

基于 PubChem 数据库的天然产物快速寻靶方法

刘海波¹, 彭勇^{1*}, 黄璐琦^{2*}, 肖培根¹

1. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100193

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700

摘要: 提出了一种利用 PubChem 数据库的数据资源, 为天然产物寻找可能靶点的方法。以山莨菪碱为例进行了演示, 发现了山莨菪碱 35 个潜在的作用靶标, 这些靶标解释了山莨菪碱已知的各种药理活性, 并给出了具有指导意义的新信息。该寻靶方法快速、便捷、经济, 不需要高性能计算支持, 结果相对准确, 是一种适合中药化学和植物化学领域的研究人员使用的天然产物生物活性预测和寻靶方法。

关键词: 天然产物; PubChem 数据库; 药物寻靶法; 山莨菪碱; 作用靶标

中图分类号: R285.51 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)11-2099-08

A rapid targeting method of natural products based on PubChem database

LIU Hai-bo¹, PENG Yong¹, HUANG Lu-qi², XIAO Pei-gen¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: To provide a new targeting method of natural products based on PubChem database with anisodamine as an example. Totally 35 potential targets, which give the explanation for the pharmacological activities of anisodamine, are found. Moreover, some new guided information is indicated. The targeting method is rapid, convenient, and free, and could provide a relatively accurate result without the support of high-performance computing. This method is easy to conduct for the researchers in chemistry of Chinese materia medica (CMM) and phytochemistry to predict the pharmacological activities of natural products and their acted targets, therefore it is a very promising method in CMM research.

Key words: natural products; PubChem database; targeting method; anisodamine; acted targets

随着 HPLC 等大型分析仪器的普及和 GC-MS、LC-MS、CE-MS 等色谱联用技术的推广, 大量天然产物被分离出来。通过构建天然产物实体库, 配合高通量、高内涵筛选技术, 可以实现批量药物的药理活性测定。但是, 尚缺乏有效的手段从化合物分子结构快速、廉价地预测药理活性。在植物化学和中药化学领域, 新发现的天然产物通常得到纯品的量较少, 经结构鉴定之后, 可供药理学研究的量非常有限。因此, 预测天然产物可能的药理活性, 指导药理实验的方向, 减少盲目性, 具有重要的现实意义。

近些年来, 基于计算机辅助药物设计和化学信息学的虚拟筛选方法逐渐被引入到中药研究中

来^[1-5]。其中, 尤以分子对接方法和药效团方法应用最为广泛, 研究对象包括天然产物、单味药和方剂, 并取得了许多具有指导意义的成果^[6-7]。但是, 此类虚拟筛选方法仍存在一些不足: 1) 主要利用的是天然产物和受体的结构信息, 对已有的生物活性信息利用不充分; 2) 普遍存在计算量与精确度之间的矛盾, 即随着对精确度要求的提高, 所需的计算量也大幅度提高; 3) 需要购买或者学习专门的化学软件, 并配备高性能计算平台。这些因素阻碍了虚拟筛选方法在中药领域的推广。

针对这一情况, 本文提供了一种基于 PubChem 网络数据库的天然产物寻靶方法, 该方法不需要高性能计算平台的支持, 对使用者没有知识背景和软

收稿日期: 2012-01-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目“罂粟科白屈菜族植物生物活性和毒性研究”(81072995)

作者简介: 刘海波(1977—), 男, 副研究员, 主要研究方向为化学信息学、中药信息学。Tel: (010)57833165 E-mail: hbliu@implad.ac.cn

*通讯作者 彭勇 Tel: (010)57833151 E-mail: ypeng@implad.ac.cn

黄璐琦 Tel: (010)64014411-2955 E-mail: huangluqi@263.net

件学习的要求, 寻靶速度快, 在几个小时内即可得到一批具有参考价值的靶标信息, 更适合一般中药研究者使用。

1 数据源

PubChem 是由美国国家健康研究院 (US National Institutes of Health, NIH) 支持, 基于美国国家生物技术信息中心生物信息平台的一个开放数据库项目^[8-11]。该数据库于 2004 年 9 月启动, 旨在促进小分子数据资源的公共利用^[12-13]。PubChem 数据库包括 3 个子数据库: PubChem Substance 用于存储机构和个人上传的化合物原始数据, 现有数据 8.7×10^6 条; PubChem Compound 库用于存储整理后的化合物化学结构信息, 现有化学结构 3×10^7 ; PubChem BioAssay 库用于存储生化实验数据, 目前有生化实验超过 5.8×10^5 项, 实验数据主要来自高通量筛选实验和科技文献。3 个数据库彼此联系, 可以互相访问, 并与 NIH 下属的其他蛋白、核酸、基因、文献等数据库相链接, 帮助用户快速获取相关信息。

PubChem 数据库存储了大量小分子化合物的结构和生化实验数据, 且所有数据均可免费使用, 因此是一个巨大的数据资源。基于 PubChem 的数据挖掘和新药开发研究已经开展起来^[14-17]。如何利用这些数据为中药研究服务, 还未见报道。

2 方法与结果

2.1 研究对象

本文以山莨菪碱 (anisodamine) 为例, 演示如何利用 PubChem 寻找天然产物可能的作用靶标。莨菪烷类生物碱 (tropane alkaloids) 是一类具有高生物活性的生物碱, 主要分布于茄科 (Solanaceae)、古柯科 (Erythroxylaceae) 以及旋花科 (Convolvulaceae) 植物中。山莨菪碱是从茄科植物山莨菪 [唐古特莨菪, *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher] 中提取的一种生物碱, 是重要的 M 型乙酰胆碱受体抑制剂。山莨菪碱的已知活性包括抑制平滑肌收缩、抑制血小板的聚集及血栓的形成; 抗氧化、清除自由基; 调节血管张力; 改善局部血液循环; 类肾上腺皮质激素样作用; 改善心功能和抗心律失常; 钙拮抗作用。山莨菪碱的脂溶性较差, 不易透过血脑屏障, 中枢作用很弱, 外周作用突出^[18]。PubChem 中没有收录该化合物的生物活性, 因此, 使用该化合物作为测试分子, 将寻靶的结果与现有报道相比较, 验证 PubChem 寻靶的准确性。

2.2 结构检索

登陆 PubChem 主页 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), 该页面提供 BioAssay、Compound、Substance 3 个数据库的关键词检索入口, 另外还有 Chemical structure search 和 BioActivity Analysis 2 个链接。从 Chemical structure search 进入结构检索界面。PubChem 结构检索提供 5 类检索方式, 分别是: 名称/文本 (Name / Text)、确定/相似性 (Identity / Similarity)、子结构/超结构 (Substructure / Superstructure)、分子式 (Molecular Formula)、3D 构象 (3D conformer)。此外还提供对检索条件的保存和调用功能。

笔者使用相似性检索进行寻靶研究。从 Identity / Similarity 进入检索界面 (图 1), 检索条件的设置分 3 个步骤。首先, 输入提问结构, 方法有 3 种: (1) 通过调用 PubChem Editor 在线编辑提问结构; (2) 使用提问结构的 SMILES 编码、InChI 码, 或者化合物在 PubChem 的编号 CID 进行检索; (3) 上传提问结构的结构文件, 文件格式为 mol 或 sdf 文件。这里通过上传 mol 文件输入提问结构。之后, 展开 Options 菜单, 设定检索选项, 对于相似性检索, 需要设定相似度阈值、检索时间限制和结果数量限制。这里设定相似度大于等于 90%, 时间和结果数量均为默认值。最后, 展开 Filters 菜单, 设定过滤器, 该功能用于设定在一个化合物子集中进行检索, 而不是对 PubChem 全部数据进行检索, 也可以在检索结果过多时, 对结果进行筛选使用, 此次检索不使用过滤器。

以山莨菪碱为提问结构进行相似性检索, 相似度设为 90%, 命中 612 个化合物。检索结构浏览界面 (图 2) 中, 每条命中的化合物记录分别由缩略图、名称/别名、相对分子质量、分子式、BioAssay 信息、CID 号码等信息构成。用户可以点击每个化合物的名称或者缩略图查看详细信息。需要说明的是, 检索结果中存在数据冗余的问题, 有同物异号、同名异物等情况发生。这主要由于 PubChem 数据来源比较复杂, 不同来源的化合物格式不统一, 虽然在由 Substance 数据库向 Compound 数据库转换的过程中进行了统一化操作, 但是并没有完全消除这方面的问题。在 90% 相似度水平上命中的 612 个化合物, 都具有莨菪碱的核心结构, 与山莨菪碱的结构差异主要表现在 3 个方面: 1) 某些原子的手性差异; 2) 托品烷和苯环上不同位置取代基的差异; 3) 被



图 1 PubChem 结构检索界面
Fig. 1 Interface of PubChem structure searching

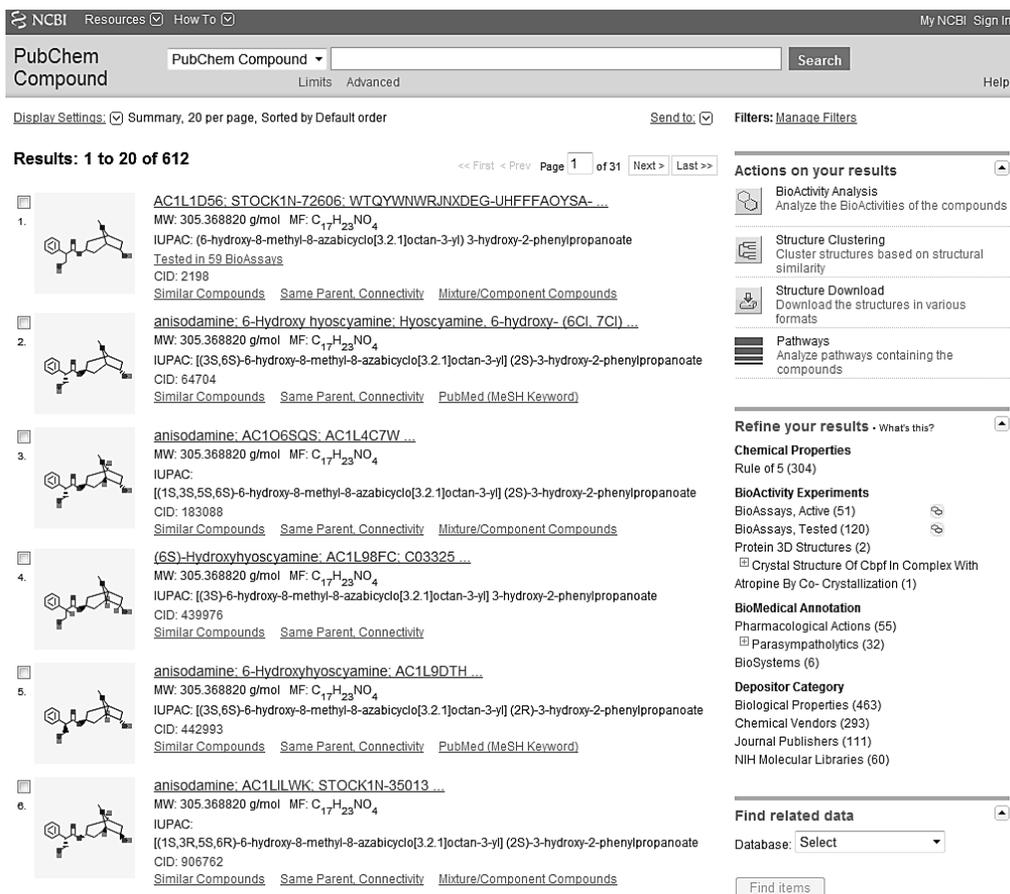


图 2 PubChem 检索结果
Fig. 2 PubChem searching results

命中的结构是季铵盐时，阴离子结构的差异。

2.3 BioAssay 分析

在结果界面的右侧，有 1 个“Refine your results”功能区，从 4 个方面给出了对检索结构的

统计结果，分别是化学性质 (Chemical Properties)、生物活性实验 (Bioactivity Experiments)、生物医药信息 (Biomedical Annotation)、数据来源 (Depositor Category)。此次检索使用 Bioactivity Experiments

中的 BioAssays, Active 查看与山莨菪碱结构相似的化合物所具有的生物活性。从图 2 可以看到, 在命中的 612 个化合物中, 共有 51 个化合物已报道具有某些生物活性。点击该链接后, 结果显示页面中, 化合物的数量由 612 个减少到 51 个。

下一步, 在结果界面的右侧, 找到“Actions on your results”功能区, 该区域提供了 4 个对结果集进行操作的选项: 生物活性分析 (Bioactivity Analysis)、结构聚类 (Structure Clustering)、结构下载 (Structure Download)、代谢通路分析 (Pathways)。本文主要使用 Bioactivity Analysis 功能。该功能可用于对检索到的化合物集合进行生物活性方面的统计分析, 所有计算工作在 BioAssay 服务器上完成, 统计结果返回给用户客户端。

Bioactivity Analysis 分 3 种形式: 概要 (Summary)、数据表 (Data Table)、构效关系 (Structure-Activity)。在概要形式下, 共有 BioAssays、Targets、Compounds 3 种汇总统计表。在 BioAssay 表中, 以生化实验为基本记录, 提供了每种实验中发现活性化合物的数量、实验内容简介

和相关靶标等信息。在 Targets 表中, 以靶标为基本记录, 汇总了作用于每种靶标的活性化合物数量(图 3)。Compounds 页面中, 以化合物为基本记录, 给出了每种化合物发现的生化活性的数量。本研究检索到的 51 个化合物在 PubChem 中共存储了 1 329 种生化实验数据, 涉及 464 种靶标。

在上述 3 种表格中, Targets 表是 PubChem 寻靶的最终结果。使用页面下端 Download 功能, PubChem 将 Targets 表生成一个 CSV 文件, 并给出链接, 用户通过链接将数据表下载到本地电脑。选取 Active Compounds 一项数值大于 0 的 35 个靶标, 即为寻靶结果 (表 1)。Active Compounds 值是与山莨菪碱相似的 51 个化合物中, 对该靶点有活性的化合物数量。表 1 中 Active Compounds 值越高的靶点是山莨菪碱的真实靶点的可能性越大, 应优先考察。

2.4 结果分析

对寻靶得到的 35 个靶点进行逐个考察, 将其对应的生物活性与山莨菪碱的已知生物活性进行比较 (表 2)。结果显示, 二者有高度的匹配性, 山莨菪

PubChem > BioActivity Services > BioActivity Analysis: Target

BioActivity Analysis: 1329 Bioassays, 464 unique Protein Targets and 51 Compounds

Summary | DataTable | Structure-Activity

Revise BioAssay and Compound Selection

BioAssay Summary: Total Bioassay (1329), MLP (786), Summary/Confirmatory (357), Primary (473)

Compound Summary: Total Compounds (51), Active (51)

Compound Structures: BioAssays | **Targets** | Compounds

Total Pages: 24 | Display: 20 | Go To Page: 1 | Navigation buttons

Protein Targets	BioAssays	Compounds		
		Active	Active Concentration <= 1µM	<= 1nM
<input type="checkbox"/> short transient receptor potential channel 6 [Mus musculus]	5	12	10	
<input type="checkbox"/> muscarinic acetylcholine receptor M1 [Rattus norvegicus]	19	11	9	4
<input type="checkbox"/> regulator of G-protein signaling 4 isoform 2 [Homo sapiens]	3	5		
<input type="checkbox"/> multidrug resistance protein 1 [Homo sapiens]	2	4		
<input type="checkbox"/> muscarinic acetylcholine receptor M4 [Rattus norvegicus]	1	3		
<input type="checkbox"/> LANA [Human herpesvirus 8]	1	3		
<input type="checkbox"/> prostaglandin E2 receptor EP2 subtype [Homo sapiens]	2	3		
<input type="checkbox"/> histone-lysine N-methyltransferase EHMT2 isoform b [Homo sapiens]	1	2	2	
<input type="checkbox"/> histone acetyltransferase KAT2A [Homo sapiens]	1	2	1	
<input type="checkbox"/> probable DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3A [Homo sapiens]	3	2		
<input type="checkbox"/> Chain A, Crystal Structure Of The Human 2-Oxoglutarate Oxygenase Loc390245	1	1		
<input type="checkbox"/> troponin I, cardiac muscle [Homo sapiens]	3	1		
<input type="checkbox"/> M18 aspartyl aminopeptidase [Plasmodium falciparum 3D7]	2	1		
<input type="checkbox"/> LMP-1 [Human herpesvirus 4]	4	1		
<input type="checkbox"/> Muscarinic receptor 3	2	1		
<input type="checkbox"/> muscarinic acetylcholine receptor M4 [Homo sapiens]	5	1	1	1
<input type="checkbox"/> troponin T, cardiac muscle isoform 3 [Homo sapiens]	3	1		
<input type="checkbox"/> polyadenylate-binding protein 1 [Bos taurus]	2	1		
<input type="checkbox"/> muscarinic acetylcholine receptor M1 [Homo sapiens]	7	1	2	1
<input type="checkbox"/> apoptotic protease-activating factor 1 isoform c [Homo sapiens]	2	1		

图 3 生物活性分析——靶点分析
Fig. 3 BioActivity Analysis—targets analysis

表 1 基于 PubChem 的山莨菪碱寻靶结果

Table 1 Targeting results based on PubChem for anisodamine

蛋白靶标	生物体	活性成分
short transient receptor potential channel 6	小鼠	12
muscarinic acetylcholine receptor M1	大鼠	11
regulator of G-protein signaling 4 isoform 2	人	5
multidrug resistance protein 1	人	4
muscarinic acetylcholine receptor M4	大鼠	3
LANA	人疱疹病毒 8 型	3
prostaglandin E2 receptor EP2 subtype	人	3
histone-lysine N-methyltransferase EHMT2 isoform b	人	2
histone acetyltransferase KAT2A	人	2
probable DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3A	人	2
14-3-3 protein zeta/delta	人	1
4'-phosphopantetheinyl transferase	N/A	1
5-hydroxytryptamine receptor 5A	人	1
apoptotic protease-activating factor 1 isoform c	人	1
cardiac alpha tropomyosin	猪	1
chromobox protein homolog 1	人	1
D (1A) dopamine receptor	人	1
DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G	人	1
human 2-oxoglutarate oxygenase Loc390245	人	1
LMP-1	人疱疹病毒 4 型	1
M18 aspartyl aminopeptidase	疟原虫 <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	1
muscarinic acetylcholine receptor M1	人	1
muscarinic acetylcholine receptor M2	人	1
muscarinic acetylcholine receptor M3	人	1
muscarinic acetylcholine receptor M4	人	1
muscarinic acetylcholine receptor M5	人	1
muscarinic receptor 3	N/A	1
phospholipase A2 VRV-PL-VIIIa	N/A	1
polyadenylate-binding protein 1	牛	1
potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1	人	1
salicylate synthase MbtI	结核杆菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1
thioredoxin glutathione reductase	曼氏血吸虫	1
troponin C, slow skeletal, and cardiac muscles	人	1
troponin I, cardiac muscle	人	1
troponin T, cardiac muscle isoform 3	人	1

碱的全部已知生物活性均可用寻靶得到的靶点进行解释。如 M 乙酰胆碱受体的 5 种亚型均被发现是山莨菪碱的可能靶标,这与目前所掌握的知识相吻合;山莨菪碱对心脏的作用可以用肌钙蛋白和心肌原肌

球蛋白靶点解释;山莨菪碱的外周血管作用可以用多巴胺受体、前列腺素受体、5-羟色胺受体等靶点解释等。通过此方法还发现,若干与细胞周期和基因表达相关的酶也是山莨菪碱潜在的作用靶标。这

表 2 寻靶结果与山莨菪碱已知活性的对应关系

Table 2 Comparison on targeting results and reported activities of anisodamine

从 PubChem 寻找到的靶点	靶点对应生物活性	山莨菪碱已知生物活性
muscarinic acetylcholine receptor M1—5	M 乙酰胆碱受体	M 乙酰胆碱受体抑制剂, 抑制平滑肌收缩
troponin C, slow skeletal, and cardiac muscles	肌钙蛋白, 调节心肌收缩	改善心功能和抗心律失常
troponin I, cardiac muscle		
troponin T, cardiac muscle isoform 3		
cardiac alpha tropomyosin	心肌原肌球蛋白, 调节心肌收缩	
D (1A) dopamine receptor	多巴胺受体, 影响外周血管收缩和扩张	改善局部血液循环, 血管张力
prostaglandin E2 receptor EP2 subtype	前列腺素 E2 受体, 血管扩张、松弛平滑肌	调节剂, 抑制平滑肌收缩
5-hydroxytryptamine receptor 5A	5-羟色胺受体, 胃肠道和支气管的平滑肌收缩、血管收缩和舒张、血小板聚集, 其激动剂有抗炎作用, 止痛	抑制平滑肌收缩, 血管张力调节剂, 类肾上腺皮质激素样作用
phospholipase A2 VRV-PL-VIIIa	磷脂酶 A2, 花生四烯酸代谢通路中的关键酶	抑制血小板的聚集及血栓的形成
thioredoxin glutathione reductase	硫氧还蛋白还原酶, 硫氧还蛋白可以调节细胞内氧化还原平衡, 修复过氧化物造成的伤害	抗氧化
short transient receptor potential channel 6	TRPC6, Ca ²⁺ 和 Na ⁺ 离子通道	钙拮抗作用
chromobox protein homolog 1	基因表达、细胞周期	尚无对应活性
probable DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3A		
DNA dC->dU-editing enzyme APOBEC-3G		
14-3-3 protein zeta/delta		
apoptotic protease-activating factor 1 isoform c		
2-oxoglutarate oxygenase Loc390245		
histone-lysine N-methyltransferase EHMT2 isoform b		
histone acetyltransferase KAT2A		
latency-associated nuclear antigen (LANA-1)		
LMP-1	抗病毒相关	
multidrug resistance protein 1	信号传递	
regulator of G-protein signaling 4 isoform 2	尚不明确	
4'-phosphopantetheinyl transferase		
M18 aspartyl aminopeptidase		
polyadenylate-binding protein 1		
potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1		
salicylate synthase MbtI		

些靶点没有已报道的生物活性与之对应, 这一发现为该化合物的研究指出了一个新方向。本文的重点在方法的介绍, 而非对山莨菪碱的寻靶研究, 因此对寻靶结果不再进行深入讨论。以上结果初步验证了基于 PubChem 数据库的寻靶方法的可行性, 说明

该方法可以为中药活性成分研究提供具有指导意义的信息。

3 讨论

化合物寻靶的虚拟筛选一般分为快速筛选和精细筛选 2 个阶段进行, 在第 1 阶段中, 一般采用刚

性对接或者药效团检索方法,以较低的计算成本在短时间内划定候选靶标范围;在第2阶段中,可以采用柔性对接甚至动力学模拟等高计算量的方法对候选靶标逐个进行精细筛查,以提高筛选的精确度。本文提出的方法属于第1阶段的快速寻靶方法。使用本方法得到候选靶标列表后,有计算条件的实验室,可以进行第2步精细筛选。对于一般的中药化学和植化研究人员来说,不必再进行第2阶段虚拟筛选工作,可以直接基于候选靶标列表,结合现有知识、经验判断、药理检验条件、成本等因素,确定药理筛查的方向。

本文所述寻靶方法的精确性受到算法和数据两方面因素的影响。在算法方面,本文所述方法的核心是基于分子结构相似性的药理活性预测,即基于药物分子与已知蛋白配体小分子之间的结构相似性的计算结果,预测药物分子是否能作用于该蛋白靶标。已有研究表明该方法能有效预测药物分子的作用靶点,建立药物靶点间的联系^[19-21]。尽管如此,由于分子相似性算法很多,算法的选择也是影响预测准确度的关键因素。最理想的情况是生物活性具有较高相似度的分子,在结构相似度上也获得比较高的打分值。然而,目前尚无关于 PubChem 数据库相似性算法对小分子药理活性预测性能方面的研究报道。对于 PubChem 的开发人员来说,相似性算法的检索速度无疑是需要优先考虑的,是否可以预测生物活性可能会排在其后。因此这一问题需要进一步研究。

在数据方面, PubChem BioAssay 数据库中的数据具有多源性,不同来源的数据之间存在质量差异和系统误差。此外,由于库中大部分数据是由高通量实验或者从文献中抽取得到的,所以存在实验误差和数据提取过程中产生的误差。研究人员在使用过程中应对 Bioassay 数据进行详细分类、筛选和考证。表1所示的寻靶结果,每个靶点的可靠性与 Active Compounds 值正相关,对于 Active Compounds 值为1的靶点,应仔细考证数据的来源后再考虑使用。

天然产物和人工设计合成的化合物是新药开发的两大来源,二者各具优势。天然产物多数具有一定的生物活性,分子的类药性比较好^[22-23]。人工合成化合物数量多、增长速度快、骨架具有更高的多样性、药理实验数据丰富。如果能够充分挖掘利用化学药物领域的数据库资源,将其成果引入到中药和

天然药物的研发中来,将对天然产物新药开发和中药现代化产生巨大的推动作用。而该方法是在此方面的一个尝试。

进入信息时代以来,科研信息资源对于科学研究的重要性日益提高。SciFinder、STN、MDL Crossfire、Derwent 等大型商业数据库在科研领域的地位不断凸显。在给用户提供丰富的数据资源的同时,也伴随着高昂的收费。与此同时,国际上也有一些高性能、高时效性且维护良好的开放网络数据库资源,如 PubChem、PubMed、KEGG、ChemSpider、ZINC 等。开放网络数据库的利用对突破数据垄断、扩宽信息渠道、降低科研成本、加速研究进展具有重要的意义,国内科研单位应给予充分重视。

致谢: PubChem 项目 Bioassay 小组负责人王彦力博士的热情帮助!

参考文献

- [1] Ehrman T M, Barlow D J, Hylands P J. In silico search for multi-target anti-inflammatories in Chinese herbs and formulas [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(6): 2204-2218.
- [2] Harvey A L. Natural products in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(19/20): 894-901.
- [3] Koehn F E. High impact technologies for natural products screening [J]. *Prog Drug Res*, 2008, 65: 177-210.
- [4] Rollinger J M, Stuppner H, Langer T. Virtual screening for the discovery of bioactive natural products [J]. *Prog Drug Res*, 2008, 65: 213-249.
- [5] 杨文字, 万德光, 杨鑫焜. 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.
- [6] 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(1): 9-16.
- [7] 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.
- [8] Wang Y, Xiao J, Suzek T O, et al. PubChem's BioAssay database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(D1): 400-412.
- [9] Wang Y, Bolton E, Dracheva S, et al. An overview of the PubChem BioAssay resource [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 255-266.
- [10] Wang Y, Xiao J, Suzek T O, et al. PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 623-633.
- [11] Sayers E W, Barrett T, Benson D A, et al. Database

- resources of the National Center for Biotechnology Information [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 38-51.
- [12] Austin C P, Brady L S, Insel T R, *et al.* NIH molecular libraries initiative [J]. *Science*, 2004, 306(5699): 1138-1139.
- [13] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap [J]. *Science*, 2003, 302(5642): 63-72.
- [14] Li Q, Wang Y, Bryant S H. A novel method for mining highly imbalanced high-throughput screening data in PubChem [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(24): 3310-3316.
- [15] Han L, Wang Y, Bryant S H. Developing and validating predictive decision tree models from mining chemical structural fingerprints and high-throughput screening data in PubChem [J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 401.
- [16] Hur J, Wild D J. PubChemSR: a search and retrieval tool for PubChem [J]. *Chem Cent J*, 2008, 2: 11.
- [17] Li Q, Cheng T, Wang Y, *et al.* PubChem as a public resource for drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(23/24): 1052-1057.
- [18] 周家驹, 谢桂荣, 严新建. 中药原植物化学成分集 [M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [19] Keiser M J, Setola V, Irwin J J, *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs [J]. *Nature*, 2009, 462(7270): 175-181.
- [20] Keiser M J, Roth B L, Armbruster B N, *et al.* Relating protein pharmacology by ligand chemistry [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(2): 197-206.
- [21] Rosen J, Gottfries J, Muresan S, *et al.* Novel chemical space exploration via natural products [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(7): 1953-1962.
- [22] Butler M S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(3): 475-516.
- [23] Baker D D, Chu M, Oza U, *et al.* The value of natural products to future pharmaceutical discovery [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24(6): 1225-1244.

《中草药》杂志获国家自然科学基金出版基金资助

8月17日, 2012年度国家自然科学基金申请项目评审结果公布, 《中草药》杂志喜获重点学术期刊项目资助。

国家自然科学基金委员会在2012年度项目申请集中接收期间共接收各类项目申请170 792项, 经初步审查受理165 651项。根据《国家自然科学基金条例》、国家自然科学基金相关类型项目管理规定的规定和专家评审意见, 决定资助面上项目、重点项目、优秀青年科学基金项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目、海外及港澳学者合作研究基金项目、国家基础科学人才培养基金项目、重大国际(地区)合作研究项目、科学仪器基础研究专款项目、国家重大科研仪器设备研制专项自由申请项目、部分联合基金项目和重点学术期刊项目合计34 779项。

《中草药》杂志以“新”——选题新、发表成果创新性强, “快”——编辑出版速度快, “高”——刊文学术水平和编辑质量高为办刊特色, 载文覆盖面广、信息量大、学术水平高, 近年屡获大奖, 如中国出版政府奖期刊奖、国家期刊奖、新中国60年有影响力的期刊及期刊人、百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊等。《中草药》杂志将以此为契机, 进一步提高期刊的学术水平, 扩大影响力, 并带动中草药杂志社的整体发展, 走集团化道路, 把中草药杂志社做大做强。同时, 将竭力打造中草药英文版——*Chinese Herbal Medicines*, 积极推进其国际化进程, 为中药现代化、国际化做出更大的贡献!