

## 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法

韩彦琪<sup>1</sup>, 许 浚<sup>1</sup>, 龚苏晓<sup>1</sup>, 张洪兵<sup>1</sup>, 张铁军<sup>1,2\*</sup>, 刘昌孝<sup>1,2\*</sup>

1. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 新药评价中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 中药药性理论是中药理论的核心内容之一, 其中五味理论又是中药药性理论的核心内容。中药五味药性的客观表征是中药药性理论研究的钥匙, 是阐释传统中药药性理论科学内涵的重要路径。基于五味药性的基本定义以及药物分子-味觉、嗅觉受体的相互作用关系, 提出基于分子对接技术的中药五味药性表征的技术方法和研究路径, 并结合本课题组实验研究, 从味觉、嗅觉感知的生物学机制、分子对接技术原理、同源模建过程以及受体选择与五味药性表达等方面进行系统论述, 从中药“五味”的滋味、气味属性角度, 为中药药性理论研究提供可参照的研究方法。

**关键词:** 五味药性; 中药药性; 分子对接; 味觉受体; 嗅觉受体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)01-0014-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.002

## Approaches and methods of property-flavour material basis of Chinese materia medica based on molecular docking technology of taste and olfactory receptors

HAN Yan-qi<sup>1</sup>, XU Jun<sup>1</sup>, GONG Su-xiao<sup>1</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>1</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>1,2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>1,2</sup>

1. Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** The theory on the property of Chinese materia medica (CMM) is one of the core contents of CMM theory, among which five flavors theory is the core content of CMM theory. The objective characterization of the five flavors of CMM is the key to the theoretical study of CMM, which is an important way to explain the scientific connotation of CMM. Based on the basic definition of five tastes medicinal properties and the interaction of drug molecules-taste, olfactory receptors, authors put forward the research methods using molecular docking technology and the research approach. In this study, the expression of five tastes drug property was systematically discussed from the aspects of biological mechanisms of taste, olfactory perception, molecular docking, homology modeling, and receptor selection, which provides a reference method for the study of drug property theory from the perspective of taste and smell attribute of five tastes.

**Key words:** five tastes and drug property; property of Chinese materia medica; molecular docking; taste receptors; olfactory receptors

中药药性理论是中药理论的核心内容之一, 主要内容包括四气、五味、升降浮沉、配伍、有毒无毒等, 其中五味理论又是中药药性理论的重点, 是指导中医临床组方用药的重要依据。五味即酸、苦、甘、辛、咸, 《素问·脏气法时论》最早概括了滋味与功能的关系, 即“辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸

软”。中药五味药性的客观表征是中药药性理论研究的钥匙, 是阐释传统中药药性理论的科学内涵的重要路径。“五味”最初的定义是源于人们对中药滋味、气味的实际感受, 故有“非口不能味也”。但是这种评判方式主观性太强, 不足以作为实验科学的手段和量化指标<sup>[1]</sup>。并且, 传统药性理论中的“五味”

收稿日期: 2017-09-20

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81430096)

作者简介: 韩彦琪, 女, 助理研究员。Tel: (022)23003935 E-mail: hanyanqi619@163.com

\*通信作者 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

与狭义的食物的“味”有所不同，现代科学所述的味是由味觉器官及受体感知和传递的，而中药五味的味，除酸、咸、苦、甘由味觉器官及受体感知和传递外，辛味是由嗅觉器官及受体感知和传递的。本文基于五味药性的基本定义以及味觉、嗅觉感知的生物学机制，提出基于分子对接技术的中药五味药性表征的技术方法和研究路径，以期为中药药性理论研究提供可参照的研究方法。

## 1 味觉、嗅觉感知的生物学机制及五味药性判定的理论依据

研究发现，气味和味道是由 G 蛋白耦合受体 (G-protein-coupled receptors, GPCR) 传递的。首先，对于气味传递来说，当气味分子激活位于鼻腔中与嗅觉受体细胞相连结的细胞膜上的气味受体，嗅觉受体首先激活它所联结的 G 蛋白，G 蛋白再刺激细胞内产生第 2 信使环单磷酸腺苷 (cAMP)，之后激活离子通道，使其打开或者关闭，最终将有关气味的信息传递到大脑。而味的感知是溶解于唾液中的味觉剂作用于味觉细胞微绒毛上的味觉受体后，经过细胞内信号转导使细胞膜去极化、神经递质释放，再由突触后传入神经纤维把兴奋信号传递给皮层下中枢，经过皮层下中枢的信号整合而实现的。GPCR 是最大的蛋白质受体超家族之一。人类基因组中约有 1 200 个基因属于 GPCR，它们将各种细胞外信号，如光、生物胺、肽类、糖蛋白、脂类、核苷酸、离子、蛋白酶、生长因子、化学趋化剂、神经递质、激素、气味及味觉配基等，跨膜传递到细胞内的效应分子，引起细胞内的一系列变化，调节各种生理过程。因此，研究中药五味产生的物质基础，必须研究中药化学成分与 GPCR 的关系，从而发现产生五味的物质基础。

到目前为止，绝大部分人类的 GPCR 仍未被分离和合成出来，因此采用同源模建的方法构建 GPCR 的三维结构成为目前的解决之道。从蛋白序列数据库中找到要研究的嗅、味觉受体的蛋白序列，与现有结构的同源蛋白如牛视紫红质的蛋白序列进行序列比对，进而进行三维模建。同时，通过数据库搜索、文献调研等方法对海量的中药化学信息进行搜集、整理和分类，并经去伪存真、去粗取精、拾遗补缺后，应用数据挖掘、信息学和计算机辅助药物设计 (computer aided drug design, CADD) 等方法，阐明五味与化学成分 (化学成分类别，如生物碱、黄酮等)、分子基本结构 (结构单元、母核等)、

功能团 (官能团、药效团等) 之间的关系，为中药味道学说及其物质组成研究提供科学依据<sup>[2]</sup>。

目前关于五味与化学成分的关系已有为数不少的研究报道，徐阳等<sup>[3]</sup>利用分子模拟的方法，首先用同源模建方法模拟构建了嗅觉受体 ORID2、OR7D4 和 OR51E1 的三维结构模型，然后运用分子动力学模块 Desmond 将与激动剂以及抑制剂分别对接的嗅觉受体复合物置于磷脂双膜中进行模拟，最后将辛味中药的小分子分别对接到嗅觉受体中，并与苦味中药的对接结果相对照。实验结果表明，辛味中药与机体作用的第一个环节很可能开始于嗅觉受体，通过对嗅觉受体的激活，引起一系列的下游反应，从而产生“辛味”药效。刘欣等<sup>[4]</sup>将分子对接技术引入到中药药性研究中，通过分子对接-生物学研究模式，将辛热药附子、仙茅、肉桂药效成分与钙通道相关蛋白进行分子对接，通过比较、分析初步筛选出拟合适配度均较高的蛋白作为潜在靶蛋白，并与苦寒药黄柏药效成分分子对接结果进行比较，确定相关潜在靶蛋白，最后借助生物学实验进行验证。结果表明，毒覃碱型乙酰胆碱受体和钙调蛋白可能为辛热药药性表达的潜在靶蛋白。王星等<sup>[5]</sup>利用基于药效团的虚拟筛选技术，结合文献挖掘探讨了 TRPV1 离子通道的调节与辛味药性之间的关系。研究结果发现 TRPV1 激动剂药效团模型对辛味中药有一定的富集能力，且能够有效辨识辛味中药的药效成分。TRPV1 离子通道涉及的生物学效应与辛味药性相关功效具有很大相似性，因此认为 TRPV1 离子通道是辛味药性发挥功效的潜在靶点，辛味药性是由其化学成分本身决定的，其药性在物质基础的不同层次上符合继承性和加和性特征。

## 2 分子对接技术原理及其可行性

分子对接技术最初思想起源于 Fisher 提出的“锁-钥匙模型”<sup>[6]</sup>，当受体三维结构已知时，可以根据形状互补、性质互补的原则将配体放置在活性部位，使之形成有利于相互作用的配体-受体复合物，即对接。分子对接是将配体分子放到受体活性位点，按照几何互补、能量互补以及化学环境互补的原则，评价配体与受体相互作用的强弱，并找到分子之间最佳的结合模式。

目前，随着技术的成熟和设备的改进，分子对接技术被广泛应用于化学、食品、农业、生命科学、医药等领域。其中在药物研究领域方面：分子对接

技术除了研究药物与受体构效、结构和活性外，主要用于以下几个方面的研究：①新药研发、药物筛选，如开发出了 HIV 抑制剂和从中药中成功筛选出调血脂的化学成分等；②靶点寻找与确定，如用于药物活性潜在靶点的确定，中药抗肿瘤靶点的研究以及中药复方和注射剂的靶点及活性分子的筛选等；③药物作用机制的阐释，如用于阐释药物分子与离子通道之间的关系，信号通路上相关蛋白的信号作用机制以及中药复方复杂作用机制的探讨等方面。由此可见，分子对接技术在对于药物作用机制及靶点探寻方面具有优势，其可能是中药药性研究的有效手段<sup>[4]</sup>。

### 3 同源模建过程

人们通过类似蛋白质空间结构的比较发现，蛋白质的三级结构比其一级序列更加保守。氨基酸残基序列有 50% 同源性的蛋白质，约有 90% 的原子偏差不超过  $3 \times 10^{-6}$ ，均方根偏差约为  $3 \times 10^{-6}$ 。氨基酸的残基替换通常发生在蛋白质表面的回折区域、蛋白质主链结构，特别是疏水核心的结构，受序列变异的影响很小。因此，用同源蛋白来预测目标蛋白的空间结构是比较可靠的。

蛋白质同源模建通常包括以下步骤：(1) 从蛋白质数据库中 (protein database bank, PDB)<sup>[7]</sup> 搜索同源蛋白；(2) 由同源参考蛋白的结构信息确定它们的结构保守区 (structural conservative regions, SCR)；(3) 利用序列对比，从同源结构的 SCR 确定目标序列的 SCR；(4) 在目标序列 SCR 上构建主链；(5) 用同源结构或构象搜索方法构建目标蛋白的结构可变区 (Loop)；(6) 利用以上求得的目标蛋白的  $\text{Ca}$  原子坐标寻求目标主链的其他所有重原子和轻原子的坐标，并完成侧链安装；(7) 结构优化和评估。当目标蛋白与同源参考蛋白序列同源性大于 30% 时，可以在原子分辨精度上预测目标蛋白的空间结构。同源模建方法应用范围广<sup>[2]</sup>。

### 4 人类味觉受体选择与五味药性表达

近年来，与人类味觉相关的受体发现、基因鉴定以及味觉细胞受体所参与的信号转导机制等方面的研究得到了快速发展。例如，目前发现的与味觉相关的受体有味觉受体第 2 家族 (taste type 2 receptors, TAS2Rs)<sup>[8]</sup>，能感知甜味的 T1R2 和 T1R3 受体<sup>[9]</sup>，以及感知酸味的 polycystic kidney disease 2-like 1 (PKD2L1) 受体<sup>[10]</sup>，咸味相关的 epithelial sodium channel (ENaC) 受体以及辛味相关的

transient receptor potential vanilloid receptor (TRPs) 离子通道家族<sup>[11-12]</sup>。

#### 4.1 辛味在味觉、嗅觉受体的表达<sup>[13]</sup>

辛味既有味觉 (辣味) 的属性，又有嗅觉 (挥发、辛散) 的属性，故辛味中药应从味觉及嗅觉受体 2 个角度进行研究。

**4.1.1 辛味在味觉受体的表达** 味觉的发生是一种味觉物质作用于味觉感受器，产生相应的味觉信号，然后味觉信号经过细胞内信号传导、神经传递等过程，最终传送至大脑，味觉产生源于味觉物质、相关受体和离子通道 3 要素。近些年，学者对味觉受体的发现和有关味觉受体所涉及的信号传递等研究取得突破性进展，让人们对味觉产生的认识更深入。目前已经发现的味觉相关受体包括苦味、甜味、酸味、咸味受体，它们分别是 TAS2Rs 家族、T1R2 和 T1R3、PKD2L1、ENaC，以及与辛味相关的 TRPs 离子通道家族。研究发现大多辛味中药的化学成分能够调节 TRPs 离子通道，即辛味中药能够调节 TRPs 离子通道表达。TRPV1 受体属 TRPs 家族，关于 TRPV1 目前已有很多报道，例如辣椒素、肉桂醛等成分可以激活 TRPV1 离子通道。王星等<sup>[5]</sup>根据药效团虚拟筛选手段，研究 TRPV1 受体与中药辛味药性二者的关系，提出辛味药性通过口尝发挥药效的靶点是 TRPV1 离子通道。因此，可以认为辛味中药药性表达可能与 TRPs 家族离子通道有一定关系。

**4.1.2 辛味在嗅觉受体的表达** 嗅觉的发生是某种气味分子作用于嗅觉受体，产生相应的电信号，然后电信号通过神经系统传送到大脑。关于嗅觉系统的研究，诺贝尔奖获得者 Buck 和 Axel 克隆并剖析了嗅觉受体基因，而且探索到了超大规模嗅觉受体基因家族，首先在嗅觉研究领域取得伟大进展。嗅觉受体也就是气味受体，是 GPCR 的一种，具有传导嗅觉信号的作用，辛味中药多有浓烈的气味，当具有辛味的气味分子与嗅觉受体分子结合后，即可产生相应动作电位，嗅神经元把动作电位传递至大脑嗅球中被称为“嗅小球”的微小结构，修饰、编码后，经过嗅球的输出，神经元把嗅觉信号传递到大脑皮层，在大脑皮层能够对不同的气味进行识别。因此，人体是通过辛味中药的气味分子作用于嗅觉受体来辨别辛味中药的。

#### 4.2 苦味的味觉受体<sup>[14]</sup>

苦味的产生是由于味觉物质作用于味觉感受器

(味蕾)上, 苦味受体基因在味觉受体细胞(taste receptor cell, TRC)中表达后, 再由TRC将产生的味觉信号经细胞内信号传导、神经传递等过程, 最终传达至大脑味觉皮层。苦味的产生包括3个基本要素, 即味觉物质、相关受体和离子通道。Matsunami等<sup>[15]</sup>根据对苦味敏感的基因座位在遗传草图上的位置, 并搜索DNA序列数据库, 发现了苦味受体基因T2R。T2R基因除共表达外, 还可以在表达味导素的细胞中选择性表达, 但均在受体细胞表面表达, 受体细胞不仅存在于口腔的味蕾中, 在脑、消化道和呼吸道等多个部位也发现表达的T2R受体。

目前已发现苦味的味觉相关受体为TAS2Rs家族, 是一类7次跨膜的GPCR, 且研究发现苦味受体能与多数苦味中药的化学成分结合, 如苦艾中的木防己苦毒素等8种苦味物质均能与hT2R14受体相结合; 马兜铃酸能激活hT2R43和hT2R442种受体; hT2R43受体亦能被芦荟素所激活, 初步表明中药苦味物质激活依赖于T2R受体基因, 可认为苦味中药的味觉表达与T2R受体有一定联系。总之, 苦味受体的研究不仅为中药新药开发提供了更多渠道, 更为治疗神经、消化道和呼吸道系统疾病提供一个新方法。

#### 4.3 酸味的味觉受体<sup>[16]</sup>

识别的第1步是介导味觉受体细胞。瞬时受体电位多囊蛋白(TRPP)通道家族成员PKD1L3和PKD2L1为酸味受体, 为非选择性阳离子通道。酸味传导涉及的离子通道有酸敏感离子通道、超极化激活的离子通道和2个孔域钾通道。质子激活的PKD1L3-PKD2L1离子通道能够在除去酸性刺激之后被激活, 即产生应答反应, 并将其定义为关闭响应(延迟响应)。电生理分析表明, PKD1L3-PKD2L1通道活性取决于pH值, 而且是当周围环境的pH值低于3.0时通道的活性才能表现出来, PKD1L3-PKD2L1的关闭响应特性可以作为酸味感觉出现的解释。酸味信号转导过程中可能涉及到3种机制, 包括通过阿米洛利敏感性Na<sup>+</sup>通道的质子渗透, 细胞内外因素固定式封闭电导以及质子门控通道来转导酸味。

#### 4.4 甘味的味觉受体<sup>[17]</sup>

甘味是甘味物质与甘味味觉受体相互作用, 导致神经递质的释放和下游味觉信号的传导, 通过味觉传入神经, 将外周味觉信息传达至中枢神经系统, 经大脑味觉皮层分析后产生。可以说, 甘味物质与甘味味觉受体的结合是前提, 即甘味受体是甘味产

生最基本的要素。目前已发现的哺乳动物味觉受体基因家族有2个: 味觉受体第1家族(T1Rs)和第2家族(T2Rs)。其中T1Rs家族的T1R2/T1R3以异源二聚体的形式作为甘味受体, 属于C类GPCR超家族, 能与很多甘味物质结合, 如甘草苷、D-氨基酸、甘氨酸、天然糖类(葡萄糖、蔗糖、阿斯巴甜等)、人工合成甜味剂(缩二氨酸、安赛蜜、糖精等)、甜蛋白(奇异果甜蛋白、应乐果甜蛋白等)。同时糖类、苷类、氨基酸和蛋白质等是甘味中药甘味的主要来源, 可以认为甘味中药的味觉表达与T1R2和T1R3受体有一定联系。研究发现, 甘味受体不仅存在于口腔味蕾中, 在肠道系统中也有特异性表达, 且在肠道表达的受体可调节糖代谢的动态平衡, 影响营养物质的吸收代谢, 为糖尿病、肥胖、肠道代谢紊乱等糖代谢失衡疾病的发生、调控与治疗提供新的依据。

#### 4.5 咸味的味觉受体<sup>[18]</sup>

咸味是哺乳动物口腔内味觉器官的化学感受系统对矿物质和无机盐的感知。研究表明咸味信号传导机制分为2类, 特异性响应(阿米洛利抑制类)和非特异性响应(阿米洛利非抑制类), 因阿米洛利既可以抑制味觉细胞对NaCl的响应, 也可在其高浓度状态下无法完全抑制对NaCl的响应。如上皮型钠离子通道(epithelial Na<sup>+</sup> channel, ENaC)通过Na<sup>+</sup>内流激活味觉细胞, 阿米洛利抑制味觉细胞上的ENaC后识别钠盐, 属特异性响应传导机制。

目前已发现咸味受体有ENaC和辣椒素受体的非选择性阳离子通道(transient receptor potential vanilloid1, TRPV1)2类, 其中ENaC是阿米洛利敏感咸味的受体, 且只对低浓度NaCl响应, 被阿米洛利抑制, 包括α、β和γ3个亚基, 分别在舌的轮廓乳头(舌后)、叶状乳头(舌两侧边缘)和菌状乳头(舌前)的受体细胞(TRC)中表达, 其中ENaCα产生阿米洛利敏感的Na<sup>+</sup>电流, 而ENaCβ联合ENaCγ共同作用后可使Na<sup>+</sup>电流增强100倍左右。而TRPV1是阿米洛利非敏感性咸味受体, 对Na<sup>+</sup>无选择性, 对K<sup>+</sup>、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>有响应, 主要在背根神经节和三叉神经节的小型神经元中表达。可以说, 咸味主要通过离子通道即一种能使钠离子在细胞内外穿梭的蛋白进行感受。

### 5 基于分子对接的五味药性研究实践

中药性味具有多元性特征, 五味概念中既包含了药物的真实滋味, 又与功效作用高度相关。本课

题组采用系统化学分离方法对中药进行拆分，得到不同的物质组群，然后运用新型的仿生手段对“味”的物质基础进行初步界定。在此基础上，发挥分子对接技术在分子水平探究单个化合物与受体相互作用的优势特点，利用同源模建的方法构建味觉、嗅觉受体三维结构，进行分子对接，对化合物进行“味”的表征。进而，选取相关功能受体进行体外实验，从功效作用的角度探究药物“味”的物质基础。

### 5.1 基于仿生模型的性味物质基础界定

中药“五味”最初的定义源于人们对中药滋味、气味的实际感受，本课题组利用电子鼻和电子舌技术对辛味中药、物质组群、单体的嗅觉、味觉（即气、味）进行初步界定，建立了辛味中药的药味物质基础的分析方法。实验选用辛味延胡索药材、物质组群及其单体成分作为待测样品，对样品的嗅觉及味觉采用电子舌、电子鼻进行检测及气-味信息融合分析。综合推断，生物碱类成分是延胡索的辛、

苦味物质基础，其中叔胺碱类成分可能既为苦味物质基础，又是辛味物质基础，而季铵碱类成分可能仅为苦味物质基础。

### 5.2 基于分子对接技术的性味物质基础虚拟筛选

基于嗅觉、味觉受体的分子模拟实验可直接触及分子微观世界的形象表达，借助计算机对微观分子进行操作，对揭示中药性味物质基础和微观分子作用机制提供了可行的研究手段。以上述电子舌、电子鼻实验结果为参考，进一步采用分子对接技术，利用同源模建的方法构建苦味受体（TAS2R10）和嗅觉受体（OR7D4）的三维结构，对延胡索药材中原小檗碱型、原阿片碱型和阿朴菲型的代表性化合物进行分子对接，从味觉、嗅觉受体层面阐释了辛、苦味的物质基础。结果表明，原小檗碱型化合物与苦味受体的结合力强于原阿片碱型和阿朴菲型，因此初步推断原小檗碱型生物碱类化合物可能为延胡索药材的苦味物质基础。化合物与受体对接示意图见图1。

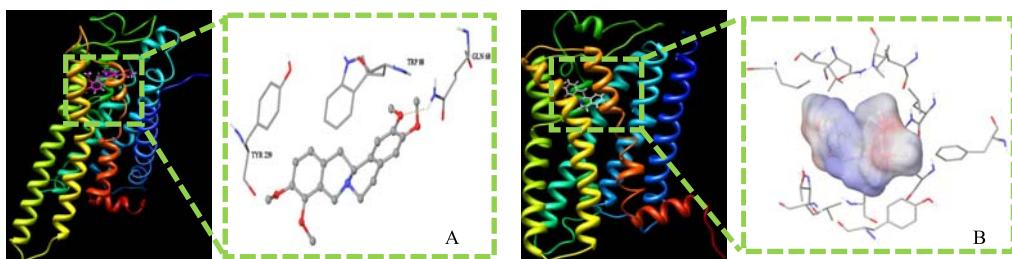


图1 延胡索乙素与 hTAS2R10 (A) 和 OR7D4 (B) 结合模式图  
Fig. 1 Combination of tetrahydropalmatine with hTAS2R10 (A) and OR7D4 (B)

### 5.3 基于 GPCR “功效五味”的物质基础筛选和确定

中药“味”的内涵既包含了药物的滋味，也包含了药物的功效作用，如酸“能收、能涩”，甘“能补、能缓、能和”，苦“能泄、能燥、能坚”，辛“能散、能行”，咸“能下、能软”。故本课题组以6个与辛、苦味功效表达密切相关的GPCR受体为研究对象，即5-羟色胺受体（5-HT<sub>1A</sub>）、阿片受体（OPRM1）、 $\beta_2$ 肾上腺素受体（ADRB2）、多巴胺受体（D<sub>2</sub>）、乙酰胆碱受体（M<sub>2</sub>）和血栓素-前列腺素受体（TP），通过运用胞内钙离子荧光技术检测延胡索、白芷药材及其代表性单体对受体的激动和拮抗作用，从而在功效表达层面对延胡索、白芷的性味拆分进行表征和验证（图2）。研究表明，以延胡索乙素为代表的原小檗碱类化合物以及以原阿片碱为代表的原阿片碱类化合物可能为延胡索药材辛、苦味的物质基础；香豆素类欧前胡素可拮抗血栓素

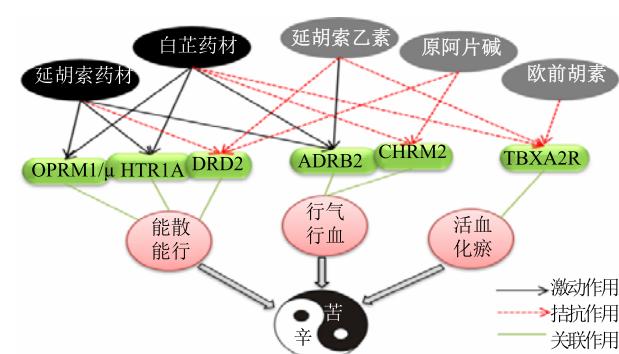


图2 药材及代表性单体对 GPCR 的作用结果分析图  
Fig. 2 Analysis on effects of herbs and representative compounds on GPCR

受体，体现了辛味活血化瘀的功效，其可能为辛味的物质基础。

### 6 结语

中药五味药性的辨识、界定表征是中药药性理

论研究的必要条件和基础工作，是打开传统中医药理论体系的钥匙。只有科学地界定五味药性的物质基础，才能深入开展药性理论的系统研究。本课题组承担国家自然科学基金重点项目-活血化瘀中药五味药性的化学生物学基础研究，在对传统中药五味药性理论的辨识及其化学生物学实质进行系统分析的基础上<sup>[13-20]</sup>，又基于五味药性的定义和科学内涵，从滋味气味、生物效应、体内过程及动力学规律等不同侧面，提出中药五味药性的表征研究方法，为开展中药药性理论研究提供可参照的研究路径和技术方法。

五味药性具有多方面的科学内涵，其中，滋味、气味既是五味的“原语义”，又是五味界定的最主要的依据之一。电子舌、电子鼻等仿生技术是判定滋味、气味的客观方法，可作为五味药性判定研究的可行手段<sup>[21]</sup>。而基于药物分子-味觉、嗅觉受体的相互作用关系的分子对接技术可直接触及分子微观世界的形象表达，借助计算机对微观分子进行操作，对揭示中药性味物质基础和微观分子作用机制提供可行的研究方法。本文从味觉、嗅觉感知的生物学机制、分子对接技术原理、同源模建过程以及受体选择与五味药性表达等方面进行系统论述，从中药“五味”的滋味、气味属性角度，为中药药性理论研究提供了可参照的研究方法。

#### 参考文献

- [1] 曹煌. 基于仿生技术的药味拆分界定表征的初步研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [2] 龙伟. “计算中药学”在中药药性及复方研究中的应用 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2011.
- [3] 徐阳, 龙伟, 刘培勋, 等. 辛昧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): 2275-2282.
- [4] 刘欣, 胡燕, 崔一然, 等. 基于分子对接技术的辛热药药性表达研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1281-1286.
- [5] 王星, 张燕玲, 王耘, 等. TRPV1离子通道与中药辛味药性的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2422-2427.
- [6] Kubinyi H. Burger's medicinal chemistry and drug discovery (Vol 1) [A] // Wolff M E. *Principles and Practice* [M]. New York: John Wiley & Sons, 1995.
- [7] Burley S K, Berman H M, Christie C, et al. RCSB protein data bank: Sustaining a living digital data resource that enables breakthroughs in scientific research and biomedical education [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(1): 316-330.
- [8] Wiener A, Shudler M, Levit A, et al. BitterDB: A database of bitter compounds [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 40(22): 413-419.
- [9] Assadi-Porter F M, Maillet E L. Key amino acid residues involved in multi-point binding interactions between brazzein, a sweet protein, and the T1R2-T1R3 human sweet receptor [J]. *J Mol Biol*, 2010, 398(4): 584-599.
- [10] Kataoka S J, Yang R B, Ishimaru Y. The candidate sour taste receptor, PKD2L1, is expressed by type III taste cells in the mouse [J]. *Chem Senses*, 2008, 33(3): 243-254.
- [11] Shehata M F. Regulation of the epithelial sodium channel [ENaC] in kidneys of salt-sensitive Dahl rats: insights on alternative splicing [J]. *Int Arch Med*, 2009, 2(1): 28.
- [12] Salazar H, Llorente I, Jara-Oseguera A, et al. A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation by pungent compounds from onion and garlic [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(3): 255-261.
- [13] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [14] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [15] Matsunami H, Montmayeur J P, Buck L B. A family of candidate taste receptors in human and mouse [J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 601-604.
- [16] 曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [17] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [18] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药咸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2797-2802.
- [19] 张铁军, 刘昌孝. 中药五味药性理论辨识及其化学生物学实质表征路径 [J]. 中草药, 2015, 46(1): 1-6.
- [20] 刘昌孝, 张铁军, 何新, 等. 活血化瘀中药五味药性功效的化学及生物学基础研究的思考 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 615-624.
- [21] 曹煌, 张铁军, 张静雅, 等. 基于电子鼻和电子舌技术的辛味中药气-味的表征研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1962-1967.