

双重作用的多巴胺 D₂/5-HT_{2A} 受体拮抗剂比较药效团分析

郭彦伸, 郭宗儒*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 双重作用的多巴胺 D₂/5-HT_{2A} 受体拮抗剂是开发非典型抗精神病药物的有效途径, 但最新研究显示, 非典型抗精神病药物将显著增加患者因心律失常及其他心脏疾病而猝死的风险, 本文对 D₂/5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型以及可能引起心血管风险的 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗剂和 hERG K⁺通道阻断剂药效团模型进行比较分析, 从药效团模型的角度分析多靶点药物的设计。

关键词: 多靶点; 比较药效团分析; D₂/5-HT_{2A}

中图分类号: R916.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 03-0314-07

Comparative pharmacophore analysis of dual dopamine D₂/5-HT_{2A} receptor antagonists

GUO Yan-shen, GUO Zong-ru*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Dual dopamine D₂/5-HT_{2A} receptor antagonists have potent activity and are referred to atypical antipsychotics due to their lower propensity to elicit EPS and their moderate efficacy toward negative symptoms. However, an on-going challenge in developing atypical antipsychotics drugs is to maintain the favorable profiles and avoid of cardiovascular risk. In this paper, comparative pharmacophore analysis of dual dopamine D₂/5-HT_{2A} receptor antagonists, hERG K⁺ channel blockers, and α_{1A} adrenoceptor antagonists is carried out, and the results could give some insight into multi-target drug design.

Key words: multi-target; comparative pharmacophore analysis; D₂/5-HT_{2A}

精神分裂症 (schizophrenia) 是一种反复发作的慢性迁延性疾病, 以基本个性改变, 思维、情感、行为的分裂, 精神活动与环境的不协调为主要特征的一类最常见的慢性精神病, 影响全球 2 400 多万人的健康状况。通常分为阳性症状 (如各种幻觉、妄想) 和阴性症状 (情感淡漠、思维贫乏等) 两种^[1]。

20 世纪 50 年代以来在精神分裂症多巴胺假说的影响下, 认为精神分裂症阳性症状与多巴胺 DA 通路 D₂ 受体功能亢进有关, 第一代抗精神病药物如氯丙嗪 (chlorpromazine) 和氟哌啶醇 (haloperidol), 主要通过阻断中脑—边缘—皮质通路 D₂ 受体发挥抗精神

病作用, 但是作为强效的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂忽视了阴性症状, 导致锥体外系症状 (EPS) 的副作用。第二代抗精神病药物治疗精神分裂症的主要药效特点为药物对多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 (5-HT_{2A}) 受体的阻断作用, 且药物对中脑边缘系统 DA 的作用比对黑质纹状体系统 DA 的作用更具选择性。利培酮 (risperidone) 具有多巴胺、5-羟色胺平衡阻断作用, 治疗精神分裂症多维症状有效且引发的 EPS 较第一代药物明显要轻, 此后具有同类药理作用、不同化学结构的药物如奥氮平 (Olanzapine)、喹硫平 (Quetiapine)、齐哌西酮、舍吡啶相继出现, 氯氮平 (Clozapine) 在全球也重新受到了人们的重视, 认为强效的 5-HT_{2A} 拮抗作用伴随相对较弱的多巴胺拮抗作用是此类药物的作用特点。

收稿日期: 2009-02-20.

*通讯作者 Tel: 86-10-83155752, E-mail: zrguo@imm.ac.cn

尽管非典型的抗精神病药物在治疗阴性症状方面得到了改善,但是长期治疗仍然会产生增重、血压不调及 EPS 等副作用。美国卫生与公众服务部卫生保健研究与质量局最新研究结果显示,使用利培酮(维思通)、喹硫平(思瑞康)、奥氮平(再普乐)等非典型抗精神病药物将显著增加患者因心律失常及其他心脏疾病而猝死的风险^[2]。这一研究成果再度引起人们对非典型抗精神病药物安全性的关注。

保留化合物的多巴胺 D₂ 受体拮抗和 5-HT_{2A} 受体拮抗的双重药理作用,同时又能避免心血管方面的副作用是目前非典型抗精神病药物面临的一项具有挑战性的工作^[3]。本文从药效团模型的角度,对多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂进行药效团模型比较分析,同时与 hERG K⁺ 通道阻断剂和肾上腺素 α_{1A} 受体拮抗剂进行药效团模型比较,分析它们之间的异同,以求为设计 D₂/5-HT_{2A} 双重拮抗作用的药物分子时尽可能避免心血管方面的副作用提供思路。

1 计算方法

药效团模型的构建采用 Accelrys 公司的 Discovery Studio 2.1^[4] 药物发现计算模拟平台, Dell7400 图形工作站上完成,主要应用的模块包括: DS Catalyst Conformation、DS Catalyst Hypothesis、DS Catalyst SBP、DS Catalyst Score、DS Catalyst Shape 等模块。

1.1 活性化合物的选择

从 Prous Science 公司 Ensemble 数据库和文献^[3, 5, 6] 中选取选择性多巴胺 D₂ 受体拮抗剂、5-HT_{2A} 受体拮抗剂(表 1)以及双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂进行药效团分析研究。在 MDL ISISTM/Base2.5 下构建所有活性分子的二维结构并与其他相关信息组成活性分子的数据库,分类并导出不同的 SDF 文件。

1.2 分子柔性构象的搜索

在进行构象搜索之前首先检查分子的立体化学特征是否正确以及分子中包含哪些化学特征。考虑配体与受体的诱导契合,配体与受体相互作用时,配体的构象一般不会是最低能量构象,通常是处于最低能量附近的某种构象,为了尽可能地考虑小分子的活性构象,设定构象搜索能量的阈值为 20 kcal·mol⁻¹ (默认值),通过 Discovery Studio 2.1,利用内置的 protocol “Diverse Conformation Generation” 读取 SDF 文件,进行分子的多构象搜索,生成类型选择 “best quality”,最大构象数为 255,经过构象分析后,每个分子得到一组低能构象。

1.3 药效团模型的构建

本文选择寻找一组活性分子共同特征的方法构建药效团模型,在 Discovery Studio 2.1 下利用内置的 protocol “Common Feature Pharmacophore Generation” 进行药效团模型的构建。构建药效团模型的化学特征包括:氢键受体、氢键给体、疏水基团(芳香性和脂肪性)、负离子特征、正离子特征以及芳环等,每种特征包含的数目可以设定为 0~5 个,根据不同的活性分子包含化学特征的不同,选择不同的化学特征组合。大部分的 5-HT_{2A} 和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂均含有正离子基团特征,而不包含负离子特征,因此在构建药效团模型的过程中,所选择的药效团特征组合均不包括负离子特征,在设定化学特征数目为 0~5 的情况下,即使选择也不影响药效团模型的构建。每次计算结果最多给出药效团模型的数目为 10,最少特征数设为 3,最大特征数为 10。权重偏差 (Weight variation) 设为 0.302,药效团特征之间的最小距离设定为 0.297 nm,根据不同的活性分子组合选择不同的化学特征不匹配数和完全不匹配数。本文重点考察了阳离子特征、芳环、疏水特征(包括芳香性和脂肪性)及氢键给体和氢键受体等特征组合对药效团模型的影响。

2 结果与讨论

2.1 化合物的选择

首先从 Ensemble 数据库和文献^[3, 5, 6] 中选取部分代表性的选择性多巴胺 D₂ 受体拮抗剂、选择性 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,分别构建他们的药效团模型,比较二者药效团模型的异同。文献对多巴胺受体与激动剂和拮抗剂结合方式的研究^[7]及 5-HT_{2A} 受体结合位点的模拟结果^[8]表明多巴胺和 5-HT_{2A} 受体包含两个不同的结合位点,分别能够结合两种不同类型的分子,Atlamazoglou 等^[9]把 D₂ 受体拮抗剂分成两类分别进行了药效团模型的研究,他们认为一类是氨基与含有非平面的三环连接形成的三角形状结构的分子 (Type I),另一类是氨基通过柔性链将两个环(芳环或脂肪环)连接形成的长链型的柔性分子 (Type II)。本文将选择性 5-HT_{2A} 和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂分成两类分别构建药效团模型。

2.2 选择性多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型的比较

分别选择两种类型的选择性多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂构建了药效团模型。第一类分子具有较强的刚性,能够产生的构象数较少(表 1),包含的化学特征也较少,药效团模型的结果表明两种分子的

Table 1 Molecules selected for building pharmacophore model

No.	D ₂ antagonist (I)	5-HT _{2A} antagonist (I)	D ₂ antagonist (II)	5-HT _{2A} antagonist (II)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				

药效团模型均包含了正电荷中心和两个芳环，选择性多巴胺 D₂ 受体拮抗剂的药效团模型 (图 1, 左) 比 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型 (图 1, 右) 多 1 个疏水中心。正离子中心 (P) 与芳环 (R) 之间的距离比较见表 2, D₂ 受体拮抗剂的药效团特征之间的距离均大于 5-HT_{2A} 受体拮抗剂, 且多了 1 个疏水中心 (与选择的分子中含有氯原子有关), 说明 D₂ 受

体的结合腔可能比 5-HT_{2A} 受体的大。刚性的分子能够产生多个构象的数目有限, 在设计多靶标作用的分子时, 修饰的空间较小, 以刚性的结构修饰存在较大难度, 结合分子模拟的结果, 详细比较结合腔的特征及其所能容纳的基团, 通过骨架替换, 引入部分柔性片段, 设计可能作用于双靶点的配体。

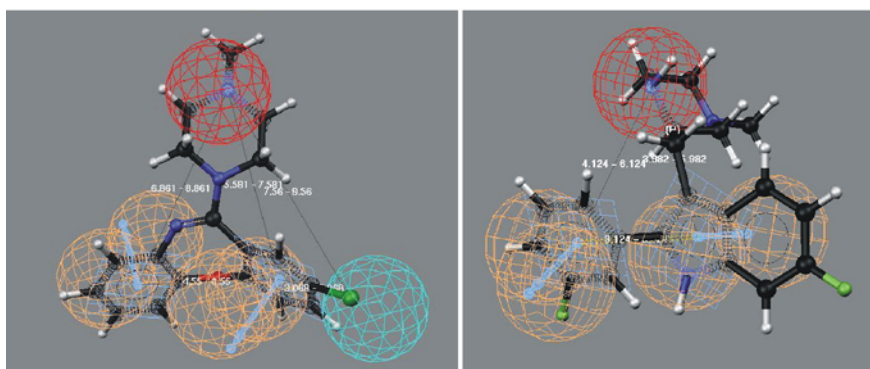


Figure 1 Pharmacophore of selective dopamine D₂ (left) and 5-HT_{2A} (right) receptor antagonists (Type I)

Table 2 Distance between the features of D₂ and 5-HT_{2A} receptor antagonist pharmacophore model

	D ₂ Antagonist/nm	5-HT _{2A} antagonist/nm
P-R ₁	0.786	0.51
P-R ₂	0.658	0.50
R ₁ -R ₂	0.555	0.41

第二类分子具有较多的柔性键, 能够产生更多的构象(表 1), 包含的化学特征比第一类分子多, 因此得到的药效团模型能够体现出具有多样性的化学特征, 从分子模拟的结果显示此类分子与第一类分子具有不同的结合位点^[7]。多巴胺 D₂ 受体拮抗剂药效团模型(图 2A) 包括芳香环 (R)、正电荷中心 (P)、疏水中心 (H) 和氢键受体 (HB-A), 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型(图 2B) 除了不含芳香环特征, 其他三个特征均包含在药效团模型中, 对应 D₂ 芳香环特征的位置, 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的化学特征是芳香性的疏水基团 (H-A), 只是该芳香环的平面没有明确的取向。药效团

模型中各化学特征之间的距离关系见表 3。D₂ 受体拮抗剂药效团模型中芳香环、正电荷中心和疏水中心三者之间的关系与 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型中芳香性疏水基团、正电荷中心和疏水中心之间的距离基本一致, D₂ 中的 R-P: 0.373 nm 对应 5-HT_{2A} 中的 HA-P: 0.470 nm; R-H: 0.888 nm 对应 HA-H: 0.890 nm; 以及 P-H: 0.678 nm 对应 P-H: 0.684 nm。两个药效团模型中除了氢键受体的位置有较大不同、同一位置的化学特征具体表现形式不同(芳香环对应芳香性疏水基团, 脂肪性疏水基团对应芳香性疏水基团)外, 二者的药效团模型具有很大的相似性, 得到的药效团模型与文献[7]中分子模拟的结果基本一致。模型中氢键受体与其他化学特征之间的位置关系以及对模型的贡献有待于进一步研究, 定量的基于生物活性的药效团模型的研究正在进行中。两个药效团模型具有很大程度的相似性, 柔性的配体分子能够以不同的构象满足不同靶标药效团模型的要求, 体现双重作用的特征。

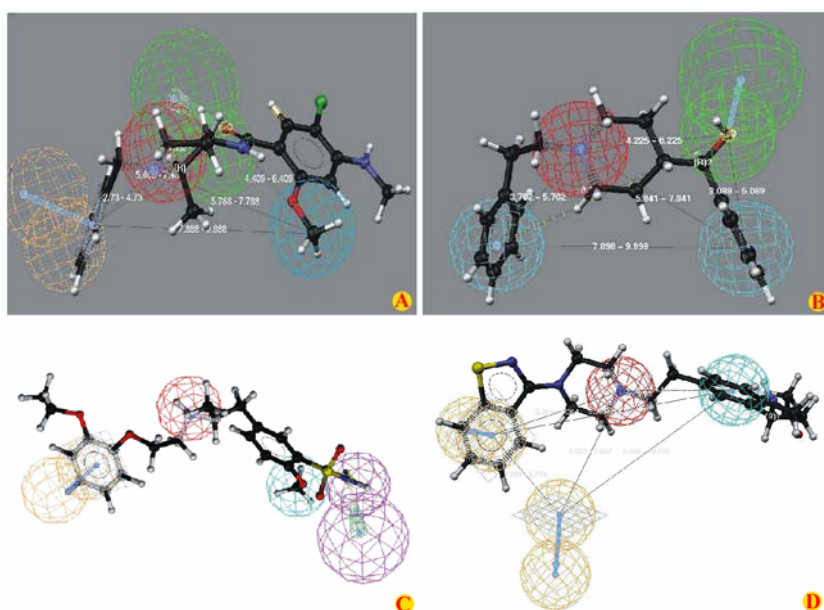


Figure 2 Pharmacophores of dopamine D₂ receptor antagonist (A), 5-HT_{2A} receptor antagonist (B), α_{1A} -adrenoceptor antagonist (C) and hERG K⁺ channel blockers (D)

Table 3 The distance between the features of pharmacophore of D₂, 5-HT_{2A}, hERG K⁺ and α_{1A} antagonists

Antagonist	Distance/nm					
D ₂	R-P	R-H	P-H	R-A	P-A	H-A
	0.373	0.888	0.678	0.646	0.300	0.480
5-HT _{2A}	HA-P	HA-H	P-H	HA-A	P-A	H-A
	0.470	0.890	0.684	0.916	0.522	0.408
hERG K ⁺	R1-P	R1-H	P-H	R1-R2	P-R2	H-R2
	0.636	1.098	0.517	0.47	0.657	0.955
α_{1A}	R-P	R-H	P-H	R-D	P-D	H-D
	0.582	1.087	0.753	1.327	0.908	0.395

2.3 双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂与药效团匹配研究

从 Ensemble 数据库^[5]和文献^[3, 6]中选择了部分具有双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂, 与构建的药效团模型进行匹配, 比较分子的构象及与药效团模型匹配的情况。图 3 显示 Cmp1 和 Cmp2 分别采取不同的取向与 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型匹配, 表 4 列出了每个分子与药效团模型匹配的构象与其最低能量构象之间的差值 (Conf energy) 以及与药效团模型匹配的 Fit 值。选择的 8 个分子与 D₂ 受体拮抗剂药效团模型匹配的 Fit 值仅有两个小于 3.0, 分别为 2.96 和 2.39, 选择的分子与 D₂ 匹配较好; 与 5-HT_{2A} 的药效团模型匹配的 Fit 值略低于 D₂, 大部分 Fit 值在 2.72~3.0 之间, 只有 Cmp6 的 Fit 值为 3.60, 可能的原因是分子中含有甲氧基和酰胺基作为氢键受体。D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型中, 除了氢键受体的位置有较大的不同外, 其他三个特征非常相似, 氢键受体在药效团模型中所占的权重还值得进一步研究。与药效团匹配

的构象与最低能量构象之间的能量差值大部分的分子小于 10 kcal·mol⁻¹ (仅有含有螺环结构的 Cmp7 的能量差值为 10.77 kcal·mol⁻¹, 构象搜索时系统默认 20 kcal·mol⁻¹), 说明匹配的构象是低能构象。以上结果说明双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂能够与构建的药效团模型相匹配, 匹配的构象是其低能构象, 与不同的药效团模型匹配, 采取的低能构象也不相同, 这些柔性较强的分子能够以不同的构象满足不同靶标药效团模型的要求, 反映了配体对不同受体的适应能力, 体现了双重作用的特征。

2.4 多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂药效团模型与 I_{Kr} 钾离子通道阻断剂和 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗剂药效团模型比较分析

如何避免心血管方面的风险是开发双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂作为非典型抗精神病药物所面临的持续的挑战, 研究认为产生这种副作用可能与 hERG K⁺通道或 α_{1A} 肾上腺素受体的结合有关^[3]。较强的 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗作用容易发生心血管方面的风险, 主要是易发直立性低血压。因此如何能够在保持高活性的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体双重拮抗作用的同时, 降低与 α_{1A} 肾上腺素受体和 hERG K⁺通道的结合, 是设计双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂所面临的问题。

Li 等^[10]构建了 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗剂药效团模型, 如图 2C 所示, 该药效团模型包括芳环 (R)、正电荷中心 (P)、疏水中心 (H) 以及氢键给体 4 个化学特征; 尤启东教授课题组构建了 hERG K⁺通道阻断剂药效团模型^[11] (图 2D), 该药效团模型由芳环 (R1)、正电荷中心 (P)、疏水中心 (H) 以

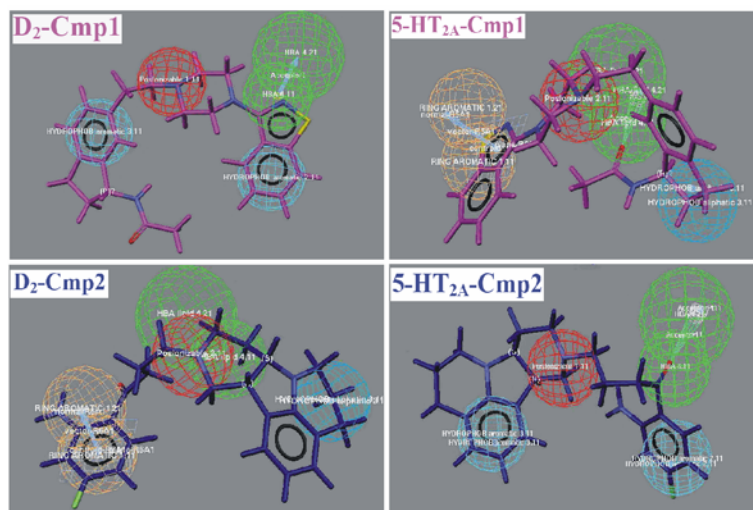
**Figure 3** Pharmacophore mapping of dual D₂/5-HT_{2A} antagonists (Table 3, Cmp1 & 2)

Table 4 Mapping fit and the conformation energy of the mapping ligands

Cmp	Structure	Fit value D ₂	Conf energy/kcal·mol ⁻¹	Fit value 5-HT _{2A}	Conf energy/kcal·mol ⁻¹
1		3.51	6.78	2.72	0.01
2		3.60	8.81	2.94	4.06
3		3.62	7.43	2.98	4.33
4		2.96	4.08	2.93	8.66
5		3.07	7.76	2.80	0.00
6		3.45	8.15	3.60	8.80
7		3.38	0.49	2.99	10.77
8		2.39	3.50	2.90	3.10

及芳环 (R₂) 4 个化学特征组成。与本文构建的 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的药效团模型相比, 4 个药效团模型中均含有芳环、正电荷中心和疏水中心, 在第四个化学特征上表现出明显的不同; 前 3 个化学特征距离之间的关系, hERG K⁺通道阻断剂的药效团模型中芳环 1 与正电荷中心的距离 R₁-P: 0.636 nm 以及 α_{1A} 中 R-P: 0.582 nm 稍大于 D₂ 中的 R-P: 0.373 nm 和 5-HT_{2A} 中方向性疏水中心与正电荷中心的距离 HA-P: 0.470 nm, 正电荷与疏水中心的距离以及芳环与疏水中心之间的距离相差在 0.2 nm 左右。hERG K⁺通道阻断剂的药效团模型与表 3 中 Cmp3 匹配的结果 (图 2D), Cmp3 的确能够符合其中 3 个特征, 本文没有得到 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗剂的药效团模型电子文件, 没有进一步比较化合物与 α_{1A} 匹配情况。

在设计双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂时应充分考虑 D₂ 和 5-HT_{2A} 药效团模型的相似之处, 同时也要避免与 α_{1A} 肾上腺素受体拮抗剂和 hERG K⁺通道阻断剂的药效团模型相似之处, 4 个化学特征中 3 个相似的特征在距离关系上存在差别, 多巴胺 D₂

和 5-HT_{2A} 芳环 (R)、正电荷中心 (P)、疏水中心 (H) 中 3 个特征之间的距离更为接近, 目前正在进行结合 α_{1A} 和 hERG K⁺活性数据, 对多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的药效团模型进行进一步的定量活性与药效团模型相关的研究, 如果在保证满足此 3 个特征之间的距离关系的条件下, 适当引入刚性基团, 建立从距离关系上不能满足或以能量较高的构象满足副作用的药效团模型, 有可能避免或减少副作用的影响。

3 结论

本文以寻找一组活性化合物共同特征的方法, 分别构建了多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的药效团模型, 从定性的角度反应了两个药效团模型的相似之处, 并与可能导致潜在的心血管风险的 α_{1A} 肾上腺素受体和 hERG K⁺通道的结合的药效团模型进行了比较分析, 从药效团模型的角度理解多靶点药物的结合特征, 为进一步设计双重作用的多巴胺 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂抗精神病药物提供思路。进一步基于生物活性数据定量地验证药效团模型的分析正在研究之中。

References

- [1] Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ. Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics [J]. *Curr Med Chem*, 2002, 9: 521–548.
- [2] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 225–235.
- [3] Graham JM, Coughenour LL, Barr BM, et al. 1-Aminoindanes as novel motif with potential atypical antipsychotic properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 489–493.
- [4] Discovery Studio 2.1 [CP]. Copyright 2009 Accelrys Science. <http://www.accelrys.com>
- [5] Prous Ensemble [DB]. Copyright 2009 Prous Science S.A.U. or its licensors. <http://www.prous.com>
- [6] Lee T, Robichaud AJ, Boyle KE, et al. Novel, highly potent, selective 5-HT_{2A}/D₂ receptor antagonists as potential atypical antipsychotics [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 767–770.
- [7] Kalani MYS, Vaidehi N, Hall SE, et al. The predicted 3D structure of the human D₂ dopamine receptor and the binding site and binding affinities for agonists and antagonists [J]. *PNAS*, 2004, 101: 3815–3820.
- [8] Dewkar GK, Peddi S, Mosier PD, et al. Methoxy-substituted 9-aminomethyl-9, 10-dihydro-anthracene (AMDA) derivatives exhibit differential binding affinities at the 5-HT_{2A} receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 5268–5271.
- [9] Atlamazoglou V, Thireou T, Eliopoulos E. Using a pharmacophore representation concept to elucidate molecular similarity of dopamine antagonists [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21: 239–249.
- [10] Li MY, Tsai KC, Xia L. Pharmacophore identification of α_{1A} -adrenoceptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 657–664.
- [11] Du LP, Tsai KC, Li MY, et al. The pharmacophore hypotheses of I_{Kr} potassium channel blockers: novel class III antiarrhythmic agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 4771–4777.