

## · 论著 ·

## 磷酸二酯酶 4 抑制剂药效团模型的构建

鲍红娟, 张燕玲, 乔延江

## 【摘要】

**目的** 构建磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂药效团模型, 为中草药的相关虚拟筛选研究提供新的方法。

**方法** 以 22 个具有 PDE4 抑制活性的化合物作为训练集化合物, 其半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 范围在  $0.042 \sim 23000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。利用 Catalyst/HypoGen 系统, 对训练集化合物进行构象分析, 通过对训练集化合物多个构象进行叠合, 提取药效团特征及三维空间限制构建药效团模型。结合数据库搜索命中率筛选最优药效团。

**结果** 最优药效团模型包含 2 个氢键受体、1 个脂性疏水基团和 1 个芳香环特征, 排除体积数为 6 个。模型相关系数、Total cost 值、Fixed cost 值、Null cost 值、cost 值和 Configuration cost 值分别为 0.9047、117.7、90.84、180.4、62.7 和 15.71。利用所得较优模型对 MDL 药物数据报道数据库进行搜索, 该模型的命中已知活性化合物数与命中已知活性化合物总数比值为 58.95%。

**结论** 利用 Catalyst 系统构建的 PDE4 抑制剂药效团具有较好的预测能力, 可作为提问结构用于数据库的搜索, 有助于中草药中具有抑制 PDE4 活性的化合物的虚拟筛选研究。

**【关键词】** 磷酸二酯酶抑制剂; 药物设计; 中草药; 数据库

www.cmbp.net.cn

中国医药生物技术, 2008, 3(4):266-272

磷酸二酯酶 (phosphodiesterases, PDE) 催化 cAMP 和 cGMP 水解开环分别生成 AMP 和 GMP, 是细胞内降解 cAMP 和 cGMP 的唯一途径。抑制 PDE 活性, 增加细胞内 cAMP/cGMP 水平, 激活多种蛋白磷酸化途径, 对中枢神经功能、心血管功能、炎症细胞/免疫系统、细胞黏附以及代谢过程都有影响。PDE 可分为 11 个家族, 其中 PDE4 能专一性地水解 cAMP<sup>[1-2]</sup>。PDE4 主要存在于炎症细胞中, 通过与其他蛋白如抑制蛋白、A 激酶锚定蛋白及活化的 C 激酶 1 受体等相互作用, 使 cAMP 浓度区域化, 选择性地调节各种细胞功能。PDE4 抑制剂可以用于治疗由炎症引起的疾病, 如哮喘、慢性阻塞性肺疾病等, 以及由潜在炎症引起神经元受损造成的中枢神经系统疾病, 如阿尔兹海默病、帕

金森病和卒中等<sup>[3]</sup>。因此, PDE4 作为一个药物靶点, 研究开发其抑制剂具有重要的意义。

利用化合物的三维结构信息进行药物设计与发现已经成为药物发现的重要手段, 药效团模型方法是计算机辅助药物设计中基于配体的一种药物设计方法, 可最大限度地利用已有化合物的三维结构信息进行药物发现<sup>[4-6]</sup>。近年来国内外对药效团研究越来越多, 主要用于药物设计、虚拟筛选及生物大分子与配体作用机制研究等方面<sup>[7-16]</sup>。为了便于开展中草药中具有抑制 PDE4 活性的化合物的虚拟筛选研究, 我们利用药效团模型构建常用方法 Catalyst/HypoGen 构建了 PDE4 抑制剂药效团模型, 现报告如下。

## 1 材料与方法

## 1.1 材料

药效团模型构建所采用的 Catalyst 软件包 (版本 4.11) 购自美国 Accelrys 公司, 主要模块包括 Catalyst/VISUALIZER (分子构建, 三维结构编辑, 三维结构搜索), ConForm (多构象模型生成工具), Catalyst/COMPARE (分子和药效团叠合), HypoGen (构建药效团模型), HypoRefine (加入排除体积优化药效团模型)。除特殊说明外, 所有参数均为系统默认值。

## 1.2 方法

1.2.1 训练集化合物的筛选 依据已报道的药理活性数据, 自 MDL 药物数据报道数据库 (MDL Drug Data Report, MDDR) 中搜寻作用于同一靶点、具有相同药理活性的化合物, 共筛选出 PDE4 抑制剂 22 个作为训练集化合物。各化合物化学结构式见图 1, 半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 范围在  $0.042 \sim 23000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (表 1)。对所选化合物优化至局部

**基金项目:** 国家自然科学基金 (30472180); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (2005CB523401/2006CB504703); 北京市自然科学基金 (7052038)

**作者单位:** 100102 北京中医药大学中药学院

**通讯作者:** 乔延江, Email: yjqiao@263.net

**收稿日期:** 2008-3-26

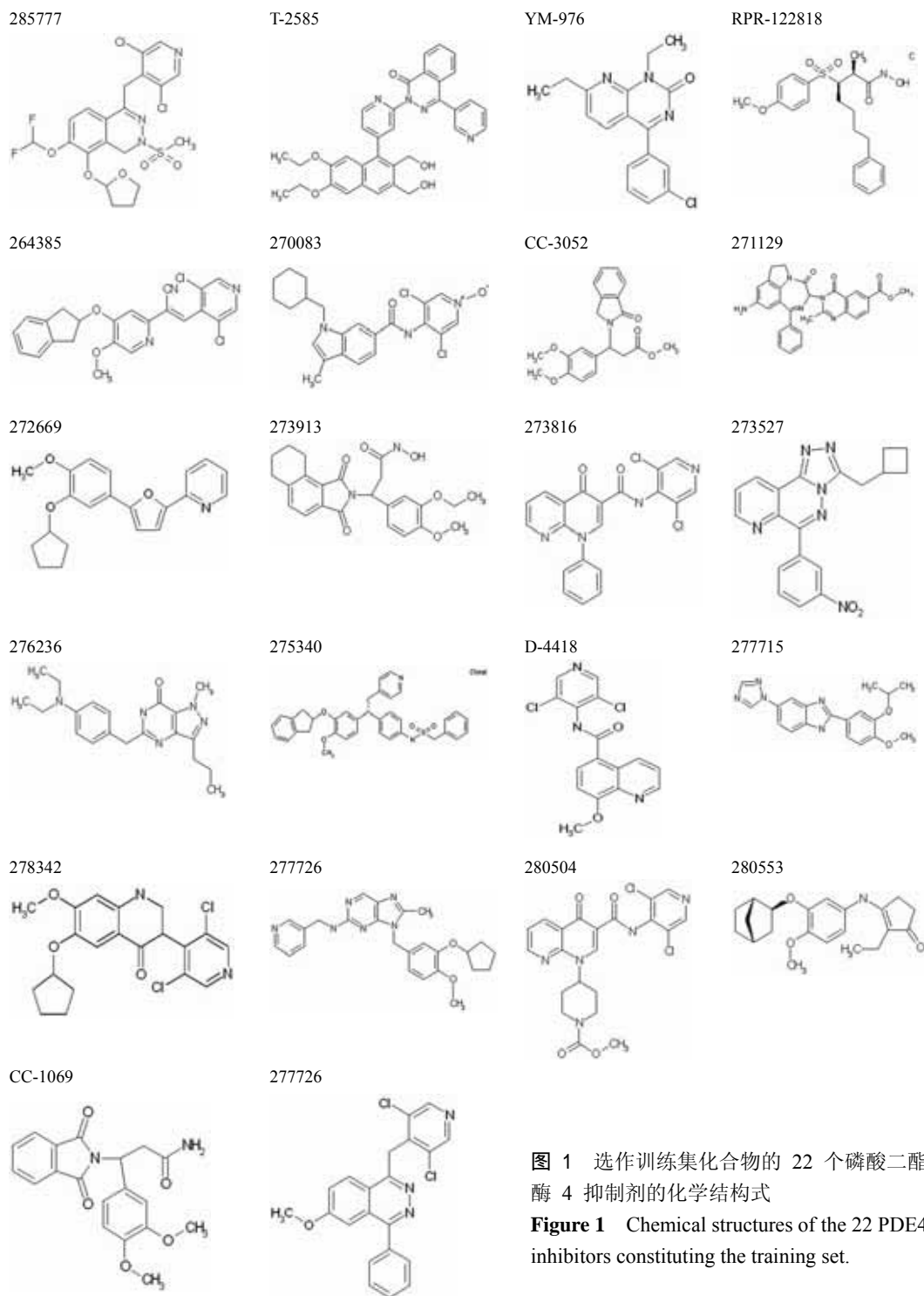


图 1 选作训练集合化合物的 22 个磷酸二酯酶 4 抑制剂的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of the 22 PDE4 inhibitors constituting the training set.

最小能量，通过“Best quality conformer generation”模块，以能量间隔  $83.74 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  为步长，计算所有训练集合化合物的多个构象。

**1.2.2 药效团特征的提取** Catalyst 系统定义的药效特征可表征药物与受体结合所发生的静电、氢键和疏水相互作用，主要有氢键受体 (hydrogen bond acceptor, A)、氢键供体 (hydrogen bond donor,

D)、疏水基团 (hydrophobic region, Y)、脂肪族疏水基团 (hydrophobic aliphatic region, Yal)、芳香疏水基团 (hydrophobic aromatic region, Yar)、负电荷基团 (negative charge, NC)、负电离子化基团 (negative ionizable, NI)、正电荷基团 (positive charge, PC)、正电离子化基团 (positive ionizable, PI) 和芳香环 (ring aromatic, R)。药效团模型中除

表 1 22 个训练集化合物的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 实验值、计算值及与药效团 H22 的匹配结果Table 1 Actual and estimated IC<sub>50</sub> values and the mapping of the 22 compounds in the training set based on pharmacophore model H22

化合物 Compounds	IC <sub>50</sub> (nmol·L <sup>-1</sup> )				(1) / (2)	Fit 值 Fit value	与药效团 H22 的匹配情况 Mapping with Pharmacophore H22			
	计算值 (1) Estimated value	实验值 (2) Actual value	实验值 (2) Actual value	实验值 (2) Actual value			A	A	Yal	R
273913	0.0051		0.042		-8.3	11.43	+	+	+	+
T-2585	0.13		0.13		+1	10.02	+	+	+	+
273816	3.8		0.2		+19	8.55	+	-	+	+
264385	2.7		0.65		+4.2	8.70	+	-	+	+
280504	4.1		0.9		+4.5	8.53	+	-	+	+
277726	4.7		1		+4.7	8.47	-	+	+	+
275340	5.7		2		+2.8	8.38	-	+	+	+
YM-976	29		2.2		+13	7.68	+	-	+	+
271129	4.7		3		+1.6	8.47	+	-	+	+
285777	28		8		+3.5	7.70	+	+	+	-
277715	14		20		-1.4	8.00	+	-	+	+
272669	13		24		-1.8	8.02	+	-	+	+
270083	10		30		-2.9	8.12	+	-	+	+
RPR-122818	22		32		-1.4	7.79	+	+	-	+
285699	25		37		-1.5	7.74	+	-	+	+
280553	86		80		+1.1	7.20	+	+	+	-
278342	110		100		+1.1	7.10	+	-	+	+
273527	65		200		-3.1	7.33	-	+	+	+
D-4418	200		200		-1	6.85	+	-	+	+
CC-3052	570		3000		-5.2	6.38	+	-	+	+
CC-1069	1200		9400		-7.9	6.06	+	+	-	+
276236	980		23000		-23	6.15	-	+	+	+

注: A: 氢键受体; Yal: 脂肪性疏水基团; R: 芳香环; +: 匹配较好; -: 匹配不好或未匹配

Notes: A: Hydrogen-bond acceptor; Yal: Hydrophobic aliphatic region; R: Ring aromatic; +: Best mapping; -: Worse mapping or no mapping.

包含药效特征元素之外, 还包括通过特征元素之间的距离、角度、二面角来定义的空间约束, 其中距离限制是最为常见的约束形式。Catalyst 系统中, 排除体积 (excluded volumes) 是一种基于配体分子空间特征的空间约束形式, 可通过活性分子和非活性分子之间的结构差别或配体分子和受体分子之间的相互作用信息来判别<sup>[4]</sup>。

**1.2.3 药效团模型的计算与评判** 通过对已知三维结构和生物活性数据的训练集化合物的多个构象进行叠合, Catalyst/HypoGen 可以抽象出训练集化合物所共有的药效团特征及三维空间限制, 计算所得药效团模型可能含有的药效团特征和数目, 生成药效团模型来描述化合物生物活性的共有特性, 所建立的药效团模型可作为提问结构, 结合数据库搜索技术筛选具有潜在活性的化合物。

Catalyst 在计算药效团开始前, 需要提供最多 5 个候选药效特征。通过考察不同候选药效特征对结果的影响, 结合 Catalyst 系统提供的评价方法筛选出较优药效团模型。加入排除体积对所得药效团模型进行优化, 得到计算值与实际值相关系数较

大、具有较好预测能力的药效团模型。

Catalyst 利用费用函数 (cost function) 评价药效团模型, 每个模型都可用此函数表达模型的复杂性、化学特征与理想权重的偏差以及预测活性与活性实验数据的误差, 每个模型均有自己的 Total cost 值。计算结果给出 2 个理想化模型, 其中 1 个是最好的模型, 即活性值相关曲线的斜率为 1, 其 cost 值为 Fixed cost 值; 1 个是最差模型, 即活性值相关曲线的斜率为 0, 其 cost 值为 Null cost 值。根据 Occam's razor 原理<sup>[17]</sup>, 认为最优药效团的 Total cost 值最小, 且应接近 Fixed cost 值, 小于 Null cost 值。当 Total cost 值与 Null cost 值的差值 cost > 60 时, 说明药效团模型有大于 90% 的可能反映了客观的情况, 40 < cost < 60 有 75% ~ 90% 的可能反映了客观的情况。Configuration cost 是另一个重要的参数, 由模型的空间复杂程度决定, 较优模型的 Configuration cost 值应不大于 17<sup>[7]</sup>。

本研究中以所得药效团模型为提问结构, 利用药效团模型对数据库的搜索命中率来进一步评价

验证药效团的优劣。

**1.2.4 基于药效团的数据库搜索** 利用 Catalyst 系统中的“Fast Flexible Database Search”模式进行基于药效团的三维数据库搜索,将药效团模型与数据库中的化合物的多个构象一一进行匹配,寻找能够与药效团匹配的化合物;对搜索结果命中的化合物采用“Best fit/compare”模式进行化合物多构象与药效团匹配,根据匹配程度预测化合物活性<sup>[15]</sup>,并比较药效团模型对已知活性化合物的命中率[命中已知活性化合物数(AcH)/已知活性化合物数(Ac)比值]、筛选效率[AcH/命中化合物总数(H)比值]、对训练集化合物的命中率[命中训练集化合物数(TSH)/训练集化合物总数(TS)比值]。

## 2 结果

### 2.1 药效团模型的计算与评判

首先选择药效特征 A、D、Y 和 R,特征数目为 0~5 个,计算得评分较好的药效团模型 H1 和 H2,模型 H1 含有 1 个 A、3 个 Y 和 1 个 R,模型 H2 含有 1 个 A、1 个 D 和 3 个 Y。模型

H1 和 H2 均含有 3 个 Y,因此考察 Yal 和 Yar 对结果的影响,进一步优化药效团模型。当药效特征设定组合为 AyalYarR 且各特征数目为 0~5 个时得含不同药效特征的评分较好的模型 H3 和 H4,当特征组合为 ADYalYar 且特征数目为 0~5 个时得含不同药效特征的评分较好的模型 H5 和 H6。根据这 4 个模型所含的药效特征,改变特征数目限制,分别进行计算得模型 H10、H7、H9、H13;根据模型 H1 和 H2 特征,改变数目限制,计算得模型 H11 和 H12;模型 H8 由特征设定为 2 个 A、1 个 Yar 和 1 个 R 计算所得。比较模型 H10、H7、H9、H13、H11、H12 和 H8 的评分结果,筛选出评分较好、相关系数最大的药效团模型 H7。然后再加入排除体积进行计算,考察不同排除体积数对结果的影响,得药效团模型 H14~H23。23 个药效团模型的相关系数、费用函数等计算结果见表 2。其中 H17、H20、H21、H22 相关系数大于 0.9, cost 值分别为 60.5、64.3、58.6 和 62.7。

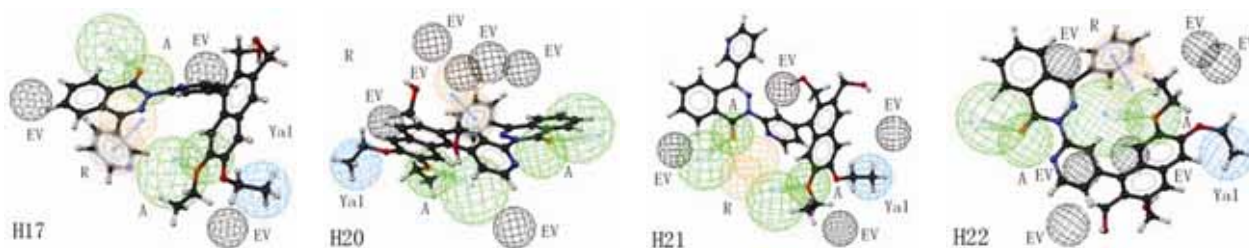
比较 H17、H20、H21、H22 等 4 个药效团模

表 2 23 个药效团模型的相关系数、费用函数等计算结果  
Table 2 Results of pharmacophore hypotheses generated using training set

药效团模型 Pharmacophore	药效特征 A Feature A	相关系数 Correl	Total cost	Fixed cost	Null cost	Config	△cost	药效特征 B Feature B
H1	A\D\Y\R (0-5)	0.8101	133.0	94.00	180.4	18.87	47.4	A: 1\Y: 3\R: 1
H2	A\D\Y\R (0-5)	0.7458	142.4	94.00	180.4	18.87	38.0	A: 1\D: 1\Y: 3
H3	A\Yal\Yar\R (0-5)	0.7464	141.2	93.22	180.4	18.09	39.2	A: 1\Yar: 2\R: 1
H4	A\Yal\Yar\R (0-5)	0.7500	141.6	93.22	180.4	18.09	38.8	A: 2\Yal: 1\R: 1
H5	A\D\Yal\Yar (0-5)	0.7300	142.5	92.74	180.4	17.62	37.9	A: 2\D: 1\Yar: 1
H6	A\D\Yal\Yar (0-5)	0.7154	147.6	92.74	180.4	17.62	32.8	A: 1\D: 1\Yal: 1\Yar: 1
H7	A (2) \Yal (1) \R (1)	0.8742	131.2	90.84	180.4	15.71	49.2	A: 2\Yal: 1\R: 1
H8	A (2) \Yar (1) \R (1)	0.7554	137.6	89.28	180.4	14.16	42.8	A: 2\Yar: 1\R: 1
H9	A (2) \D (1) \Yar (1)	0.7632	134.9	88.61	180.4	13.48	45.5	A: 2\D: 1\Yar: 1
H10	A (1) \Yar (2) \R (1)	0.7346	134.2	84.23	180.4	9.109	46.2	A: 1\Yar: 2\R: 1
H11	A (1) \Y (3) \R (1)	0.8084	128.3	89.34	180.4	14.22	52.1	A: 1\Y: 3\R: 1
H12	A (1) \D (1) \Y (3)	0.7680	134.2	89.43	180.4	14.31	46.2	A: 1\D: 1\Y: 3
H13	A (1) \D (1) \Yal (1) \Yar (1)	0.7414	138.5	89.39	180.4	14.27	41.9	A: 1\D: 1\Yal: 1\Yar: 1
H14	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (1)	0.8171	132.8	90.84	180.4	15.71	47.6	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 1
H15	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (2)	0.8221	130.2	90.84	180.4	15.71	50.2	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 2
H16	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (3)	0.8485	125.2	90.84	180.4	15.71	55.2	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 3
H17	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (4)	0.9034	119.9	90.84	180.4	15.71	60.5	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 3
H18	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (5)	0.8830	122.4	90.84	180.4	15.71	58.0	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 3
H19	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (6)	0.8888	121.6	90.84	180.4	15.71	58.8	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 4
H20	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (7)	0.9102	116.1	90.84	180.4	15.71	64.3	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 6
H21	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (7)	0.9087	121.8	90.84	180.4	15.71	58.6	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 4
H22	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (8)	0.9047	117.7	90.84	180.4	15.71	62.7	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 6
H23	A (2) \Yal (1) \R (1) \EV (9)	0.8300	128.7	90.84	180.4	15.71	51.7	A: 2\Yal: 1\R: 1\EV: 6

注: 药效特征 A: 计算时所设定的药效特征组合; 药效特征 B: 计算所得药效团模型中所含特征组合

Notes: Feature A: The features which were selected when the pharmacophores were generated; Feature B: The features of the pharmacophore.



A: 氢键受体; R: 芳香环; Yal: 脂肪族疏水基团; EV: 排除体积

A: Hydrogen bond acceptor; R: Ring aromatic; Yal: Hydrophobic aliphatic region; EV: Excluded volumes

图 2 PDE4 抑制剂药效团模型 H17、H20、H21、H22 与活性化合物 T-2585 匹配图

Figure 2 Mapping of PDE4 inhibitor Pharmacophore models (H17、H20、H21、H22) and active compound T-2585

表 3 基于 5 个药效团模型的数据库搜索结果

Table 3 Results of database screening using pharmacophore models

药效团模型	Pharmacophore	D	H	Ac	AcH	TS	TSH	AcH/Ac (%)	AcH/H (%)	TSH/TS (%)
H7		177981	47237	285	124	22	12	43.50	0.26	54.55
H17		177981	37414	285	88	22	12	30.88	0.23	54.55
H20		177981	29263	285	76	22	11	26.67	0.26	50.00
H21		177981	33334	285	69	22	11	24.21	0.21	50.00
H22		177981	31297	285	168	22	15	58.95	0.54	68.18

注: D: 数据库中化合物数; H: 命中化合物数; Ac: 已知活性化合物数; AcH: 命中已知活性化合物数; TS: 训练集化合物数; TSH: 训练集中化合物数

Notes: D: No. of compounds in database; H: No. of hits; Ac: No. of active compounds; AcH: No. of hits in active compounds; TS: No. of compounds in training set; TSH: No. of hits in training set.

型(图 2), 排除 Total cost 值最大且相关系数最小的模型 H17; 模型 H20 的 Total cost 值最小, 相关系数最大, 但是分析药效特征, 排除体积与药效特征空间上有重叠, 与排除体积定义相矛盾, 因此不考虑此模型; 模型 H21 和模型 H22 相比, 相关系数相差不大, 模型 H22 的 Total cost 值较小, cost 值较大, 得到真实相关性的可能大于模型 H21。因此初步筛选模型 H22 为较优 PDE4 抑制剂药效团模型。H22 药效团包含 2 个 A、1 个 Yal 和 1 个 R, 排除体积数为 6 个。模型 H22 与训练集化合物匹配结果见表 1。

模型与活性较高的化合物匹配情况见图 2。化合物 T-2585 的  $IC_{50}$  值为  $0.13 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 模型 H17、H20、H21 及 H22 对化合物 T-2585 预测活性分别为 0.21、0.12、1.9、 $0.13 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 模型 H22 的预测活性最接近实测活性。

## 2.2 基于药效团模型的数据库搜索

MDDR (2007.2) 数据库收录 177 981 个已报道活性化合物, 搜索 MDDR 中具有 PDE4 活性的化合物 285 个组成数据库 A, 以不加排除体积的药效团 H7 及加入排除体积后相关系数较高的 4 个药效团模型 H17、H20、H21 和 H22 为提问结构, 搜索 MDDR 数据库、PDE4 抑制剂数据库及训练

集化合物组成的数据库, 结果显示所得最优药效团模型 H22 具有较好的搜索能力(表 3)。

## 3 讨论

本研究针对 PDE4 靶点, 以具有抑制 PDE4 活性的化合物为研究对象, 构建了 PDE4 抑制剂药效团模型。研究报道 PDE4 具有 4 种结构亚型<sup>[18]</sup>, 我们在药效团模型构建过程中训练集选择时未考虑 PDE4 各个亚型, 仅是在抑制 PDE4 层次上构建模型, 具有一定的局限性。

PDE4B2 是参与炎症反应的免疫反应细胞内 PDE4 中的核心成分<sup>[19]</sup>, 针对已公布晶体结构的靶点 PDE4B2, 杨根庆<sup>[20]</sup>探索了 PDE4B2 与配体相互作用的分子动力学模拟, 研究发现 1 ns 模拟期间配体同靶蛋白维持强的氢键和疏水相互作用。

本研究所得较优模型由 2 个氢键受体、1 个脂性疏水基团和 1 个芳香环特征组成, 表征了靶点与配体作用时可能发生的氢键相互作用、疏水相互作用和  $\pi-\pi$  相互作用, 研究报道 PDE4B2 与配体相互作用的分子动力学模拟结果证实了氢键相互作用和疏水相互作用的存在。所得模型可能适用于 PDE4B2 亚型。

所得较优 PDE4 抑制剂药效团模型 H22 的

相关系数为 0.9047, 显示具有较好的活性预测能力;  $\Delta\text{cost}$  值大于 60, 说明该药效团模型有大于 90% 的可能反映了客观情况。一个好的药效团模型应该既能表征药效特征, 也能有效地搜索命中已知活性化合物, 是一个较优的提问结构。本研究中数据库搜索结果显示模型 H22 对已知活性化合物的命中率为 58.95%, 高于其他模型; 相关系数较高的模型 H20 对已知活性化合物的命中率为 26.67%, 低于模型 H22, 说明模型 H20 对数据库的搜索能力弱于模型 H22。数据库搜索已知活性化合物命中率结果进一步验证了筛选出的药效团模型 H22 较优地表征了 PDE4 抑制剂的药效特征, 可作为提问结构用于虚拟筛选, 发现具有潜在活性的化合物。

基于数据库搜索筛选较优药效团模型存在一定的局限性, 适用于在针对同一靶点的模型中筛选具有较好搜索效率的模型。更好地利用药效团模型阐释受体配体相互作用, 指导先导化合物结构优化, 需要结合基于靶分子的动力学模拟, 综合描述药物产生生物活性的结构特点及作用机制。如何评判药效团优劣, 如何优化药效团模型, 修正药效团模型, 有待深入研究和探讨, 以更好地发挥药效团模型对药物发现及药物作用机制阐释的指导作用。

药效团模拟方法通过对作用于同一环节或同一靶点的化合物进行构效关系研究, 构建药效团模型, 这种以配体结构为出发点的药物设计方法, 存在一定的局限性。阐释药物生理活性的机制不能仅片面地考虑配体分子, 应结合靶分子结构及靶分子与配体分子相互作用的研究来综合阐释。在靶分子结构及活性未完全揭示的情况下, 进行基于配体结构的药效团模拟, 可初步揭示作用机制。随着靶分子及活性研究的深入, 可进一步优化模型, 更好地发挥药效团的指导作用, 基于靶分子的药物设计与基于配体分子的药物设计互为佐证, 互相指导, 同时又是不可分割的整体。

#### 参考文献

- [1] Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev*, 1995, 75 (4):725-748.
- [2] Conti M, Richter W, Mehats C, et al. Cyclic AMP-specific PDE4 phosphodiesterases as critical components of cyclic AMP signaling. *J Biol Chem*, 2003, 278(8):5493-5496.
- [3] Castro A, Jerez MJ, Gil C, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors. *Med Res Rev*, 2005, 25(2):229-244.
- [4] Xu XJ, Hou TJ, Qiao XB, et al. Computer-aided drug molecular design. Beijing: Chemical Industry Press, 2004: 295-300. (in Chinese)
- [5] 徐筱杰, 侯廷军, 乔学斌, 等. 计算机辅助药物分子设计. 北京: 化学工业出版社, 2004:295-300.
- [6] Guo ZR, Drug molecular design. Beijing: Science Press, 2005: 372-373. (in Chinese)
- [7] 郭宗儒. 药物分子设计. 北京: 科学出版社, 2005:372-373.
- [8] Gund P. Evolution of the pharmacophore concept in pharmaceutical research//Guner OF. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. La Jolla: International University Line, 2000:8-9.
- [9] Kaminski JJ, Rane DF, Rothofsky ML. Database mining using pharmacophore models//Guner OF. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. La Jolla: International University Line, 2000:259-260.
- [10] Funk OF, Kettmann V, Drimal J, et al. Chemical function based pharmacophore generation of endothelin-A selective receptor antagonists. *J Med Chem*, 2004, 47(11):2750-2760.
- [11] Dayam R, Sanchez T, Clement O, et al. Beta-diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors. *J Med Chem*, 2005, 48(1):111-120.
- [12] Yan H, Jiang FC. Pharmacophore model construction of  $\gamma$ -secretase inhibitor. *Acta Phys Chim Sin*, 2006, 22(3):359-364. (in Chinese)
- [13] 鄢浩, 姜凤超.  $\gamma$ -分泌酶抑制剂的药效团模型构建. 物理化学学报, 2006, 22(3):359-364.
- [14] Rollinger JM, Haupt S, Stupner H, et al. Combining ethnopharmacology and virtual screening for lead structure discovery: COX-inhibitors as application example. *J Chem Inf Comput Sci*, 2004, 44(2):480-488.
- [15] Doddareddy MR, Choo H, Cho YS, et al. 3D pharmacophore based virtual screening of T-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem*, 2006, 15(2):1091-1105.
- [16] Tremelin A, Guichard E. 2D- and 3D-QSAR model of interaction between flavor compounds and beta-lactoglobulin using catalyst and cerius2. *QSAR Comb Sci*, 2004, 23(4):214-233.
- [17] Bao HJ, Zhang YL, Qiao YJ. Pharmacophore model generation of HMG-CoA reductase inhibitors. *Acta Phys Chim Sin*, 2008, 24(2): 301-306. (in Chinese)
- [18] 鲍红娟, 张燕玲, 乔延江. HMG-CoA 还原酶抑制剂三维药效团的构建. 物理化学学报, 2008, 24(2):301-306.
- [19] Du LP, Li MY, Tsai KC, et al. Characterization of binding site of closed-state KCNQ1 potassium channel by homology modeling, molecular docking, and pharmacophore identification. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(3):677-687.
- [20] Zhang YL. Study on the methodology of Chinese medicine virtual screening based on pharmacophores. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2006. (in Chinese)
- [21] 张燕玲. 基于三维药效团的活血化瘀中药虚拟筛选方法学研究. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [22] Sutter J, Guner O, Hoffmann R, et al. Effect of variable weight and tolerances on predictive model generation//Guner OF. Pharmacophore perception, development, and use in drug design. La Jolla: International University Line, 2000:504.
- [23] Wang H, Peng MS, Chen Y, et al. Structure of the four subfamilies of phosphodiesterase-4 provide insight into the selectivity of their inhibitors. *Biochem J*, 2007, 408(2):193-201.
- [24] Wang P, Wu P, Ohleth KM, et al. Phosphodiesterase 4B2 is the predominant phosphodiesterase species and undergoes differential regulation of gene expression in human monocytes and neutrophils.

Mol Pharmacol, 1999, 56(1):170-174.

- [20] Yang GQ. Clone, expression and molecular dynamics simulation of the PDE4B2. Chongqing: Chongqing Medical University, 2007. (in

Chinese)

杨根庆. 磷酸二酯酶4与抑制剂作用的模拟分析及重组表达. 重庆: 重庆医科大学, 2007.

## Pharmacophore model generation of PDE4 inhibitors

BAO Hong-juan, ZHANG Yan-ling, QIAO Yan-jiang

### 【Abstract】

**Objective** To generate the pharmacophore model of PDE4 inhibitors and thus to guide the investigation on virtual screening of traditional Chinese medicines.

**Methods** Based on the training set composed of 22 PDE4 inhibitors, pharmacophore models were generated by HypoGen program of the Catalyst software. The  $IC_{50}$  of the inhibitors varied from 0.042 to 23000 nmol·L<sup>-1</sup>. The pharmacophore models were a set of 3-D pharmacophore features, which were constructed by the generation of conformational models and alignments of conformations based on the training set. By screening the highest hit% of the models, the best one was confirmed.

**Results** The best pharmacophore model consisted of two Hydrogen-bond acceptors, one Hydrophobic aliphatic region, one Ring aromatic feature, and six excluded volumes. Its correlation coefficient, and total, fixed, null, , and configuration costs were 0.9047, 117.7, 90.84, 180.4, 62.7, and 15.71, respectively. According to the database screening, the ratio of hits to active compounds from the MDL Drug Data Report Database was 58.95%.

**Conclusions** The pharmacophore model of PDE4 inhibitors has a high predictive ability, and thus can be used as a query for database screening. By using such a model, we may find new PDE4 inhibitors in traditional Chinese medicine for developing traditional Chinese medicines and material medica.

**【Keywords】** Phosphodiesterase inhibitors; Drug design; Drugs, Chinese herbal; Databases

**Author Affiliation:** School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

**Corresponding Author:** QIAO Yan-jiang, Email: yjqiao@263.net

www.cmbp.net.cn

Chin Med Biotechnol, 2008, 3(4):266-272

## · 学术活动预告 ·

### 第四届全国生物治疗学术大会征文通知

由中国医药生物技术协会、中国工程院医药卫生学部联合主办, 天津医科大学附属肿瘤医院和中国医药生物技术协会临床应用专业委员会共同承办的“中国生物治疗研讨会”将于 2008 年 11 月 28—30 日在天津召开。

**征文内容:** 肿瘤生物治疗的基础研究和临床应用、疫苗治疗的研究和应用、过继免疫细胞治疗的研究和应用、干细胞的基础研究和临床应用、细胞因子治疗的研究和应用、抗体药物的基础研究和临床应用、基因治疗的研究和应用、组织工程学的基础研究和临床应用、生物治疗在其他非肿瘤性疾病中的研究与应用(如神经、心血管系统、肝脏疾病等)。

**征文要求:** 凡未在国内外刊物公开发表的论文均可投稿, 请按发表论文的要求, 撰写中、英文摘要, 字数 500~1000。摘要包括研究目的、方法、结果、结论及 3~5 个关键词。投稿请注明论文题目、作者、单位、通讯地址、邮政编码, 联系电话和电子信箱。论文请通过电子邮件提交, 采用 word 文档, 用附件形式发送 Email 至 zlkjk@sina.com。来稿经专家评审后选择优秀论文作大会发言。所接受的论文摘要将录入会议文集。优秀论文将组织专刊发表。参会代表将授予国家级继续医学教育学分 8 分。

**截稿日期:** 2008 年 8 月 30 日。

**联系人:** 宁晓梅、于津浦。

**联系地址:** 300060 天津市河西区体院北环湖西路天津医科大学附属肿瘤医院科教科; **联系电话:** 022-23537796;  
**Email:** zlkjk@sina.com。