

• 中药现代化论坛 •

虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路与初步实践

杨文字^{1*}, 万德光², 杨鑫岬¹

1. 西华大学生物工程学院, 四川 成都 610039

2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075

摘 要: 基于多数常用中药的化学成分研究已很深入这一前提, 尝试运用虚拟筛选方法辅助揭示中药药效物质基础, 即把待研究中药所含的所有已确证结构的化学成分构建为分子库, 与根据其功效而确定的各种靶点模型进行虚拟对接, 筛选出理论活性成分后, 再以药理实验数据进行验证, 从而较全面地揭示代表相应功效的化学成分群。在初步的实践研究中, 将由桑类中药 510 个化学成分构成的分子库分别与治疗消渴和利尿的靶点进行对接, 结果显示: (1) 对 α -葡萄糖苷酶和碳酸酐酶 XII 有理论活性的成分分别远多于胰岛素受体和盐皮质激素受体; (2) 部分化学成分对于 α -葡萄糖苷酶的预测结果得到了文献实验数据的支持; (3) 部分成分对多个靶点均显示较强的理论活性。虚拟筛选方法为阐释中药药效物质基础提供了新的视角和快捷途径。

关键词: 虚拟筛选; 中药; 药效物质基础; 桑类中药; α -葡萄糖苷酶

中图分类号: R28; R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)09-1665-08

Thinking and primary practice on discovery of pharmacodynamic material basis of Chinese materia medica assisted by virtual screening method

YANG Wen-yu¹, WAN De-guang², YANG Xin-yu¹

1. School of Bioengineering, Xihua University, Chengdu 610039, China

2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: Given in-depth study on the numerous chemical constituents from commonly used Chinese materia medica (CMM) whose pharmacodynamic material basis have not been completely clear yet, the tested virtual screening method has been used to reveal the pharmacodynamic material basis. It would be an unimaginable thing to experimentally evaluate the activity of every compound on all interrelated biomacromolecule targets one by one. In this study, the attempt of applying high-throughput virtual screening method to discover the therapeutically effective components, which represented corresponding active components in the given CMM, was developed. For the Chinese herb Sang (*Morus alba*) including *Mori Folium*, *Mori Fructus*, *Mori Ramulus*, and *Mori Cortex*, a molecular library consisted of their 510 known chemical components was docked with four target models related to antidiabetic and diuretic activity using Molegro software, respectively. It was shown that the numbers of components with theoretical activity on α -glucosidase and carbonic anhydrase XII were far more than those on insulin receptor and mineralocorticoid receptor, and some components were observed to display potent theoretical activity on multiple targets. Besides, the forecast of activity of some components aiming at α -glucosidase was found to be supported by literature experimental data. On the basis of these results, we deduced that the antidiabetic and diuretic activity of Sang could be mainly due to the effects on α -glucosidase and carbonic anhydrase XII, rather than those on insulin receptor and mineralocorticoid receptor. Virtual screening method should help us to build a new open mind for clarifying CMM pharmacodynamic material basis.

Key words: virtual screening; Chinese materia medica (CMM); pharmacodynamic material basis; Chinese herb Sang (*Morus alba* L.); α -glucosidase

收稿日期: 2011-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672625); 四川省教育厅科研基金项目 (10zc057); 西华大学重点科研基金项目 (Z0820503); 西华大学中药生物技术二级实验室资助项目 (川中医药函 2009-119); 天然药物研究与工程重点实验室资助项目 (XZD0821-09-1)

*通讯作者 杨文字 (1973—), 男, 中药学博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与品质评价。

Tel: (028)89003719 E-mail: youngwenyu@hotmail.com

明确中药(包括复方)的药效物质基础对于实现中药现代化的目标是非常重要的。中药的化学成分比较复杂,完全明确药效物质基础可能意味着需要最终明确所研究中药究竟含有哪些化学成分以及其中哪些成分与其功能主治有关。按照一般的研究方法,先从中药中逐一分离、鉴定化学成分,然后再进行各种药理学实验测试活性,这种方法的效率显然很低。而如果采用某种药理筛选模型,尤其是高通量筛选模型来发现中药的活性部位,进而捕获活性成分并鉴定结构,效率无疑会大大提高。但是,当评价多种药理活性时,整个筛选过程不得不重头再来,而且漏筛现象比较普遍。目前许多常用中药的化学成分研究已经相当深入,如甘草、人参等中药已确证结构的化学成分就多达数百种,但多数成分尚无或只有少量的活性数据。如果按常规方法系统地评价这些成分的多种(多靶点)活性,将是一项长期的、浩大的工程。设想如果能对化学成分的活性进行较准确的预测,根据预测结果再进行有针对性的药理实验进行验证,则必将显著提高中药化学成分活性评价的效率,大大缩短中药药效物质基础研究的进程。近年来发展起来的已趋于成熟并且具有较高预测精度的基于靶点的虚拟筛选技术使这一设想成为可能。

1 虚拟筛选技术

1.1 虚拟筛选的含义及实现方法

虚拟筛选是伴随着计算机科学和新药筛选理论的进步而发展起来的一种计算机辅助活性评价技术。虚拟筛选的基本思路是:对于大量给定结构的化合物,用计算机模拟其与给定靶点的相互作用,如果经过计算机在理论上证明这些化合物对于该靶点有活性,再通过提取或合成等方法获得这些化合物,然后用相应的药理实验对理论活性进行验证,从而快速筛选出真正有活性的成分。虚拟筛选是通过计算机软件来实现的,其理论和软件是在总结成千上万有关药物与人体相互作用的实验或临床数据的基础上形成的,因而并非凭空臆断地进行推测。常见的虚拟筛选软件有 Sybyl、Insight II、Dock、Gold、Glide、AutoDock、eHiTS 等,因计算量大,它们大都运行在大型工作站(如 SUN 公司的 SGI 工作站)的 Linux 等平台上。近年来,随着计算机科学的飞速发展以及个人电脑性能的不提高,部分软件已经可以在个人电脑上运行。另外,一些基于 Windows 平台的高精度虚拟筛选软件也不断涌现,如 ICM-Pro

和 Molegro Virtual Docker 等,使得运用个人电脑进行小规模虚拟筛选成为可能。

1.2 虚拟筛选的预测精度

虚拟筛选结果的阳性率远远高于常规筛选方法,并已有很多成功应用的例子^[1]。Doman 等^[2]通过 PTP1B 靶标对比了高通量筛选和虚拟筛选两种方法,结果显示高通量筛选获得活性化合物的阳性率为 0.021%,而虚拟筛选的阳性率则高达 34.8%。Shen 等^[3]针对 PPAR 靶标进行虚拟筛选,发现具有理论活性的化合物 142 个,其中 76 个被证明有不同程度的活性,阳性率高达 53.7%。2003 年 SARS 爆发期间,根据 SARS 冠状病毒蛋白水解酶(SARS-CoV Mpro)的同源蛋白模拟结构,针对现有药物库 MDL/CMC 进行虚拟筛选,发现了抗精神分裂药物肉桂硫胺是 SARS-CoV Mpro 的抑制剂,随后的实验证明了该药物的作用^[4]。随着现代科技的进步,虚拟筛选技术的预测精度也在不断地提高,虽然目前虚拟筛选软件尚无法接近 100%的预测准确性,但其良好的预测精度和导向性对于评价给定化合物的活性有很好的参考价值,有力地避免了研究的盲目性,并能在很大程度上节省研究时间和经费。

2 虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路

2.1 基本思路

中药成分复杂,作用靶点较多,作用方式也很复杂。全面揭示中药药效物质基础,一种理想化的结果是:鉴定出该中药所含的所有化学成分,针对该中药功效所涉及到的靶点,明确每一化学成分及其体内代谢产物对每一靶点的作用情况。尽管已经从中药中鉴定了成千上万的化合物结构,但是,大多数化合物对各种靶点的作用尚难以进一步用实验去证明。将中药所含化学成分系统地、逐一地针对各靶点进行药理实验测试是不可想象的,但如果引入虚拟筛选技术,则有可能使情况大为改观,而且随着中药化学成分结构表征研究的深入,逐渐接近上述理想化结果的可能性是存在的。

按照虚拟筛选的方法,对于那些已鉴定结构的中药化学成分,在无需制备各成分样品的情况下,针对与中药功效相关的各个靶点,用计算机软件逐一模拟体内的相互作用,在理论上评价各化学成分有无活性,进而以有理论活性的成分为研究对象,用药理实验验证其对靶点的真实作用,可以快速地揭示中药中哪些成分能够代表其药效物质基础。对于与中药功效相关的新发现的靶点,亦可按此思路

迅速评价各化学成分对该靶点的作用。

虽然多数中药化学成分可能是通过体内代谢产物而产生药效的,但是,以上思路至少能够为评价中药所含化学成分本身是否为药效成分建立快捷途径。

2.2 中药药效物质基础的内涵及虚拟筛选应用的范畴

严格意义上,中药须在中医理论指导下使用,因此中药药效物质基础可以分解为性味、归经以及各种功效相对应的物质基础;但应涉及到中医理论(藏象、经络、证候等)的物质基础。如研究酒黄连清上焦火热的物质基础势必先明确上焦本身的物质基础;研究附子回阳救逆的物质基础必须先明确亡阳虚脱这一证候的现代医学实质。

从现代科学角度看,中药能够防治疾病,从根本上是因为其含有有利于消除疾病的有机或无机化学成分。因此,中药的药效物质基础首先是化学基础,这一点正是现在大多数有关中药药效物质基础研究的出发点。要明确中药药效的化学基础,至少应当解决以下几个方面的问题:(1)中药(中药材、炮制品、提取物、制剂等形式)所含化学成分中,哪些成分是其药效的供体;(2)这些药效供体起作用的形式是原形还是代谢产物;(3)这些药效供体是分别单独起作用还是与其他成分配合而起作用,若是经过配合产生作用,是物理作用还是化学作用(即配合后是否生成了新的化学成分);(4)药效供体的最终作用靶点及作用过程;(5)药效供体的量效关系及生物利用度等。

虚拟筛选辅助的中药药效物质基础研究这一思路的应用范畴:主要针对化学成分研究已较深入的中药(主要针对已知化学成分);所研究的中药功效,其相应的中医证候应有明确的现代医学解释;现阶段主要解决的问题是上述问题(1)和(4)的部分内容。

2.3 研究步骤

利用虚拟筛选技术研究中药药效物质基础,包括以下步骤:(1)建立分子库。汇总待研究中药(单味或复方)所含的所有已确证结构的化学成分,将其结构信息转化为计算机数据以构建分子库,并进行三维构象优化。(2)建立靶点模型。根据所研究中药的功能主治所对应的现代医学的生理或病理解释,选择相应的一个或多个靶点作为研究对象,建立靶点分子的三维结构模型(可以直接利用已被实

验证实的靶点三维模型,也可运用软件通过同源建模方法构建的三维模型)。(3)获得对接评分。在虚拟筛选软件中将上述分子库和靶点分子模型进行虚拟对接,利用适当的评分函数对分子库中每一分子的各种接合方式的对接结果进行综合评分。综合评分与对接过程中的溶剂化能量、氢键能量等多个参数有关,对接运算过程能够给出各个参数的分值以衡量各参数对对接结果的影响程度;可以利用多元回归、人工神经网络等方法建立通过各参数值预测综合评分的数学模型,通过该模型得到最终用于评价理论活性的每一接合方式的评分。(4)筛选出理论活性成分。按照一定的活性评价规则,根据对接评分筛选出理论上有一定活性的分子。如可以选择对所研究靶点有明确活性的阳性药物或化合物作为参比分子,以参比分子的对接评分作为尺度衡量分子库中各种分子的理论活性。(5)理论活性的实验验证。用相应的药理实验对理论活性成分进行验证(若已有文献实验数据则可直接比较),筛选出真正有活性的成分,从而阐明分子库中哪些成分能代表所研究中药功效的药效物质基础。

3 虚拟筛选辅助中药药效物质基础研究的初步实践

按照上述研究思路,本课题组对桑类中药的药效物质基础展开了研究。桑类中药桑叶、桑椹、桑枝和桑白皮的基原均为桑 *Morus alba* L., 根据历代本草,它们有共同功效,但主要功效互不相同,这种现象值得深入探讨。桑类中药的化学成分研究已非常深入,已鉴定结构的成分达 500 余个,适宜用虚拟筛选方法进行研究,首先对它们的共同功效(表 1)进行了初步的考察。桑类中药的降血糖和利尿作用已有药理实验和临床应用的支持。

3.1 材料与方法

3.1.1 软件、硬件的准备 分子结构绘制软件采用 Chemsketch 10.0, 三维优化软件采用 Corina 在线转换程序 (<http://www.molecular-networks.com>), 对接软件采用高精度对接程序 Molegro Virtual Docker 2007 Trial (MVD 2007, Molegro ApS, Aarhus, Denmark, <http://www.molegro.com>)。戴尔 Dimension E520 台式计算机(Intel Core 2 Duo E4300 处理器, 1.80 GHz, 1.00 Gb 内存, Microsoft Windows XP Professional 操作系统)。

3.1.2 桑类中药化学成分分子库的准备 通过文献考察获得了自 1907 年以来文献报道的有关桑类中药的化学成分的结构,除去一些小分子糖、氨基酸、

无机物等成分外, 共计 510 个化合物。将这些化合物分子用 Chemsketch 10.0 软件绘制成平面结构, 用 Corina 程序生成三维结构并进行构象优化, 将已优化的结构组成小分子库备用。

3.1.3 靶点与参考配体的准备 根据对桑类中药性味功效及药理作用的总结, 首先选择相应的靶点(表 2) 进行虚拟筛选研究。靶点的三维结构来自美国 Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>)。

表 1 桑类中药共同功效的总结

Table 1 Common efficacy of Chinese herb Sang

中 药	治消渴 (糖尿病)	利 尿
桑叶	《本草纲目》: 汁煎代茗, 能止消渴	《本草汇言》: 利水气
桑椹	《新修本草》: 单食主消渴	《本草纲目》: 利水气
桑枝	《本草易读》: 止渴	《本草图经》: 利小便
桑白皮	《名医别录》: 主……热渴; 《本经序疏要》卷三“消渴”项下: 热渴	《名医别录》: 利水道

表 2 桑类中药化学成分的待对接靶点

Table 2 Targets for docking with chemical components of Chinese herb Sang

靶 点	PDB 号	参考配体	药理作用	对应功效
胰岛素受体	1IRK	L-783281	降血糖	消渴
α -葡萄糖苷酶	2G3M	阿卡波糖 (acarbose)	降血糖	消渴
碳酸酐酶 XII	1JD0	乙酰唑胺 (acetazolamide)	利尿	利尿
盐皮质激素受体	2AA2	乙酰唑胺 (aldosterone)	利尿	利尿

3.1.4 虚拟对接方法 (1) 启动 MVD2007 软件, 导入靶点的三维结构; (2) 检测靶点的活性口袋; (3) 导入已三维优化的桑类中药化学成分分子库; (4) 设置 MVD2007 软件对接模块的各种运行参数; (5) 运行对接模块进行虚拟对接运算, 保存运算结果; (6) 对运算结果进行分析, 采用软件内置的 BP 人工神经网络建立数学模型, 分析各种参数的相互关系及对对接结果的贡献, 并预测对接结果中各配体分子接合方式的分子对接评分 (MolDock Score) (为负值)。分子对接评分的绝对值越大, 则表明预测活性越强。(7) 根据分子对接评分对所有接合方式进行排序, 将评分排序靠前的分子筛出并与参考配体的评分进行对比, 从而筛选出有潜在活性的成分。

3.2 结果与分析

3.2.1 分子对接评分的分布情况 对接完成后, 软件将给出分子库中每一分子经优选后最佳的 5 个接合方式的分子对接评分, 同一分子的 5 个接合方式的分子对接评分的差异通常很小。以接合方式的数目为纵坐标, 分子对接评分值为横坐标, 可以绘出桑类中药化学成分分子库对接后所有接合方式的分子对接评分分布图 (图 1)。图中深色条码表示与参考配体分子对接评分接近的接合方式的数目, 深色条码左边的条码

为分子对接评分绝对值大于参考配体的接合方式的数目。桑类中药的 510 个成分, 分子对接评分绝对值大于参考配体分子的数目, 针对胰岛素受体、 α -葡萄糖苷酶、碳酸酐酶 XII、盐皮质激素受体靶点分别为 10、231、110、1 个。分子对接评分绝对值大于参考配体, 意味着活性可能强于参考配体。桑类中药化学成分针对 α -葡萄糖苷酶靶点有理论活性的成分较多, 而针对胰岛素受体靶点的则很少, 因此, 抑制 α -葡萄糖苷酶可能是其发挥消渴功效的主要机制, 而激动胰岛素受体则是次要因素。同理, 桑类中药发挥利尿功效的主要机制可能是抑制碳酸酐酶 XII, 而与盐皮质激素受体关系较小。

3.2.2 针对胰岛素受体的虚拟筛选结果 参考配体 L-783281 的评分为-146.83。桑类中药化学成分中, 与胰岛素受体对接时分子对接评分绝对值大于 L-783281 评分 90% 的分子共 28 个 (表 3)。

3.2.3 针对 α -葡萄糖苷酶的虚拟筛选结果 参考配体阿卡波糖 (acarbose) 的评分为-88.996 2, 另外两个临床常用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖 (Voglibose) 和米格列醇 (Miglitol) 的评分分别为-84.006 5、-73.430 8, 其绝对值均小于分子库中评分排序前 50 个成分 (表 4)。桑类中药所含的一些生物碱类成分已被证明有 α -葡萄糖苷酶抑制活性^[5],

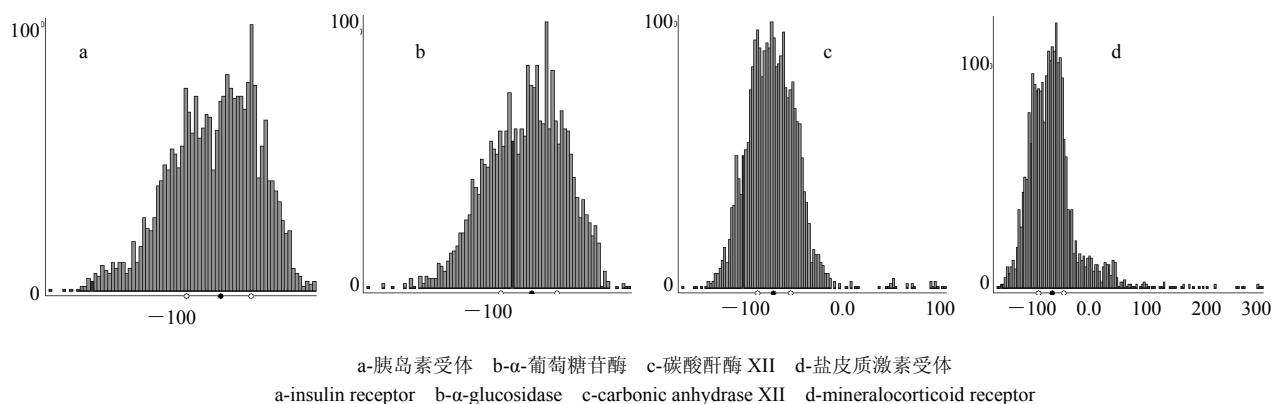


图 1 分子对接评分分布图

Fig. 1 MolDockScore distribution of docked results

表 3 分子对接评分排序前 28 个分子（胰岛素受体靶点）

Table 3 MolDockScore of first 28 molecules for insulin receptor target

排序	配体	MolDockScore	排序	配体	MolDockScore
1	albanin G	-171.684	15	kuwanol B	-142.934
2	albafuran C	-158.481	16	kuwanon I	-142.553
3	桑呋喃 M (mulberrofuran M)	-155.296	17	moracenin C	-142.249
4	桑根酮 G (sanggenone G)	-153.505	18	槲皮素-3-(6-丙二酰葡萄糖苷)	-141.918
5	kuwanon W	-153.245	19	桑根酮 T	-141.404
6	桑呋喃 B	-149.468	20	桑呋喃 S	-141.116
7	albanin F	-149.450	21	kuwanon H	-140.512
8	kuwanon P	-149.068	22	桑呋喃 I	-140.194
9	桑呋喃 L	-149.062	23	桑呋喃 A	-139.785
10	桑呋喃 D	-148.066	24	芦丁 (rutin)	-136.936
11	artotin I	-145.417	25	moracenin D	-136.602
12	桑呋喃 O	-145.289	26	albafuran A	-135.863
13	moracenin A	-144.178	27	kuwanon J	-134.372
14	kuwanon X	-143.457	28	alboctanol	-133.337

它们的评分与参考配体的对接评分较为相近（表 5），这与活性实验数据^[5-6]基本相符。另外，桑椹中的菊色素（chrysanthemin）和矢车菊素-3-芸香糖苷（cyanidin-3-rutinoside）亦能抑制 α-葡萄糖苷酶^[7-8]，评分分别为-112.907、-94.582 3。文献数据^[8]显示，矢车菊素-3-芸香糖苷和伏格列波糖对源于面包酵母的 α-葡萄糖苷酶的 IC₅₀ 分别为（19.70±0.24）、（23.40±0.30）μmol/L，可见，活性实测值能够支持预测结果。

3.2.4 针对碳酸酐酶 XII 的虚拟筛选结果 靶点模型自带的参考配体乙酰唑胺（acetazolamide）的评分为-103.975。桑类中药化学成分中 MolDockScore 评分排序前 50 个分子见表 6。

3.2.5 针对盐皮质激素受体的虚拟筛选结果 靶点模型自带的参考配体醛固酮（aldosterone）的评分为-160.697。桑类中药化学成分中，与盐皮质激素受体对接时分子对接评分绝对值大于醛固酮评分的 90% 的分子共 14 个，见表 7。

3.2.6 讨论 以上虚拟筛选结果说明：（1）桑类中药中一些已知的 α-葡萄糖苷酶抑制成分的预测结果与实际情况较为吻合，表明软件有很好的预测精度；（2）分别针对各靶点筛出的理论活性成分群在一定程度上较全面地反映了所研究功效的物质基础，值得进一步进行药理实验验证；（3）桑类中药治消渴证可能主要针对 α-葡萄糖苷酶靶点，利尿可能主要针对碳酸酐酶 XII 靶点，这需要进一步扩大

表4 分子对接评分排序前50个分子(α -葡萄糖苷酶靶点)Table 4 MolDockScore of first 50 molecule-for α -glucosidase target

排序	配体	MolDockScore	排序	配体	MolDockScore
1	albanin F	-174.748	26	桑呋喃 V	-127.211
2	桑呋喃 M	-165.579	27	4-prenylmoracin	-126.898
3	albafuran C	-158.605	28	moracenin B	-126.868
4	artoinin I	-147.671	29	moracenin D	-126.760
5	桑呋喃 O	-146.340	30	桑根酮 G	-126.277
6	桑根酮 E	-143.286	31	sophoraflavanone D	-125.804
7	碧冬茄素-3-芸香糖苷	-142.418	32	kuwanon N	-125.673
8	albanin G	-141.665	33	albafuran B	-125.275
9	kuwanon X	-139.107	34	volaxanthin	-125.079
10	moracenin A	-138.852	35	桑呋喃 A	-124.963
11	kuwanon W	-137.367	36	四氢叶酸 (folinic acid)	-124.449
12	桑根酮 D	-135.743	37	kuwanon Y	-124.280
13	桑根酮 T	-135.283	38	albanin D	-124.147
14	chalcomoracin	-134.261	39	桑呋喃 S	-123.967
15	桑呋喃 B	-132.288	40	桑根醇 H (sanggenol H)	-123.215
16	albafuran A	-132.233	41	kinuyutaka	-122.829
17	albanin E	-131.530	42	kenusanone C	-122.769
18	mulberrofuran I	-130.602	43	alboctanol	-121.950
19	芦丁	-130.348	44	桑呋喃 L	-121.653
20	nonaisoprenol	-129.905	45	dimoracin	-121.003
21	桑根酮 P	-129.293	46	kuwanon P	-120.985
22	桑呋喃 N	-128.719	47	kuwanon G	-120.621
23	kuwanon Z	-128.127	48	ω -hydroxymoracin	-120.615
24	桑呋喃 H	-127.879	49	咖啡酰矢车菊素-3-槐糖苷-5-葡萄糖	-120.392
25	桑呋喃 R	-127.223	50	kuwanon M	-120.193

表5 桑类中药的生物碱类 α -葡萄糖苷酶抑制剂的预测评分Table 5 Forecast score of some known alkaloids and α -glucosidase inhibitors in Chinese herb Sang

排序	配体	MolDockScore
1	1, 4-dideoxy-1,4-imino-(2-O- β -D-glucopyranosyl)-D-arabinitol	-86.328
2	4-O- α -D-galactopyranosyl-calystegine B ₂	-77.012
3	2-O- α -D-吡喃半乳糖基-1-脱氧野尻霉素	-76.938
4	1-脱氧野尻霉素	-76.324
5	3-O- α -D-吡喃葡萄糖基-1-脱氧野尻霉素	-69.624
6	calystegine B ₁	-68.263
7	calystegine B ₂	-66.503
8	fagomine	-65.889

靶点筛选范围进行确证；(4) 一些成分可能具有多靶点活性，如 albanin G 针对胰岛素受体、 α -葡萄糖苷酶和碳酸酐酶 XII 3 个靶点的理论活性均强于相应的参考配体。

4 结语

4.1 所有对接软件的基本原理都是利用各种参数

对配体分子与靶点分子的相互作用进行模拟，从而给出相互作用的评分，根据评分预测配体的活性。这些参数包括电性参数、立体参数、疏水参数等。软件所采用的参数是建立在大量实验数据基础之上的。参数的运用及各种算法将决定对接软件的精度。MVD 软件是近年发展起来的一种高精度对接软件，

表 6 对接评分排序前 50 个分子 (碳酸酐酶 XII)

Table 6 MolDockScore of first 50 molecule for anhydrase XII target

排序	配 体	MolDockScore	排序	配 体	MolDockScore
1	albanin F	-166.766	26	moracin I	-123.690
2	桑呋喃 D	-152.509	27	albafuran C	-123.435
3	moracenin D	-151.645	28	albanin G	-122.811
4	桑呋喃 B	-140.706	29	kuwanon X	-122.638
5	异戊基腺苷 (isopentenyl adenosine)	-136.343	30	moracin H	-122.025
6	kuwanon P	-135.938	31	kuwanon C	-121.888
7	桑根酮 K	-134.837	32	glutathione	-121.682
8	桑呋喃 L	-133.336	33	kuwanon S	-120.877
9	桑呋喃 V	-133.131	34	moracenin B	-119.933
10	桑根醇 D	-132.777	35	chalcomoracin	-119.696
11	kuwanon J	-132.743	36	桑呋喃 I	-118.893
12	kuwanon M	-131.634	37	桑根酮 E	-118.710
13	4-prenylmoracin	-131.261	38	矢车菊素-3-O-β-吡喃葡萄糖苷	-118.027
14	kuwanon W	-130.850	39	moracin A	-117.739
15	桑呋喃 M	-129.915	40	maclurin	-117.672
16	tetrahydrokuwanon C tetramethyl ether	-129.847	41	kuwanol D	-117.072
17	叶酸 (folic acid)	-129.109	42	桑根酮 D	-116.769
18	玉米素核苷 (zeatin riboside)	-128.488	43	kuwanon H	-116.343
19	菊色素 (chrysanthemin)	-127.938	44	槲皮素-3-O-(6"-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	-116.312
20	苦参啶 (kuraridin)	-127.222	45	heterophyllin	-116.013
21	artonin I	-125.944	46	moracenin C	-115.909
22	矢车菊素-3-芸香糖苷	-124.951	47	moracin B	-115.791
23	桑呋喃 N	-124.424	48	brousochalcone A	-115.459
24	moracenin A	-124.135	49	桑根醇 C	-115.458
25	licorisoflavan A	-123.826	50	compound B	-115.432

表 7 对接评分排序前 14 个分子 (盐皮质激素受体)

Table 7 MolDockScore of first 14 molecule for mineralocorticoid receptor target

排序	配 体	MolDockScore	排序	配 体	MolDockScore
1	桑呋喃 D	-165.747	8	albafuran A	-149.169
2	桑根醇 A	-156.931	9	桑呋喃 A	-148.799
3	kinuyutaka	-156.198	10	桑根酮 K	-147.349
4	四氢叶酸	-153.166	11	sophoraflavanone D	-147.176
5	kuwanon U	-153.020	12	albafuran B	-146.308
6	6-geranylnorartocarpetin	-149.469	13	玉米素核苷	-146.175
7	桑呋喃 B	-149.251	14	albanin E	-145.236

在对接精度、效率方面优于经典的对接程序 Glide、Surflex、Gold、FlexX 等^[9]。

4.2 与常规筛选方法不同,虚拟筛选无需预先准备化合物样品,只需知道化合物的确切结构,因此,

对于辅助评价中药中已确认结构的成分对各种靶点的活性是非常有用的^[10-12]。虚拟筛选能够在较短时间内对数以万计的化合物进行多靶点筛选,因此也具有高通量的性质。

4.3 基于虚拟筛选的中药药效物质基础研究是在中医理论指导下的研究,旨在揭示代表中药功效的化学成分群,与单纯利用虚拟筛选技术从中药中寻找活性成分并不完全相同。

4.4 如果将虚拟筛选方法与近年来开展的“本草物质组计划”^[13]结合起来,对于全面揭示中药的物质基础是非常有利的。该计划的部分内容是发展快速、高通量、尽可能多地表征中药所含化学成分的方法。弄清中药究竟含有哪些成分只是全面揭示中药药效成分的一个前提,在此基础上用虚拟筛选方法进行多靶点的活性评估,则可能是快速接近阐明中药药效物质基础终极目标的捷径。

4.5 在虚拟筛选的基础上,进行有针对性的药理实验验证,必将显著提高发现中药药效物质基础的效率。有关上述虚拟筛选结果的验证工作正在进行中。

致谢:丹麦 Molegro ApS 公司允许使用其 MVD 软件试用版;西华大学先进计算中心提供了部分运算服务。

参考文献

- [1] 李洪林,沈建华,罗小民,等.虚拟筛选与新药发现[J].生命科学,2005,17(2):125-131.
- [2] Doman T N, McGovern S L, Witherbee B J, *et al.* Molecular docking and high-throughput screening for novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase-1B [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(11): 2213-2221.
- [3] Shen J H, Xu X Y, Cheng F, *et al.* Virtual screening on natural products for discovering active compounds and target clues [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(21): 2327-2342.
- [4] Chen L, Gui C, Luo X, *et al.* The old drug cinanserin is an inhibitor of the 3CL proteinase of SARS coronavirus and strongly reduces virus replication *in vitro* [J]. *J Virol*, 2005, 79(11): 7095-7103.
- [5] Asano N, Oseki K, Tomioka E, *et al.* N-containing sugars from *Morus alba* and their glycosidase inhibitory activities [J]. *Carbohydr Res*, 1994, 259(2): 243-255.
- [6] Borges de Melo E, da Silveira Gomes A, Carvalho I. α - and β -glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(44): 10277-10302.
- [7] Wightman J D, Wroldstad R E. Anthocyanin analysis as a measure of glycosidase activity in enzymes for juice processing [J]. *J Food Sci*, 1995, 60(4): 862-867.
- [8] Adisakwattana S, Ngamrojanavanich N, Kalampakom K, *et al.* Inhibitory activity of cyanidin-3-rutinoside on α -glucosidase [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2004, 19(4): 313-316.
- [9] Thomsen R, Christensen M H. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(11): 3315-3321.
- [10] 商倩,刘巍,徐为人,等.黄芩中黄酮类成分活性作用的虚拟评价[J].中草药,2010,41(7): 1139-1142.
- [11] 裴媛,谭初兵,徐为人,等.当归苯酞类和萜类成分作用的虚拟评价[J].中草药,2010,41(6): 938-941.
- [12] 刘巍,邢洁,徐为人,等.查尔酮类衍生物活性作用的虚拟评价[J].药物评价研究,2009,32(2): 110-116.
- [13] Stone R. Lifting the veil on traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2008, 319(5864): 709-710.