最佳主成分数是3, r^2 为0.953, 标准偏差(SEE)为0.254, 静电场和立体场在模型中的所占的比重分别为34.7%和65.3%, 可见立体场对模型影响较大; 而在CoMSIA模型中交叉验证系数 q^2 =0.876, 最佳主成分数 n =3, 非交叉验证系数 r^2 =0.954, 标准偏

表 1 化合物的结构及活性数据^{a)}

No.	Structure (R)		PI3K α			mTOR		
	R1	R2	pIC ₅₀	Predicted value		pIC ₅₀	Predicted value	
				CoMFA	CoMSIA		CoMFA	CoMSIA
1	Et		8.301	8.126	8.306	9.201	9.261	9.311
2	<i>i</i> -Pr		8.301	8.164	8.301	9.292	9.326	9.424
3	<i>cycl</i> -Pr		8.221	8.154	8.285	9.076	9.393	9.156
4	Et		8.022	8.020	8.035	9.051	9.021	8.990
5	<i>i</i> -Pr		7.978	7.978	8.017	9.244	9.192	9.106
6	Me		7.979	8.003	8.051	8.530	8.773	8.769
7 ^b	<i>cycl</i> -Pr		7.979	8.136	8.274	9.244	9.385	9.173
8	Me		8.187	8.550	8.400	8.432	8.584	8.443
9	Et		8.602	8.582	8.423	8.523	8.627	8.653

(续表1)

No.	Structure (R)		PI3K α			mTOR		
	R1	R2	pIC ₅₀	Predicted value		pIC ₅₀	Predicted value	
				CoMFA	CoMSIA		CoMFA	CoMSIA
10	<i>cycl</i> -Pr		8.523	8.557	8.389	8.516	8.260	8.548
11 ^m	Et		8.096	8.203	8.070	7.678	8.193	8.77
12 ^p	<i>i</i> -Pr		7.629	8.437	8.271	8.796	8.795	8.770
13	Et		8.619	8.432	8.458	9.408	9.227	9.353
14 ^{pm}	Et		7.632	8.443	8.263	8.594	9.102	8.868
15	Et		8.523	8.549	8.453	9.251	9.005	8.986
16	Et		8.221	8.383	8.336	8.569	8.309	8.513
17 ^p	H		7.443	6.835	7.019	6.668	6.849	6.365
18			7.161	7.026	7.212	7.309	7.266	7.203
19 ^{pm}			7.301	7.489	7.573	8.397	8.841	8.561
20 ^m			7.066	6.564	6.882	8.221	8.867	8.647
21			7.508	7.450	7.561	7.108	7.408	7.148
22 ^m			7.328	7.387	7.342	8.000	7.788	7.866

(续表1)

No.	Structure (R)		PI3K α			mTOR		
	R1	R2	pIC ₅₀	Predicted value		pIC ₅₀	Predicted value	
				CoMFA	CoMSIA		CoMFA	CoMSIA
23 ^{pm}	Bn		5.448	5.396	5.399	5.898	6.319	6.386
24	Bn		6.143	6.206	6.316	6.770	6.317	6.497
25	Bn		6.612	6.313	6.329	6.158	6.135	6.032
26	Bn		5.558	5.211	5.353	5.137	5.712	5.921
27 ^p	Bn		5.221	5.027	5.215	6.921	6.635	6.543
28 ^m	Bn		6.332	6.157	6.260	5.225	5.406	5.205
29 ^p	Bn		5.357	5.096	5.263	6.710	6.705	6.835
30 ^m	Bn		5.954	5.898	5.944	6.886	6.271	6.494
31	Bn		6.623	6.516	6.165	6.839	6.734	6.693
32	Bn		5.996	5.737	5.590	7.056	6.905	6.893
33	Bn		5.895	5.813	5.781	6.638	6.685	6.546
34	Bn		6.284	6.145	5.121	6.420	6.196	6.258
35 ^p	Bn		5.284	5.667	5.624	6.240	6.631	6.919
36	H		5.883	6.221	6.079	6.769	6.760	6.826
37 ^m			5.707	5.724	5.713	8.046	7.896	7.940
38			5.231	5.779	5.685	8.398	8.178	8.400

a) p: PI3K 模型的测试集分子; m: mTOR 模型的测试集分子

差 $SEE=0.253$,模型中的静电场和疏水场所占的比例相对较大,分别为0.261、0.205。在mTOR模型中,CoMFA的 q^2 、 r^2 分别为0.801、0.966;CoMSIA的 q^2 、 r^2 分别为0.799、0.960。根据上述CoMFA和CoMSIA模型对38个化合物的活性进行预测,预测结果见表1,结果表明建模具有较高的可信度。

3.2 PI3K的QSAR模型结果及分析

PI3K模型的训练集和测试集的CoMFA和CoMSIA线性回归分析如图2所示,从图中可知,几乎所有的化合物均位于或接近趋势线附近,表明了化合物的实

际 pIC_{50} 和预测 pIC_{50} 有较好的拟合度。当模型的 $q^2>0.5$, $r^2>0.9$ 时表明模型具有较好的预测能力。CoMFA和CoMSIA的 r^2 分别为0.953和0.954,结果证明,3D-QSAR模型稳定且具有较好的预测性。

在PI3K模型中以活性最高的化合物13为样本进行三维等势图分析,图3(a)为CoMFA模型的立体场等势图。在立体场中,黄色区域表示化合物的活性随着基团的增大而降低,而绿色区域则相反,从图中可知,在与吡啶环直接相连的苯环处有较大的绿色等势域,表明此处宜引入大基团来提高化合物的活性。图3(b)为化合物的CoMSIA模型,模型的电场和疏水场所占比

表2 3D-QSAR模型统计结果

Model		q^2	n	r^2	SEE	F	$S^{a)}$	$E^{b)}$	$H^{c)}$	$D^{d)}$	$A^{e)}$
PI3K	CoMFA	0.871	3	0.953	0.254	169.679	0.653	0.347	—	—	—
	CoMSIA	0.876	3	0.954	0.253	171.438	0.156	0.261	0.205	0.175	0.203
mTOR	CoMFA	0.801	5	0.966	0.254	129.805	0.636	0.364	—	—	—
	CoMSIA	0.799	4	0.960	0.269	143.762	0.109	0.226	0.234	0.201	0.230

a) 立体场; b) 电场; c) 疏水场; d) 氢键供体场; e) 氢键受体场

图2 CoMFA (a)与CoMSIA (b)模型实际值与预测值相关性(网络版彩图)

图3 13号化合物的CoMFA (a)和CoMSIA (b)模型的三维等势图(网络版彩图)

例相对较大,对化合物的活性有较大影响.在静电场中蓝色区域代表增加正电性基团有利于化合物活性的提高,而红色区域则代表引入负电性基团有利于提升化合物活性,在图3(b)中的R2取代基上有较大的蓝色等势域,这提示在此处应该相对地引入正电性基团.在疏水场中黄色区域代表增加疏水基有利于化合物的活性提高,而白色区域则表示引入亲水基利于化合物的活性,从图中分析可知,在改造化合物时,宜在R2取代基中引入疏水基团.

3.3 mTOR的QSAR模型结果及分析

mTOR模型的训练集和测试集的CoMFA和CoMSIA线性回归分析如图4所示,几乎所有小分子化合物都位于或接近趋势线.表明化合物的实际 pIC_{50} 和模型预测的 pIC_{50} 有很好的拟合度. CoMFA和CoMSIA模型的非交叉验证系数 r^2 分别为0.966和0.960,表明所建的3D-QSAR模型具有较好的稳定性和预测性.

在mTOR模型中以化合物13为模板进行三维等势图分析,其结果如图5所示.图5(a)为化合物的CoMFA模型等势图和CoMFA模型的立体场.在立体场中,绿

色区域表示化合物的活性随着基团的增大而增大,而黄色区域则表示化合物的活性随引入基团的增大而减小,从图中可知,在R1取代基的上方含有较大的绿色等势域,表明此处应该引入大基团来提高化合物的活性.图5(b)为化合物的CoMSIA模型等势图,模型的疏水场和氢键受体场占的比例相对较大,对化合物的活性有较大影响,在疏水场中白色区域代表增加亲水基有利于化合物的活性提高,而黄色区域则与之相反,从图中分析可知,在R2取代基中具有较大黄色区域,表明此处宜引入疏水基.在氢键受体场中,红色区域表示化合物的活性会随着氢键受体的增加而降低,紫色区域则相反.在与吡啶环直接相连的苯环上方有较大红色区域,表明此处不能过多引入氢键受体.

3.4 分子对接研究结果及分析

分子对接结合了多种药物设计的方法进行配体和受体之间的对接.图6(a)为38个小分子化合物与PI3K蛋白受体的对接叠合图,图6(b)为38个小分子化合物与mTOR蛋白受体的对接叠合图.实验中以受体PI3K和mTOR活性口袋原有配体为参考,与待对接配体进

图4 CoMFA (a)和CoMSIA (b)模型实际值与预测值的相关性(网络版彩图)

图5 13号化合物的CoMFA (a)和 CoMSIA (b)模型的三维等势图(网络版彩图)

行对接运算. 从图中分析可知, 化合物均较好地叠合在受体活性口袋内, 小分子化合物与受体紧密结合, 这为此类小分子化合物能够抑制PI3K和mTOR受体奠定了结构基础.

活性最高的分子与受体蛋白的对接结果如图7所示, 图7(a)为PI3K蛋白受体与13号化合物的对接图. 由图可知, 化合物与氨基酸残基ASP933、TYR836、VAL351相互作用形成氢键(黄色虚线代表氢键), 从而使得受体与配体结合更加稳定. 图7(b)为mTOR蛋白受体与13号化合物对接图. 从图中可知, 小分子化合物与蛋白受体的氨基酸残基LYS2187、GLN2167、VAL2240等相互作用形成氢键, 使化合物与受体的结合更加牢固, 也使化合物对受体蛋白具有较强抑制作用.

蛋白与配体间的相互作用包括极性作用、立体作用、熵和溶剂化等^[22]. 基于Ligand Fit模块所得到的2D模型图如图8所示, 粉红色氨基酸残基为受体原子与配体对接构象间的过分接触部分, 绿色氨基酸为受体与配体形成范德华力. 氨基酸残基外面的蓝色环状物为受体活性口袋中有溶解能力的表面, 环的直径大小与溶解表面的大小成比例关系. 图8(a)为PI3K与13号

小分子化合物的对接图, 其中绿色箭头表示配体和氨基酸主链形成氢键, 与Surflex-Dock对接结果一致, 配体与氨基酸残基ASP933、TYR836、VAL351分别作用形成氢键, 配体分子的吡啶环与氨基酸残基ILE932形成了 σ - π 超共轭效应, 使体系结合更加稳定. 图8(b)为mTOR蛋白受体与13号化合物对接图, 氢键的对接结果与Surflex-Dock一致, 小分子化合物与蛋白受体的氨基酸残基LYS2187、GLN2167、VAL2240等相互作用形成氢键. 这些作用使配体与受体的结合更加稳定.

3.5 设计分子与预测活性

通过对三维等势图和分子对接的分析研究, 确定了这类小分子的优势改造位点. PI3K模型中, 宜在与吡啶环直接相连的苯环处引入大基团, 在R2取代基上引入正电性基团以及疏水性基团有利于化合物活性的提高. 而在mTOR模型中, 在R1取代基中应该引入大基团来提高化合物的活性, 同时不宜在R2取代基中过多引入氢键受体. 以此改造设计10个全新结构的化合物, 并用所建立的模型去预测化合物的活性, 其结构和预测活性见表3.

图6 (a) 小分子化合物与PI3K蛋白受体的对接叠合图; (b) 小分子化合物与mTOR蛋白受体的对接叠合图(网络版彩图)

图7 13号化合物和PI3K (a)和mTOR (b)的对接图(图中黄色虚线代表化合物与氨基酸残基形成的氢键, 红色标注的分子为氨基酸残基分子) (网络版彩图)

表 3 设计的化合物结构及预测的活性数据

No.	Structure (R)		PI3K α Predicted Value		mTOR Predicted Value	
	R1	R2	COMFA	COMSIA	COMFA	COMSIA
A	<i>i</i> -Pr		8.513	8.691	9.615	9.336
B			8.603	8.418	9.542	9.550
C			8.771	8.815	9.601	9.685
D			8.754	8.902	9.572	9.595
E	<i>cycl</i> -Pr		8.563	8.611	9.413	9.316
F	Et		7.989	8.217	9.127	9.024
G	<i>cycl</i> -Pr		8.362	8.593	9.235	9.107
H	Et		8.176	8.259	8.979	9.220
I	Et		8.684	8.710	9.450	9.515
J	Et		8.828	8.721	9.585	9.403

图8 13号化合物与PI3K (a)和mTOR (b)的对接2D图(网络版彩图)

4 结论

本文基于三维定量构效关系和分子对接研究PI3K和mTOR与小分子抑制剂的结合情况,从2D和3D对接中分别得到了化合物与PI3K和mTOR蛋白受体的作用模式,建立了相应的CoMFA和CoMSIA模型,并运用所建立的模型对化合物的活性进行了预测。通过

对活性最高的13号化合物的对接叠合结果和三维等势图的分析,确立了优势改造位点,设计了10个化合物,并对化合物CoMFA和CoMSIA模型的活性值进行了预测。通过对3D-QSAR和分子对接结果的综合分析为设计改造此类小分子抑制剂提供了更多可用的信息。

参考文献

- Jin M, Zhou Q, Lee E, Dan S, Duan HQ, Kong D. *Inflammation*, 2014, 37: 1254–1260
- Gabelli SB, Echeverria I, Alexander M, Duong-Ly KC, Chaves-Moreira D, Brower ET, Vogelstein B, Amzel LM. *Biophys Rev*, 2014, 6: 89–95
- Tuosto L, Capuano C, Muscolini M, Santoni A, Galandrini R. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 4461–4474
- Guo B, Xie P, Su J, Zhang T, Li X, Liang G. *Tumor Biol*, 2016, 37: 2709–2719
- Huemer F, Bartsch R, Gnani M. *Curr Breast Cancer Rep*, 2014, 6: 59–70
- Serova M, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, Dos Santos C, Riveiro ME, Slimane K, Faivre S, Raymond E. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71: 1297–1307
- Berrak O, Arisan ED, Obakan-Yerlikaya P, Coker-Gürkan A, Palavan-Unsal N. *Apoptosis*, 2016, 21: 1158–1178
- Cam H, Houghton PJ. *Targ Oncol*, 2011, 6: 95–102
- Zhang X, Wang X, Xu T, Zhong S, Shen Z. *Tumor Biol*, 2015, 36: 5273–5281
- Nehmé R, Nehmé H, Saurat T, De-Tauzia ML, Buron F, Lafite P, Verrelle P, Chautard E, Morin P, Routier S, Bénédicti H. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406: 3743–3754
- Jin L, Tabe Y, Kojima K, Shikami M, Benito J, Ruvoilo V, Wang RY, McQueen T, Ciurea SO, Miida T, Andreeff M, Konopleva M. *J Mol Med*, 2013, 91: 1383–1397
- Atreya CE, Ducker GS, Feldman ME, Bergsland EK, Warren RS, Shokat KM. *Invest New Drugs*, 2012, 30: 2219–2225
- Takeda T, Wang Y, Bryant SH. *J Comput Aided Mol Des*, 2016, 30: 323–330
- Saurat T, Buron F, Rodrigues N, de Tauzia ML, Colliandre L, Bourg S, Bonnet P, Guillaumet G, Akssira M, Corlu A, Guillouzo C, Berthier P, Rio P, Jourdan ML, Bénédicti H, Routier S. *J Med Chem*, 2014, 57: 613–631
- Hong SW, Shin JS, Moon JH, Kim YS, Lee J, Choi EK, Ha SH, Lee DH, Chung HN, Kim JE, Kim KP, Hong YS, Lee JL, Lee WJ, Choi EK, Lee JS, Jin DH, Kim TW. *Apoptosis*, 2014, 19: 895–904
- Nandi S, Bagchi MC. *Mol Divers*, 2010, 14: 27–38
- Jiang YK. *J Mol Model*, 2010, 16: 1239–1249
- Ran T, Lu T, Yuan H, Liu H, Wang J, Zhang W, Leng Y, Lin G, Zhuang S, Chen Y. *J Mol Model*, 2012, 18: 171–186
- Bharate SB, Singh B, Bharate JB, Jain SK, Meena S, Vishwakarma RA. *Med Chem Res*, 2013, 22: 890–899

- 20 Dehnhardt CM, Venkatesan AM, Delos Santos E, Chen Z, Santos O, Ayrál-Kaloustian S, Brooijmans N, Mallon R, Hollander I, Feldberg L, Lucas J, Chaudhary I, Yu K, Gibbons J, Abraham R, Mansour TS. *J Med Chem*, 2010, 53: 798–810
- 21 Nowak P, Cole DC, Brooijmans N, Bursavich MG, Curran KJ, Ellingboe JW, Gibbons JJ, Hollander I, Hu YB, Kaplan J, Malwitz DJ, Toral-Barza L, Verheijen JC, Zask A, Zhang WG, Yu K. *J Med Chem*, 2009, 52: 7081–7089
- 22 Meyer-Almes FJ. *Eur Biophys J*, 2016, 45: 245–257

3D-QSAR and Surflex-dock study of pyrimidine scaffold compounds as dual PI3K/mTOR inhibitors

Bin Wang¹, Mengmeng Liu¹, Pengpeng Zhou¹, Zhihua Lin^{1,2*}

¹ Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Pharmacology, Chongqing Municipality, School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

*Corresponding author (email: zhlin@cqu.edu.cn)

Abstract: The PI3K/Akt/mTOR pathway, which impacts cell growth and proliferation, is usual abnormally activated in cancer. Inhibiting both PI3K and mTOR can switch off this pathway, which is an ideal target for drug design. In this article, 3D-QSAR and Surflex-dock were carried out to study a series of 38 pyrimidine derivatives as dual PI3K/mTOR inhibitors. The comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) were used to establish 3D-QSAR model, and the results showed that the model has a good stability and predictability. The study of interaction between small molecule inhibitors and PI3K/mTOR proteins receptor was based on the Surflex-dock. According to the contour maps and molecular docking results, ten derivatives were designed and predicted, and modified compounds have a better activity. These data provide a reference for designing and screening new dual PI3K/mTOR inhibitors.

Keywords: PI3K, mTOR, 3D-QSAR, Surflex-dock

doi: [10.1360/N032016-00225](https://doi.org/10.1360/N032016-00225)