

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.001

· 基础研究 ·

靶向 FLT3 的抗肿瘤小分子抑制剂的虚拟筛选*

魏晓哲¹ 张宇¹ 史继文¹ 闫红^{1Δ} 钟启迪^{2Δ}

(1 北京工业大学化学与生命科学学院 北京 100124; 2 华北理工大学药学院 河北 唐山 063210)

摘要 目的:本研究旨在利用虚拟筛选技术,从 ChEMBL 数据库中发现新型 FLT3 抑制剂,为靶向 FLT3 的小分子抑制剂的开发提供理论基础。**方法:**选取 ChEMBL 数据库中约 240 万个小分子作为数据集,以 FLT3 蛋白为靶标,通过分子对接进行虚拟筛选,对筛选得到的目标化合物进行 200 ns 的分子动力学模拟,研究其与 FLT3 蛋白之间的结合能力和稳定性。**结果:**通过虚筛选成功发现了 5 个未见文献报道的新型潜在 FLT3 抑制剂(ChEMBL ID: 5186572, 4845881, 2151842, 3642822, 3916042),对接分数(-10.93 ~ -12.58)和结合自由能(-82.06 ~ -88.49 kcal/mol)均优于参照组 Gilteritinib(-8.73 和 -65.38 kcal/mol);分子动力学模拟结果显示,目标化合物与 FLT3 蛋白均具有较强的结合能力,且与 FLT3 蛋白形成的复合物具有良好的稳定性。**结论:**本研究利用虚拟筛选技术成功发现了 5 个未见文献报道的具有潜在抗肿瘤活性的 FLT3 抑制剂,为新一代 FLT3 抑制剂的研发提供了重要的理论基础。

关键词:FLT3 抑制剂;急性髓系白血病;分子对接;虚拟筛选;分子动力学模拟

中图分类号:R733.71;Q78 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4201-06

Virtual Screening of Small Molecule Inhibitors Targeting FLT3 for Antitumor Activity*

WEI Xiao-zhe¹, ZHANG Yu¹, SHI Ji-wen¹, YAN Hong^{1Δ}, ZHONG Qi-di^{2Δ}

(1 College of Chemistry and Life Sciences, Beijing University of Technology, Beijing, 100124, China;

2 College of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063210, China)

ABSTRACT Objective: To discover novel FLT3 inhibitors from the ChEMBL database by using virtual screening technology, and provide a theoretical foundation for the development of small molecule inhibitors targeting FLT3. **Methods:** Approximately 2.4 million small molecules from the ChEMBL database were selected as the dataset. FLT3 protein was chosen as the target, and virtual screening was conducted via molecular docking. The binding affinity and stability of target compounds with FLT3 protein were investigated by using 200 ns of molecular dynamics simulation. **Results:** Five novel potential FLT3 inhibitors (ChEMBL ID: 5186572, 4845881, 2151842, 3642822, 3916042) not previously reported in the literature were successfully discovered by virtual screening. The docking scores (-10.93 to -12.58) and binding free energies (-82.06 to -88.49 kcal/mol) of these compounds were superior to the reference compound Gilteritinib (-8.73 and -65.38 kcal/mol). The results of molecular dynamics simulation have demonstrated a strong binding affinity of the target compounds with FLT3 protein, leading to the formation of stable complexes. **Conclusion:** Five novel potential FLT3 inhibitors with potential anti-tumor activity not previously reported were discovered by virtual screening technology. These findings provide an important theoretical foundation for the development of next-generation FLT3 inhibitors.

Key words: FLT3 inhibitors; AML; Molecular docking; Virtual screening; Molecular dynamics simulation

Chinese Library Classification(CLC): R733.71; Q78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4201-06

前言

近年来,白血病作为一种严重的血液系统恶性肿瘤,对世界各地人们的健康构成了严重威胁^[1,2]。在白血病的不同亚型中,急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最为常见

且具有侵袭性的类型之一^[3]。AML 患者往往面临高度复发的风险,同时可用的治疗选择相当有限^[4]。FLT3(FMS-like Tyrosine Kinase 3)是一种调节造血的 III 类重要的细胞表面受体酪氨酸激酶,激活后自身磷酸化从而激活下游多个信号通路,包括细胞凋亡、增殖以及分化^[5]。FLT3 基因突变在 AML 患者中特别

* 基金项目:河北省自然科学基金项目(C2020209081)

作者简介:魏晓哲(1999-),男,硕士研究生,主要研究方向:计算机辅助药物设计,E-mail: weixiaoze_smile@outlook.com

Δ 通讯作者:闫红(1962-),女,博士生导师,教授,主要研究方向:抗病毒、抗肿瘤等药物的设计与合成,E-mail: hongyan@bjut.edu.cn;

钟启迪(1983-),男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:新药的设计、合成及活性研究,E-mail: qidizhong@hotmail.com

(收稿日期:2024-02-23 接受日期:2024-03-18)

常见,这种突变导致 FLT3 受体酪氨酸激酶的过度活化,进而促进细胞的生长和增殖^[6]。因此,针对 FLT3 靶点的治疗策略已成为 AML 治疗领域的研究热点之一^[7]。迄今为止,主要上市的 FLT3 抑制剂有 Midostaurin(米哚妥林)、Quizartinib(奎扎替尼)和 Gilteritinib(吉列替尼)^[8],结构如图 1 所示。其中, Midostaurin 属于多靶点激酶抑制剂,对 FLT3 具有相对较强的抑制活性,由于其有限的特异性,在临床治疗中容易出现脱靶效应^[9]。

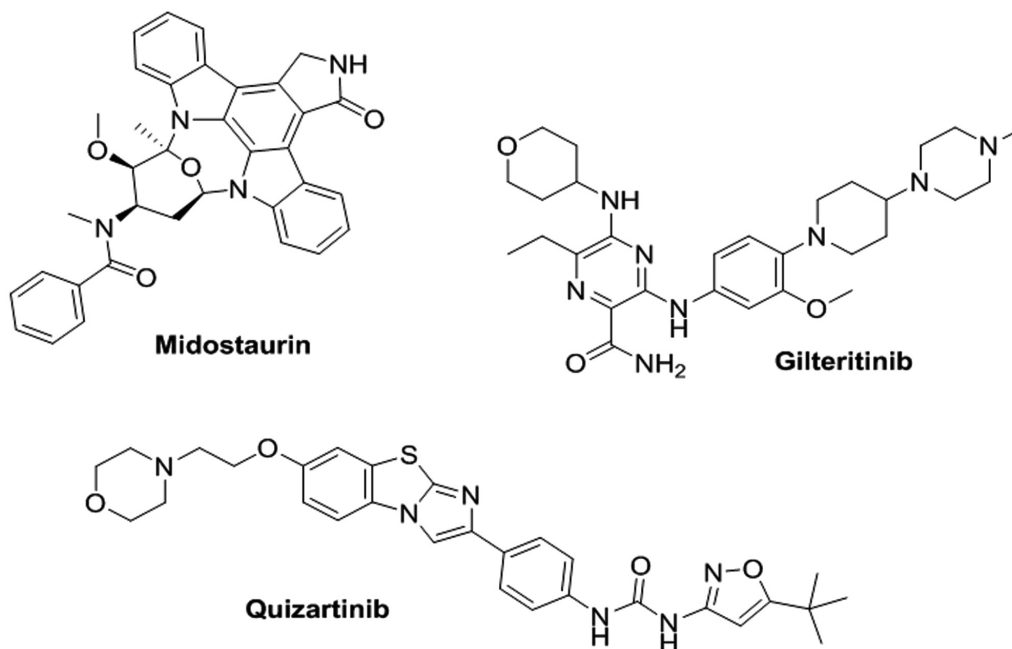


图 1 已上市的 FLT3 抑制剂结构

Fig.1 Structures of FLT3 inhibitors approved for marketing

随着计算化学的快速发展,虚拟筛选及分子动力学模拟技术已在药物研发中得到了广泛的应用,成为了发现新型药物骨架的有效途径,大大缩短了新药研发的时间周期^[14-16]。虚拟筛选分为基于配体和基于结构两种方法,前者利用药效团模型构建,在受体蛋白结构未知时使用,后者则通过分子对接实现,适用于已知受体蛋白结构的情况^[12]。在本研究中,以欧洲生物信息研究所开发的 ChEMBL 数据库为基础^[17,18],该数据库是一个手动整理的具有类似药物特性的生物活性分子数据库,包含约 240 万个不同结构的化合物,以 FLT3 蛋白为靶点,采用基于结构的虚拟筛选方法,从约 240 万个分子中进行新型 FLT3 抑制剂的筛选研究,对筛选得到的目标化合物通过分子动力学模拟技术,分析其与 FLT3 蛋白的结合能力与稳定性,为新型 FLT3 抑制剂的进一步研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 受体蛋白及小分子数据库的准备

从蛋白质三维结构数据库 Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) 中下载得到 FLT3 蛋白与 Gilteritinib 结合的共晶结构 (PDB ID: 6JQR) 作为后续虚拟筛选使用的受体结构^[20]。使用 Schrödinger 2023-4 软件包中的 Protein Preparation Wizard 模块对该蛋白进行预处理准备,包括去除原始配体、去除水分子、给蛋白体系添加氢原子、在 pH=7.2 的生理环境下对氨基酸进行质子化处理等操作^[21],最后在 OPLS4^[23]力场下对其进行能

量最小化处理,以确保体系达到稳定状态。Quizartinib 和 Gilteritinib 对于治疗携带 FLT3 突变的复发 / 难治性 AML 均具有显著疗效^[10,11],其中 Gilteritinib 是可以单药治疗 AML 的 FLT3 抑制剂^[13]。然而,目前已有 FLT3 抑制剂在使用过程中仍然存在耐药性难以克服、治疗有效性不足等缺点。因此,寻找新型的 FLT3 抑制剂对 AML 患者的治疗具有重要意义。

量最小化处理,以确保体系达到稳定状态。

用于虚拟筛选的小分子结构来源于 ChEMBL 数据库^[22],可从 <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> 下载。使用 Schrödinger 2023-4 软件包中的 LigPrep 模块对所有配体小分子进行 3D 结构优化工作,包括在 OPLS4 力场下将所有配体小分子进行能量最小化处理,使用 Epik 程序进行正确的质子化预测处理,确保其在生理条件 (pH=7.2) 下的质子化状态准确无误^[24]。

1.2 验证性分子对接

为了确保分子对接方法的准确性,为后续虚拟筛选建立可靠的实验条件,使用 Schrödinger 2023-4 软件包中的 Glide 模块,将共晶结构中原始配体 Gilteritinib 从原始蛋白中分离,采用 XP 算法将其与 FLT3 蛋白进行半柔性对接,对输出的最佳结合构象与活性构象进行叠合分析,验证分子对接实验的准确性。

1.3 基于结构的虚拟筛选

将上述预处理过的小分子化合物作为输入结构,使用 Schrödinger 中的 Virtual Screening Workflow 模块执行基于结构的虚拟筛选^[21],虚拟筛选流程如图 2 所示。

在 Glide 模块下,依次使用高通量虚拟筛选 (HTVS)、标准精度 (SP) 和额外精度 (XP) 进行逐次筛选,每轮筛选结束后取打分排名前 10% 的化合物进行下一轮筛选。随后,利用 Prime 模块对筛选后得到的化合物分子进行分子力学 / 广义波恩表面积 (MM/GBSA)^[19]结合自由能的计算^[25]。最后,对 MM/GBSA

结合自由能优于参照配体 Giliteritinib 的分子进行聚类分析,以得到结构和骨架多样的 FLT3 抑制剂。

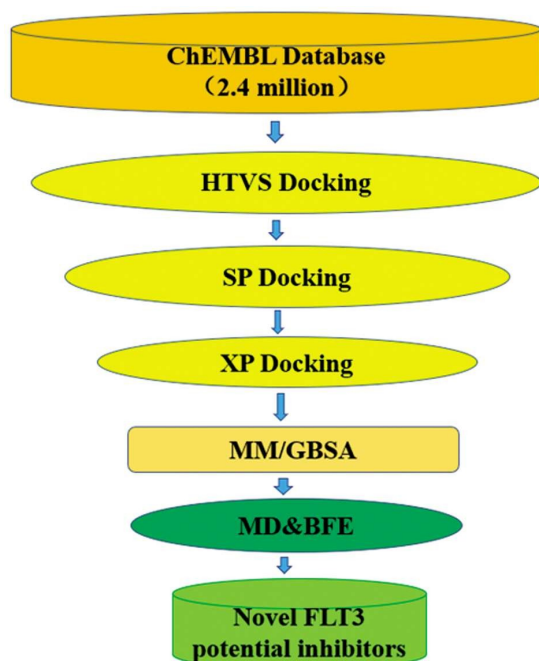


图2 虚拟筛选工作流程图

Fig.2 Workflow diagram of virtual screening

1.4 分子动力学模拟

为了验证虚拟筛选得到的目标化合物与 FLT3 蛋白结合的稳定性,采用 GROMACS 2020.7 软件^[26]对目标化合物-FLT3 蛋白复合物进行分子动力学模拟。模拟过程中 FLT3 蛋白采用 AMBER FF14SB^[27] 力场,配体小分子的参数采用 AMBER GAFF^[28]力场将分子对接生成的复合物作为起始结构进行 200 ns 的分子动力学模拟^[29],最后对模拟的结果进行分析,获取目标化合物与 FLT3 蛋白结合复合物的均方根偏差(RMSD)、均方根波动(RMSF)、回转半径(Rg)及氢键(H-bonds)数量等。随后,使用 gmx_MMPBSA 1.6.0 软件包中的分子力学/泊松玻尔兹曼表面积(MM/PBSA)方法,计算复合物模拟轨迹的结合自由能。

2 结果

2.1 基于结构的虚拟筛选

通过 Schrödinger 2023-4 软件包中的 Glide 模块,成功地将共晶结构中的原始配体 Giliteritinib 从原始蛋白中分离,并采用 XP 算法对其与 FLT3 蛋白进行了半柔性对接。使用 PyMOL 2.5 软件将 Giliteritinib 的对接构象与其活性构象进行了叠合分析,并计算其 RMSD 值,结果如图 3 所示。RMSD 为 0.3 Å,表明共晶分子的对接构象与原始晶体结构几乎完全重合。

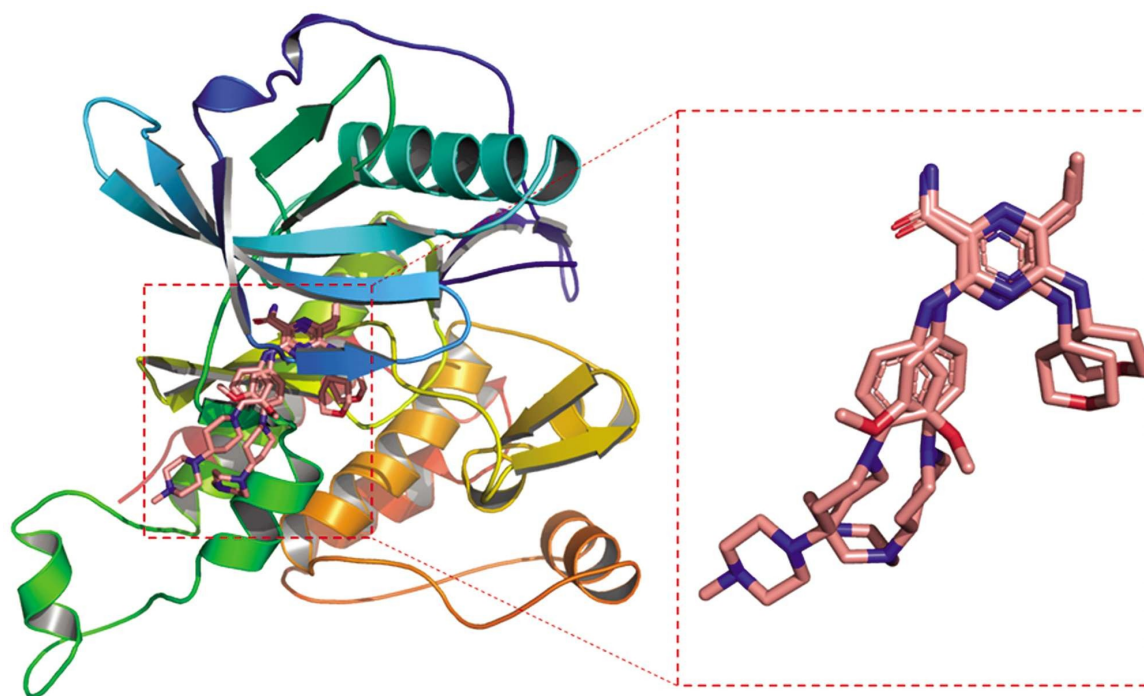


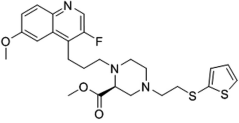
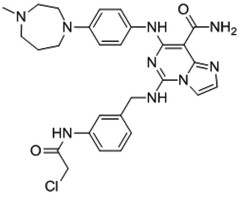
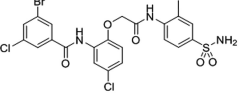
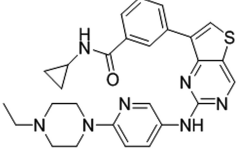
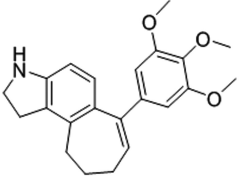
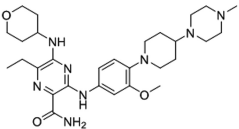
图3 对接叠合结果

Fig.3 Result of molecular docking

对 ChEMBL 数据库中约 240 万个小分子化合物进行预处理,同时选择已获批上市的 Giliteritinib 作为参照化合物,分别采用 HTVS、SP、和 XP 三种不同精度,对数据集进行三轮虚拟筛选,分别取对接打分排名前 10% 的化合物,对最终命中化合物进行 MM/GBSA 结合自由能计算,筛选得到 1060 个结合能力优于 Giliteritinib 的化合物。通过聚类分析,筛选得到如下表 1 所示的 5 个目标化合物,其中编号为 5186572 的化合物的 XP

对接评分和 MM/GBSA 结合自由能分别为 -12.58 和 -88.49 kcal/mol,是目标化合物中与 FLT3 相互作用最强的候选化合物。化合物 4845881、2151842、3642822 和 3916042 的对接分数 (-10.93 ~ -12.53) 和结合自由能 (-82.06 ~ -87.86 kcal/mol) 均优于参照组 Giliteritinib (-8.73 和 -65.38 kcal/mol),表明筛选得到的目标化合物对 FLT3 蛋白具有比 Giliteritinib 更好的结合亲和力和力。

表 1 5 个目标化合物及 Gilteritinib 的对接结果
Table 1 Docking results of the five hit compounds and Gilteritinib

Serial Number	Compound Name	Compound Structure	XP Docking score	MMGBSA Δ G Bind (kcal/mol)
1	5186572		-12.58	-88.49
2	4845881		-11.18	-87.86
3	2151842		-12.53	-84.20
4	3642822		-12.19	-82.10
5	3916042		-10.93	-82.06
Reference Compound	Gilteritinib		-8.73	-65.38

2.2 分子动力学模拟

为了进一步探究各化合物与靶蛋白之间的结合机制、动态行为和结合能力,对配体-靶蛋白复合物进行了 200 ns 的分子动力学模拟^[30]。通过分析 RMSD、RMSF、Rg 值及氢键数量来观察配体与靶蛋白之间的相互作用及结合稳定性。

RMSD 值代表了与 FLT3 蛋白形成的复合物在分子动力学模拟期间与初始结构之间的偏离程度。根据图 4(a)所示的结果,化合物 4845881、2151842、3916042 和 3642822 与 FLT3 蛋白的复合物的 C α 原子的 RMSD 值的变化模式与 Gilteritinib 相似。在模拟开始时,这些化合物的 RMSD 值逐渐增加,然后在约 32 ns 时趋于稳定。化合物 5186572 与 FLT3 蛋白复合物的 C α 原子的 RMSD 值在 175 ns 时也趋于稳定。这表明,通过虚拟筛选得到的目标化合物在 MD 模拟期间均能够与 FLT3 蛋白稳定的结合。

RMSF 值能够有效地表征复合物在分子动力学模拟期间的灵活性和运动强度。根据图 4(b)所示的结果,观察到大多数残基的 RMSF 值都小于 0.5 nm,除了位于末端和 Loop 链区域的残基外。这一结果表明,在整个 MD 模拟的 200 ns 范围内,所有复合物均处于平衡状态。

Rg 值可以有效地反映目标化合物与 FLT3 蛋白复合物整体构象的紧密程度和结构稳定性。如图 4(c)所示,在 MD 模拟期间,FLT3 蛋白与化合物 3642822、5186572 复合物的 Rg 值稳定在 2.04 nm, 化合物 3916042 复合物的 Rg 值稳定在 2.06 nm, 化合物 4845881 和 2151842 复合物与 Gilteritinib 的 Rg 值稳定在 2.08 nm。结果表明,5 个目标化合物的 Rg 值均与 Gilteritinib 相近,且复合物体系曲线波动较小,表明目标化合物均可以与 FLT3 蛋白紧密结合且稳定存在。

在分子动力学模拟过程中,氢键的形成对于评估蛋白质-配体复合物的稳定性和结构完整性至关重要。FLT3 蛋白与 5 个目标化合物以及 Gilteritinib 的复合物的分子间氢键相互作用结果显示,所有配体与 FLT3 蛋白均形成了稳定的氢键,如图 5 所示。其中,化合物 2151842、3916042 与 3642822 与 FLT3 靶蛋白之间保持了 3-4 个氢键,与 Gilteritinib 的氢键数目相当。化合物 4845881 与 FLT3 之间保持了 4-5 个氢键,优于 Gilteritinib, 化合物 5186572 与 FLT3 之间维持了 2-3 个氢键,在整个模拟过程中保持稳定。模拟过程中多个氢键的形成表明了目标化合物与 FLT3 之间的特异性结合,与分子对接结果相一致。

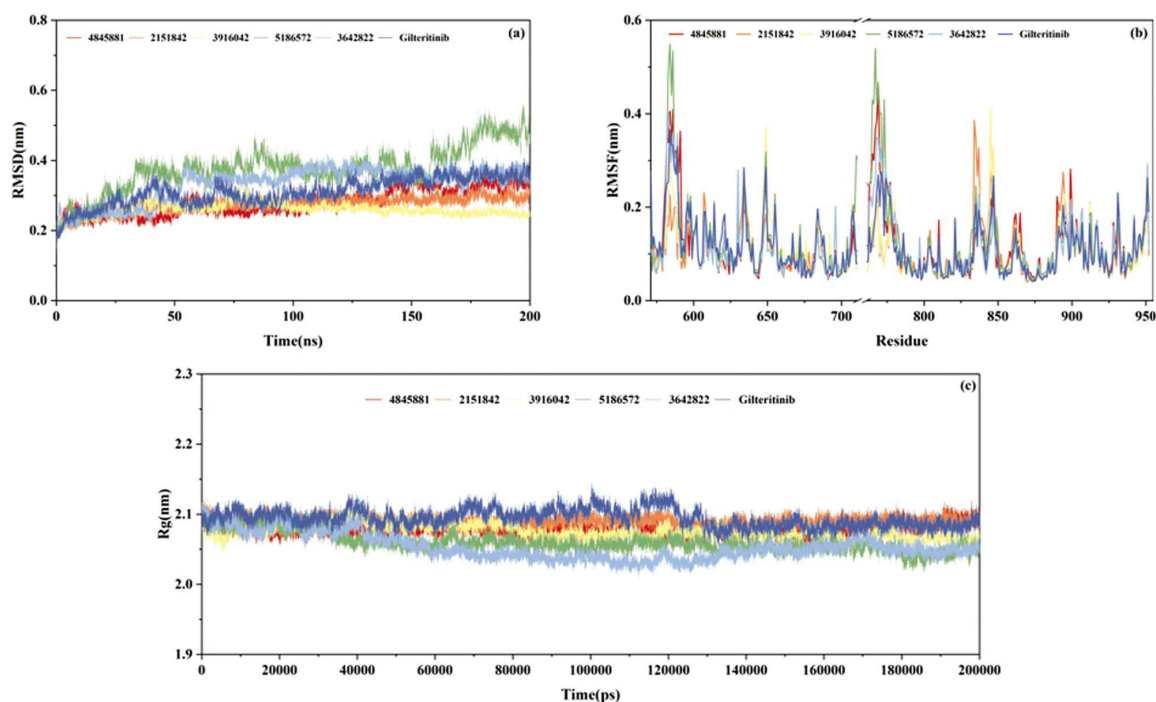


图 4 MD 模拟中复合物 C α 的 RMSD、RMSF 及 Rg 值
Fig.4 RMSD, RMSF, and Rg Values of C α in the Complex During

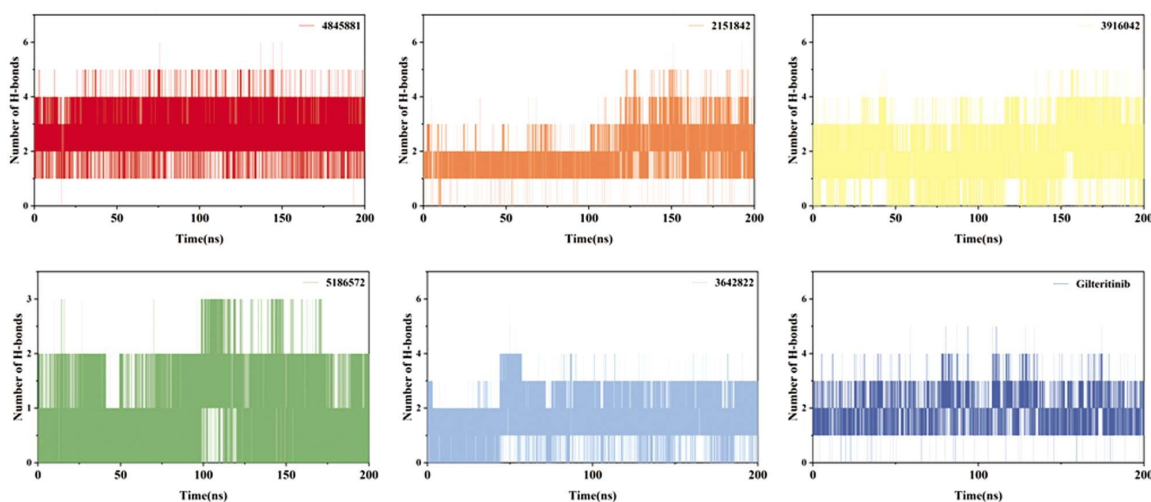


图 5 配体与 FLT3 复合物氢键统计图
Fig.5 Ligand-FLT3 Complex Hydrogen Bonding Statistic

3 讨论

本研究采用基于结构的虚拟筛选和分子动力学模拟相结合的方法，从 ChEMBL 数据库 240 万个小分子中筛选出了五个具有潜在 FLT3 抑制活性的目标化合物 (ChEMBL ID: 5186572、4845881、2151842、3642822、3916042)。SciFinder 数据库搜索结果显示，5 个目标化合物均未有以 FLT3 为靶点的抗 AML 疾病的相关研究报道。化合物 5186572 是一种基于哌嗪的新型细菌拓扑异构酶抑制剂，目前用于新型抗菌药物的研发中^[31]；化合物 4845881 属于嘧啶并咪唑类化合物，是一种 ZAP70 不可逆抑制剂，对治疗免疫性疾病具有重要的意义^[32]；化合物 2151842 属于 N-苯基芳基甲酰胺衍生物，是一种新型非核苷类逆转录酶抑制剂，已被证实对野生型 HIV-1 病毒具有较强抑制活性^[33]；化合物 364282 属于噻吩并嘧啶类化合物，被

证实具有潜在的蛋白激酶抑制活性^[34]；化合物 3916042 属于环状吡啶衍生物，是一种微管蛋白聚合抑制剂，目前应用于新型抗有丝分裂药物的研发中^[35]。所筛选得到的 5 个目标化合物突破了现有 FLT3 抑制剂药物骨架的局限性，为新型 FLT3 抑制剂的设计带来新的视角和思路。

200 ns 的分子动力学模拟结果分析表明，5 个目标化合物与 FLT3 蛋白复合物体系的 RMSD、RMSF 和 Rg 值与 Giliteritinib 的相近；氢键相互作用分析结果表明目标化合物可以与 FLT3 蛋白稳定形成 3-4 个氢键，进一步证明目标化合物在与 FLT3 蛋白的结合中表现出较强的结合力；5 个目标化合物的 MM/PBSA 计算所得各配体与靶蛋白之间的结合自由能，结果表明，5 个化合物平均结合自由能值在 -42.14 ~ -52.51 kcal/mol 之间，与 Giliteritinib 的 (-44.64 kcal/mol) 相当。

综上所述，本研究筛选得到的 5 个目标化合物是结构新颖

且具有潜在靶向 FLT3 抗肿瘤活性的小分子抑制剂,为新型的 FLT3 抑制剂的药物设计和结构优化研究提供一定的参考。

参考文献(References)

- [1] Farough M, Sulaiman H R, Jaber M Z A, et al. Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients[J]. Stem cell research therapy, 2021, 12(1): 465-465.
- [2] 程雅馨, 杨阿丽, 张旭晗, 等. 血清 HA、 β 2-MG、Flt3L 联合检测对成人急性髓系白血病短期预后的评估价值 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(09): 1672-1676.
- [3] Bortolato SA, Mancilla C MA, Riquelme BD, et al. New insights into the analysis of red blood cells from leukemia and anemia patients: Nonlinear quantifiers, fractal mathematics, and Wavelet Transform[J]. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 2021, 567.
- [4] Jan S, Gloria T, Linda K, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors [J]. Bone marrow transplantation, 2020, 55 (1): 126-136.
- [5] 赵焕彬. RAS 相关白血病靶向治疗的分子机制研究 [D]. 中国科学院大学, 2016.
- [6] Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 612880.
- [7] Hu S Q, Liu J, Chen S K, et al. Discover Novel Covalent Inhibitors Targeting FLT3 through Hybrid Virtual Screening Strategy [J]. Biological pharmaceutical bulletin, 2021, 44(12): 1872-1877.
- [8] Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, et al. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. Blood reviews, 2021, 52: 100905.
- [9] 张砾丹, 张红宾. 复发难治性急性髓系白血病的诊疗进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(05): 777-781.
- [10] 贾会亚, 杨波, 张晓梦, 等. 靶向 FLT3 的抗急性髓系白血病药物的研究进展[J]. 药科学报, 2023, 58(03): 605-615.
- [11] 吴蒙蒙, 舒婷, 刘佳, 等. 成人急性髓系白血病治疗现状及新药研究进展[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(04): 281-286.
- [12] 刘明皓, FAEZ I K, 肖雨晴, 等. 基于分子对接与动力学模拟的用于治疗新型冠状病毒肺炎的中药活性成分虚拟筛选研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2022, 39(5): 1005-1014.
- [13] Lee LY, Hernandez D, Rajkhowa T, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor[J]. Blood, 2017, 129(2): 257-260.
- [14] Stanzione F, Giangreco I, Cole JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery [J]. Progress in medicinal chemistry, 2021, 60: 273-343.
- [15] Javier V, Manel L, Enric G, et al. Merging Ligand-Based and Structure-Based Methods in Drug Discovery: An Overview of Combined Virtual Screening Approaches [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2020, 25(20): 4723-4723.
- [16] 李洪林, 沈建华, 罗小民, 等. 虚拟筛选与新药发现 [J]. 生命科学, 2005, (02): 125-131.
- [17] Sun H Y, Li Y Y, Tian S, et al. Assessing the performance of MM/PBSA and MM/GBSA methods. 4. Accuracies of MM/PBSA and MM/GBSA methodologies evaluated by various simulation protocols using PDBbind data set [J]. Physical chemistry chemical physics : PCCP, 2014, 16(31): 16719-16729.
- [18] Samuel G, Ulf R. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities [J]. Expert opinion on drug discovery, 2015, 10(5): 449-461.
- [19] 张晓. 酶调控糖胺代谢及蛋白氧连糖基化修饰计算模拟[D]. 河南: 河南大学, 2021.
- [20] Tatsuya K, Taisuke N, Tomohiro E, et al. Effect of Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) ligand (FL) on antitumor activity of gilteritinib, a FLT3 inhibitor, in mice xenografted with FL-overexpressing cells[J]. Oncotarget, 2019, 10(58): 6111-6123.
- [21] 宋志强, 王瑞, 秦佳蕊, 等. 基于虚拟筛选策略发现新型潜在 JAK3 小分子抑制剂[J]. 化学通报, 2023, 86(01): 123-127.
- [22] 王哲. 基于分子对接的虚拟筛选方法的评测、优化和应用[D]. 浙江: 浙江大学, 2019.
- [23] Lu C, Wu C J, Ghoreishi D, et al. OPLS4: Improving Force Field Accuracy on Challenging Regimes of Chemical Space [J]. Journal of chemical theory and computation, 2021, 17(7): 4291-4300.
- [24] Shelley JC, Cholleti A, Frye LL, et al. Epik: a software program for pK (a) prediction and protonation state generation for drug-like molecules [J]. Journal of computer-aided molecular design, 2007, 21 (12): 681-691.
- [25] 王廷良, 张娜娜, 翁江, 等. 基于结构虚拟筛选发现蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂[J]. 化学通报, 2023, 86(09): 1137-1145.
- [26] Abraham J M, Murtola T, Schulz R, et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers[J]. SoftwareX, 2015, 1-2(C): 19-25.
- [27] Maier JA, Martinez C, Koushik K, et al. ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB [J]. Journal of chemical theory and computation, 2015, 11(8): 3696-3713.
- [28] Wang J M, Wolf RM, Caldwell JW, et al. Development and testing of a general amber force field [J]. Journal of computational chemistry, 2004, 25(9): 1157-1174.
- [29] 李锦莲. 有机配体靶向 DNA G- 四链体的分子模拟研究[D]. 吉林: 延边大学, 2011.
- [30] 王惜妍. 金属 β - 内酰胺酶 NDM-1 抑制剂的定量构效关系、虚拟筛选及作用机制研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [31] Flagstad T, Pedersen MT, Jakobsen TH, et al. Solid-phase synthesis and biological evaluation of piperazine-based novel bacterial topoisomerase inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2022, 57: 128499.
- [32] 徐石林, 唐炜, 饶丹妮, 等. 一种嘧啶并咪唑类化合物及其药用组合物和应用[P]. 上海市: CN202110276327.1, 2022-09-20.
- [33] Ma X D, He Q Q, Zhang X, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and docking studies of N-phenylarylformamide derivatives (PAFAs) as non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 58: 504-512.
- [34] 沈台辅, 崔煥根, 河廷美, 等. 作为蛋白激酶抑制剂的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-D] 嘧啶化合物 [P]. 韩国: CN201080059034.8, 2012-10-03.
- [35] Yan J, Hu J, An B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of cyclic-indole derivatives as anti-tumor agents via the inhibition of tubulin polymerization[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 125: 663-675.
- [18] Samuel G, Ulf R. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to