

## • 综述 •

## 分子对接技术在中药研究中的应用

任洁, 魏静

天津大学药物科学与技术学院, 天津市“现代药物传递及功能高效化”重点实验室, 天津 300072

关键词: 分子对接; 中药; 先导化合物; 靶点; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.01.043

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2014)01-0123-03

中药具有作用平稳、毒副作用小及耐受性高等特点, 在临床治疗中发挥越来越重要的作用, 因此, 中药研发正在成为一种世界性潮流。一方面, 科研人员把越来越多的注意力从化学合成药转向天然药物, 希望从天然产物中开发出更为安全有效的新药; 另一方面, 中药成分复杂, 其药理作用呈现多靶点、多作用的特点。因此, 科学阐述中药药效物质基础和作用机理成为中药研究的重要方向, 也是中药现代化亟待突破的瓶颈问题。近年来, 研究人员在不断探索新颖、可靠的方法来推动中药研究领域的发展, 如分子生物色谱、中药血清药物化学和血清药理学、代谢组学、计算机辅助药物设计(CADD)、模糊数学及分子烙印技术等<sup>[1-3]</sup>。尤其 CADD 因其直观、便捷和高效的特点而成为药物研发领域十分活跃的一部分, 已渗透到药物设计进程的各个环节, 并逐渐地成为连接中药与现代化的重要纽带<sup>[4]</sup>。其中, 分子对接技术作为较为完善的药物设计方法, 在研究中药的关键问题方面也开始展现出优势。分子对接技术从已知结构的受体和配体出发, 按照几何互补、能量互补以及化学环境互补的原则, 进行分子间相互作用的识别, 并预测 2 个分子之间最佳的结合模式。笔者现以分子对接技术在中药研发中的应用为基础, 讨论分子对接技术在先导化合物的发现、中药有效成分潜在靶标及作用机制的探索、中药复方药理机制的研究三方面的应用进展, 说明分子对接技术在中药研发领域的重要价值和潜在优势。

## 1 先导化合物的发现

天然产物一直是先导化合物和药物的主要来源, 为开发出更为安全有效的新药, 天然药物成为新药研发的重点关注对象。我国中药资源丰富, 临床应用历史悠久, 在疾病防治和保健的应用中积累的药用信息

为从天然产物中发现先导化合物提供了有价值的线索。

分子对接虚拟筛选技术的主要思路是针对某一个或多个与目标疾病相关的靶标蛋白, 对中药化学成分和天然产物数据库进行虚拟筛选, 根据对接后的得分结果, 寻找与靶标蛋白具有特异作用的候选化合物, 然后进行生物活性检测, 最终筛选出具有活性的先导化合物。分子对接虚拟筛选方法提高了化学活性评价的效率和先导化合物发现的导向性, 为进一步挖掘中药资源提供了新方法。

目前已开发出的中药有效成分三维结构数据库有中药化学数据库(TCMD)和中国天然产物数据库(CNPD)。这 2 个数据库成为虚拟筛选活性化合物的重要工具, 被应用于先导化合物的设计, 并且取得了不少成功实例。部分研究针对单一靶标, 从中药活性成分中筛选其先导化合物, 如以 Rh1R 受体为靶点的细菌群体感应抑制剂的开发<sup>[5]</sup>、针对 Ku86 受体的 DNA 修复阻断剂类抗癌药的筛选与设计<sup>[6]</sup>、Src 激酶<sup>[7]</sup>以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂的研发<sup>[8]</sup>。Tou 等<sup>[7]</sup>根据对接结果, 从 TCMD 中筛选出 3 个潜在的 Src 激酶抑制剂, 其中 2 个中药候选物与受体之间的对接方式与已上市的抑制剂类似, 它们可以作为候选物进行后续的生物活性研究。有研究通过分子对接软件从黄酮类化合物中筛选天然产物类的环氧化酶-2(COX-2)抑制剂, 结果有 9 个黄酮类化合物与 COX-2 的结合情况优于底物花生四烯酸与 COX-2 的相互作用; 体外活力检测结果提示矢车菊黄素和木犀草素具有潜在 COX-2 抑制作用<sup>[9]</sup>。吴氏等<sup>[10]</sup>将一些具有治疗心血管病功效的中药, 如钩藤、黄芪、益母草等, 与血管紧张素 II 1 型(AT<sub>1</sub>)受体进行对接筛选, 提出活性成分与 AT<sub>1</sub> 受体结合方式, 从分子层面阐释其治病机理。

中药通过多组分、多靶标发挥其临床疗效, 因此, 针对疾病的多个相关靶标进行数据库筛选, 便于寻找

基金项目: 国家自然科学基金(81273308)

通讯作者: 魏静, E-mail: betty\_wj@tju.edu.cn

治疗特定疾病的多靶点药物。针对阿尔茨海默病和输卵管阻塞性不孕症,朱伟课题组对蛋白质数据库中相关靶酶活性口袋进行对接分析,筛选出中药化学数据库中具有多靶作用的化学成分,为新型药物的研制提供参考<sup>[11-12]</sup>。为了克服流感病毒突变引起的耐药性,研究人员从中药数据库中筛选出能同时作用于 H1 和 N1 两个靶蛋白的化合物,3 个得分最高的化合物作为双抑制剂性抗流感药物的候选化合物将进入下一步研究<sup>[13]</sup>。

在中药临床功效和药理实验结果的指导下,可以针对特定的疾病靶蛋白对具有相关疗效的中药材进行活性成分筛选。如刘氏等<sup>[14-15]</sup>先后从番石榴叶的三萜皂苷类、黄酮类、鞣质类、杂源萜类及桉叶的杂源萜类化合物中筛选出抗 2 型糖尿病的活性成分,分析了对接得分较高的分子与受体间的相互作用,为降糖药物的设计和结构修饰提供了有用的信息。

## 2 潜在靶标和作用机制的探索

目前已有大量中草药有效成分的提取及药理分析报道,越来越多天然产物的效应物质基础和作用机制亟待阐明,但有效成分的药理活性确证仍是一件非常复杂的事情。因此,有必要利用新方法和新技术开展中药药效成分的主要组成、结构、构象与药理活性的相关研究。

反向分子对接技术是对分子对接的逆向思考,它以小分子化合物为探针,在具有三维结构的靶点数据库内进行分子对接,通过空间和能量匹配评价搜寻可能与之结合的生物大分子,进而预测理论上药物潜在的作用靶点<sup>[16]</sup>。反向分子对接技术的出现为阐明天然产物的药物靶点及作用机制提供了一种新的途径,为药物研发提供了新思路。有研究借助 INDOCK 平台建立了丹酚酸 B 的信号网络,阐明了丹酚酸 B 发挥心血管保护作用的机制与其直接和表皮生长因子受体结合有关<sup>[17]</sup>。研究人员应用分子对接技术探讨了青风藤与治疗骨性关节炎重要靶标的相互作用,发现有 14 个化学成分与 2 个及以上靶点相互作用,阐述了青风藤分子配体与骨性关节炎靶标的作用网络特征,为青风藤治疗骨性关节炎提供了药效学分子机制的解释<sup>[18]</sup>。有报道,将来自桑类中药的 510 个化学成分分别与治疗消渴和利尿的相关靶标进行对接,尝试使用分子对接方法阐释中药药效物质基础<sup>[19]</sup>。Jeong 等<sup>[20]</sup>搜索了姜辣素治疗肿瘤的靶点,发现白三烯 A<sub>4</sub> 水解酶与姜辣素具有较高的亲和力,提示其可能是姜辣素发挥抗肿瘤作用的关键靶点,且该预测已得到分子生物学实验的验证。

将药理作用已知的中药化学成分与相关靶标进行分子对接,从分子水平阐释中药成分与靶标的作用机制,有利于解析中药发挥疾病治疗作用的机理。如以环氧化酶为靶点,对车前草和黄芩所含的主要成分进行分子对接,分析其与活性位点的相互作用,尝试解释车前草和黄芩抗炎作用的分子机制<sup>[21-22]</sup>。Khan 等<sup>[23]</sup>将从金刚藤中分离得到的螺甾烷醇类化合物对接到大豆脂氧合酶(SLOX)的活性位点中,发现其与 SLOX 的关键残基之间存在氢键和疏水相互作用,同时还能阻止底物与受体的结合,并在体外酶活性测试中验证了其对 SLOX 有较强的抑制作用。有报道采用分子对接技术考察了石斛酚和丁香酸与上皮细胞醛糖还原酶结合方式和作用机制<sup>[24]</sup>。另外,研究人员采用分子对接等计算机辅助方法探讨了辛味中药化学成分与嗅觉受体的相互作用及其分子机理,从分子层面揭示其药效物质基础<sup>[25]</sup>。

## 3 中药复方药理机制的研究

尽管中药具有良好的药理活性及疗效,但其效应物质基础和作用机制一直缺乏明确的科学解释。依据“君臣佐使”原则,中药方剂常以多味药材组合入药,其作用机制更加复杂。多年来,研究人员一直致力于利用多模式、新技术和新方法开展中药复方物质基础和作用机制的研究,以突破中药研发现状,加快中药现代化的进程。

很多研究将分子对接技术应用于中药复方作用机制的研究,并成功用于阐释黄连解毒汤、血必净、复方心可舒、血府逐瘀汤、清热消癥饮的效应物质基础和多重靶向作用<sup>[26-30]</sup>。其主要步骤包括:①收集复方中各味药材的化学成分结构信息,组建化学成分数据库;②根据中药复方的功效,收集相关的蛋白质信息,组建靶标三维结构数据库;③采用对接技术,研究化学成分与靶蛋白的结合情况;④根据评价结果,筛选出可以和特定靶标结合的活性成分群;⑤采用网络药理学方法,从系统层面构建分子-靶标-疾病之间的关系,解释中药复方的多靶标作用机制。

有报道针对复方心可舒中 51 个化学成分与 5 个冠心病相关靶点之间的相互作用进行对接研究,计算结果有 12 个化合物分别与选择的靶点发生了相互作用,其中葛根苷 A、葛根苷 B、丹酚酸 A 和丹酚酸 C 这 4 个化合物同时与 2 个及以上的靶点发生相互作用,表明复方心可舒不仅存在多成分、多靶向效应,而且一些单分子存在多重靶向的作用<sup>[28]</sup>。研究结果揭示了复方心可舒多靶点作用的分子机制,它可通过调节糖类和脂质的代谢,抑制炎症反应、阻止凝血,以及抑制

血管紧缩等方面达到治疗冠心病的目的。

#### 4 小结

2008年《科学》杂志报道的本草物质组计划说明,中药现代化正进入一个新的发展时期,而阐明中药的物质基础和作用机制是突破中药研发现状的关键之一<sup>[31]</sup>。运用传统中医药理论,结合现代科学新技术进行中药研发是行之有效的方法。分子对接技术为中药研究提供了一种新的思维模式,可以弥补药理学实验的缺陷,已逐渐深入到中药研究的多个方面,其可行性很强,在中药研究中的优势日益凸显。当然,目前分子对接技术在中药领域的研究思路尚未成熟,现有的评价方法还存在各自的缺陷和局限性,得分较高的分子未必是作用较好的配体。因此,计算结果不能取代实验数据,很多时候需要与其他的方法相互结合,最终还需生物实验等加以验证。随着计算理论与方法的不断完善与进步,分子对接技术在中药研究中必将不断深入,一定能开创中药研究的新天地。

#### 参考文献:

- [1] 张立煌,李杰.中药现代化的现状及发展趋势[J].浙江大学学报:医学版,2011,40(4):349-353.
- [2] 杨洁,储平,熊玉徽,等.计算机辅助药物设计在中药现代化中的应用[J].世界临床药物,2009,30(10):615-619.
- [3] Barlow DJ, Buriani A, Ehrman T, et al. In-silico studies in Chinese herbal medicines' research: Evaluation of in-silico methodologies and phytochemical data sources, and a review of research to date[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3): 526-534.
- [4] Huang HJ, Yu HW, Chen CY, et al. Current developments of computer-aided drug design[J]. J Taiwan Inst Chem E, 2010, 41(6): 623-635.
- [5] 张燎原,陈立志,闫潞锋,等.基于中草药数据库细菌群体感应抑制剂的虚拟筛选[J].江西农业大学学报,2012,34(5):948-953.
- [6] Sun MF, Chang TT, Chang KW, et al. Blocking the DNA repair system by traditional Chinese medicine[J]. J Biomol Struct Dyn, 2011, 28(6): 895-906.
- [7] Tou WL, Chen CYC. In silico investigation of potential Src kinase ligands from traditional Chinese medicine[J/OL]. [2012-03-21]. <http://www.plosone.org/>.
- [8] 朱伟,姚丽梅.肿瘤坏死因子- $\alpha$  中药小分子抑制剂的计算机虚拟筛选[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):199-202.
- [9] Li YD, Christopher MF, Chen MH, et al. Primary virtual and in vitro bioassay screening of natural inhibitors from flavonoids against COX-2[J]. Chin J Nat Med, 2011, 9(2): 156-160.
- [10] 吴琼,康宏,王欢欢,等.AT<sub>1</sub>受体的中药活性成分筛选模型及其作用机理研究[J].化学学报,2012,70(6):796-802.
- [11] 姚丽梅,朱伟.治疗阿尔茨海默病的中药多靶药物计算机虚拟筛选[J].中药新药与临床药理,2010,21(3):322-323.
- [12] 朱伟,罗颂平.治疗输卵管阻塞性不孕的中药多靶活性成分计算机虚拟筛选[J].时珍国医国药,2012,23(6):1531-1532.
- [13] Chang SS, Huang HJ, Chen CYC. Two birds with one stone? Possible dual-targeting H1N1 inhibitors from traditional Chinese medicine[J/OL]. [2011-12-22]. <http://www.ploscompbiol.org/>.
- [14] 刘美凤,谷灵灵,蒋利荣,等.番石榴叶杂源萜类中抗糖尿病活性成分的虚拟筛选[J].华南理工大学学报:自然科学版,2012,40(8):101-105.
- [15] 刘美凤,蒋利荣,刘华鼎,等.番石榴叶抗II型糖尿病活性成分的虚拟筛选[J].华南理工大学学报:自然科学版,2011,39(3):28-31.
- [16] 范胜军,李学军.反向分子对接-药物靶点发现和新途径[J].生理科学进展,2012,43(5):367-370.
- [17] Feng LX, Jing CJ, Tang KL, et al. Clarifying the signal network of salvianolic acid B using proteomic assay and bioinformatic analysis[J]. Proteomics, 2011, 11(8): 1473-1485.
- [18] 郑春松,徐筱杰,叶蕻芝,等.青风藤治疗骨性关节炎药效物质基础多靶导向作用的计算机模拟研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):375-379.
- [19] 杨文字,万德光,杨金峨.虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路与初步实践[J].中草药,2011,42(9):1665-1672.
- [20] Jeong CH, Bode AM, Pugliese A, et al. [6]-Gingerol suppresses colon cancer growth by targeting leukotriene A4 hydrolase[J]. Cancer Res, 2009, 69(13): 5584-5591.
- [21] 王芳芳,潘竞先,欧阳飏.基于分子对接的车前草抗炎机制研究[J].中医药学报,2012,40(2):78-81.
- [22] 马宏跃,张启春,周婧,等.黄芩中四种主要黄酮成分与环氧酶-2的分子对接研究[J].中医药学报,2009,37(6):71-74.
- [23] Khan I, Nisara M, Ebad F. Anti-inflammatory activities of Sieboldogenin from *Smilax china* Linn: Experimental and computational studies[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121: 175-177.
- [24] 刁红星,易燕群,戚辉,等.石斛酚与丁酸联合抗白内障作用及其机制研究[J].中国中药杂志,2012,37(16):2429-2434.
- [25] 徐阳,龙伟,刘培勋.辛味中药与嗅觉受体相互作用的分子模拟[J].高等学校化学学报,2010,31(11):2275-2285.
- [26] 龙伟,马世堂,刘培勋,等.基于CADD方法的黄连解毒汤抗炎药效物质基础多靶导向作用的研究[J].计算机与应用化学,2009,26(7):948-952.
- [27] 马世堂,刘培勋,龙伟,等.血必净抗炎作用药效物质基础和多靶点作用效应[J].物理化学学报,2009,25(10):2080-2086.
- [28] 胡衍保,彭静波,顾硕,等.复方心可舒治疗冠心病多靶点作用的分子对接[J].物理化学学报,2012,28(5):1257-1264.
- [29] 郑春松,黄钦,李旭东,等.血府逐瘀汤在心血管疾病方面的计算机药理学探讨[J].计算机与应用化学,2009,26(11):9-16.
- [30] 陈立武,郑春松,杜建.用分子对接法探讨清热消癥饮的抑瘤作用机制[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(3):324-328.
- [31] Stone R. Lifting the veil on traditional Chinese medicines[J]. Science, 2008, 319(5864): 709-710.

(收稿日期:2013-04-07,编辑:梅智胜)